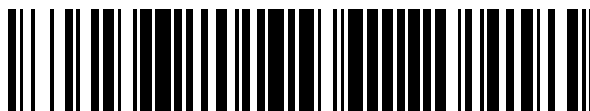


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 590 987**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/4985** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.04.2010 PCT/EP2010/055715**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.11.2010 WO10125102**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2010 E 10720006 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.06.2016 EP 2424869**

54 Título: **Derivados de 5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina como moduladores de P2X7**

30 Prioridad:

**29.04.2009 US 173701 P**

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

**24.11.2016**

73 Titular/es:

**GLAXO GROUP LIMITED (100.0%)  
980 Great West Road  
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**DEAN, DAVID KENNETH;  
MUNOZ-MURIEDAS, JORGE;  
SIME, MAIRI;  
STEADMAN, JON GRAHAM ANTHONY;  
THEWLIS, RACHEL ELIZABETH ANNE;  
TRANI, GIANCARLO y  
WALTER, DARYL SIMON**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 590 987 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de 5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina como moduladores de P2X7

La presente invención se refiere a derivados bicíclicos condensados, específicamente a derivados de triazol condensados, que modulan la función del receptor P2X7 y pueden antagonizar los efectos del ATP en el receptor P2X7 ("antagonistas del receptor P2X7"); a los procedimientos para su preparación; a las composiciones farmacéuticas que los contienen; y al uso de dichos compuestos en un tratamiento.

**Antecedentes de la invención**

El receptor P2X7 es un canal de iones controlado por ligando que se expresa en células de linaje hematopoyético, por ejemplo, macrófagos, microglía, mastocitos, y linfocitos (T y B) (véase, por ejemplo, Collo, y col. Neuropharmacology, Vol. 36, pág. 1277-1283 (1997)), y que se activa mediante nucleótidos extracelulares, especialmente el trifosfato de adenosina (ATP). La activación de los receptores P2X7 se ha implicado en la formación de células gigantes, desgranulación, muerte celular citolítica, replicación de CD62L, regulación de la proliferación celular, y liberación de citoquinas proinflamatorias tales como interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ) (por ejemplo, Ferrari, y col., J. Immunol., Vol.176, pp3877-3883 (2006)), interleuquina 18 (IL-18), y factor alfa de necrosis tumoral (TNF $\alpha$ ) (por ejemplo, Hide, y col. Journal of Neurochemistry, Vol.75, pág. 965-972 (2000)). Los receptores P2X7 también se encuentran en las células presentadoras de antígenos, queratinocitos, células parótidas, hepatocitos, eritrocitos, células eritroleucémicas, monocitos, fibroblastos, células de la médula ósea, neuronas, y células mesangiales renales. Adicionalmente, el receptor P2X7 se expresa mediante terminales presinápticos en los sistemas nerviosos central y periférico, y se ha demostrado que media la liberación del glutamato en células gliales (Anderson, C. y col. Drug. Dev. Res., Vol.50, página 92 (2000)).

La situación del receptor P2X7 en las células fundamentales del sistema inmunitario, junto con su capacidad para liberar importantes mediadores inflamatorios desde estas células, sugiere un papel potencial de los antagonistas del receptor P2X7 en el tratamiento de una amplia gama de enfermedades incluyendo dolor y trastornos neurodegenerativos. Recientes estudios preclínicos *in vivo* han implicado directamente al receptor P2X7 en el dolor tanto inflamatorio como neuropático (Dell'Antonio y col., Neurosci. Lett., Vol.327, pág. 87-90 (2002). Chessell, IP., y col., Pain, Vol.114, pág. 386-396 (2005), Honore y col., J. Pharmacol. Exp. Ther., Vol.319, p 1376-1385 (2006)) mientras que existe evidencia *in vitro* de que los receptores de P2X7 median la muerte de neuronas corticales inducida por células microgliales (Skaper, S.D., y col., Glia, Vol.54, p234-242 (2006)). Además, se ha observado una regulación en exceso del receptor P2X7 alrededor de las placas  $\beta$ -amiloides en un modelo de ratón transgénico de la enfermedad de Alzheimer (Parvathenani, L. y col. J. Biol. Chem., Vol. 278(15), pág. 13309-13317 (2003)).

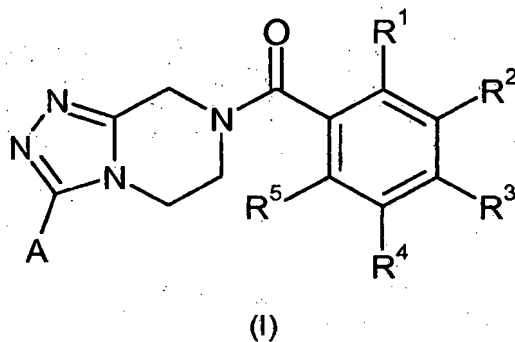
El documento WO 2009/027730 A1 divulga quinolin-4-onas y 4-oxodihidrocinoquinas que pueden incluir un resto 5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (véase, por ejemplo, Ej. 6) para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y neurodegeneración.

El documento WO 2008/124153 A1 divulga compuestos con un resto heteroaromático que se puede unir a un resto 5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (véase el Ej. 24) para su uso como moduladores de P2X7.

**Sumario de la invención**

La presente invención proporciona compuestos que modulan la función del receptor P2X7 y pueden antagonizar los efectos del ATP en el receptor P2X7 ("antagonistas del receptor P2X7").

En un primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que A y R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> son como se define en la reivindicación 1.

**Descripción detallada de la invención**

Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo" (cuando se utiliza como un grupo o parte de un grupo) se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, Alquilo C<sub>1-6</sub> significa una cadena de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene como mínimo 1 y como máximo 6 átomos de carbono. Alquilo o alquilo C<sub>1-6</sub> puede ser, por ejemplo, pero sin limitación: metilo (Me), etilo (Et), *N*-propilo (propilo), isopropilo (1-metiletilo), *N*-butilo (butilo), isobutilo, sec-butilo, t-butilo, *N*-pentilo, 3-metilbutilo, 1-etilpropilo, *N*-hexilo o isohexilo.

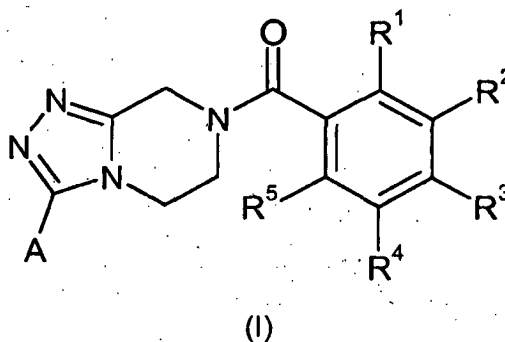
"Fluoroalquilo C<sub>1-2</sub>" significa alquilo C<sub>1-2</sub> sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor; por ejemplo, metilo sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor (es decir, trifluorometilo (-CF<sub>3</sub>); difluorometilo o monofluorometilo); en particular trifluorometilo (-CF<sub>3</sub>).

"Cicloalquilo C<sub>3-6</sub>" puede ser ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

El término "halógeno" se utiliza en el presente documento para significar, salvo que se indique de otra forma, un grupo que es flúor, cloro, bromo o yodo. Un halógeno puede ser, por ejemplo, flúor o cloro.

Se debe entender que la presente invención abarca y divulga todas las posibles combinaciones de realizaciones particulares, preferidas, adecuadas, u otras realizaciones de grupos o características (por ejemplo, de A, Het, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>8</sup>, X<sup>9</sup>, X<sup>10</sup>, y X<sup>11</sup>, y/o n<sup>1</sup>), por ejemplo, abarca o divulga todas las posibles combinaciones de realizaciones de diferentes grupos o rasgos, cuyas realizaciones se describen en el presente documento.

De acuerdo con la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que:

A es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> (por ejemplo, metilo o etilo), alcoxi C<sub>1-3</sub> (por ejemplo, metoxi), fluoroalquilo C<sub>1-2</sub> (por ejemplo, trifluorometilo), halógeno (por ejemplo, bromo, cloro o yodo), NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Het, o fenilo en la que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres (por ejemplo, uno o dos) sustituyentes que son independientemente flúor, cloro, alquilo C<sub>1-3</sub> (por ejemplo, metilo) o metoxi;

en la que Het es:

i) un anillo monocíclico heteroaromático de seis miembros que contiene uno, dos o tres (por ejemplo, uno o dos) átomos de nitrógeno del anillo, o

ii) un anillo monocíclico heteroaromático de cinco miembros que contiene uno, dos o tres (por ejemplo, uno o dos) heteroátomos en el anillo que son independientemente N, O o S, en la que como máximo uno de los heteroátomos del anillo de 5 miembros es O o S;

y en la que Het está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que son independientemente alquilo C<sub>1-3</sub> (por ejemplo, metilo), flúor, cloro, OH (incluyendo un tautómero del mismo), o metoxi; y en la que:

R<sup>1</sup> es hidrógeno, cloro, flúor, bromo, fluoroalquilo C<sub>1</sub> (por ejemplo, -CF<sub>3</sub>), ciano o alquilo C<sub>1-3</sub> (por ejemplo, metilo);

R<sup>2</sup> es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, fluoroalquilo C<sub>1</sub> (por ejemplo, -CF<sub>3</sub>), ciano o alquilo C<sub>1-3</sub> (por ejemplo, metilo),

R<sup>3</sup> es hidrógeno, flúor o cloro,

R<sup>4</sup> es hidrógeno;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, flúor, cloro o metilo; y

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub> (por ejemplo, hidrógeno o metilo); o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se toman conjuntamente y son -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>1</sup>- en la que n<sup>1</sup> es 3, 4, 5 o 6 (por ejemplo, 3,

4 o 5);

5 en la que, cuando A es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, fluoroalquilo C<sub>1-2</sub>, halógeno o NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, entonces R<sup>1</sup> es cloro, flúor, bromo, fluoroalquilo C<sub>1</sub> (por ejemplo, -CF<sub>3</sub>), ciano o alquilo C<sub>1-3</sub> (por ejemplo, metilo), y al menos uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es diferente de hidrógeno; y cuando A es Het o fenilo opcionalmente sustituido, entonces R<sup>1</sup> es hidrógeno, cloro, flúor, bromo, fluoroalquilo C<sub>1</sub> (por ejemplo, -CF<sub>3</sub>), ciano o alquilo C<sub>1-3</sub> (por ejemplo, metilo), y al menos uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es diferente de hidrógeno; y en la que, cuando R<sup>5</sup> es flúor, cloro o metilo, entonces R<sup>1</sup> es cloro, flúor, fluoroalquilo C<sub>1</sub> (por ejemplo, trifluorometilo) o metilo y R<sup>2</sup> es hidrógeno.

10 En una realización, A es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> (por ejemplo, metilo o etilo), alcoxi C<sub>1-3</sub> (por ejemplo, metoxi), fluoroalquilo C<sub>1-2</sub> (por ejemplo, trifluorometilo), halógeno (por ejemplo, bromo, cloro o yodo), NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Het, o fenilo opcionalmente sustituido.

En una realización particular, A es metilo, etilo, metoxi, fluoroalquilo C<sub>1</sub> (por ejemplo, trifluorometilo), halógeno (por ejemplo, bromo, cloro o yodo, tal como bromo o yodo), NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Het, o fenilo en la que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres (por ejemplo, uno o dos) sustituyentes que son independientemente flúor, cloro, alquilo C<sub>1-3</sub> (por ejemplo, metilo) o metoxi.

15 En una realización más concreta, A es trifluorometilo, bromo, yodo, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Het, o fenilo en la que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que independientemente son flúor, cloro, metilo o metoxi. En una realización aún más concreta, A es Het o fenilo en la que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que independientemente son flúor, cloro, metilo o metoxi.

20 En una realización, cuando A es fenilo, entonces el fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres (por ejemplo, uno o dos) sustituyentes que son independientemente flúor, cloro, alquilo C<sub>1-3</sub> (por ejemplo, metilo) o metoxi.

En una realización, A es 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 3-clorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 3-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-fluorofenilo o 2,4-difluorofenilo, o en una realización más concreta, A es A es 4-fluorofenilo o 2,4-difluorofenilo; o preferentemente A es 4-fluorofenilo.

25 Preferentemente, A es Het o fenilo en la que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes flúor. Más preferentemente, A es Het, 4-fluorofenilo o 2,4-difluorofenilo. De forma aún más preferente, A es Het o 4-fluorofenilo.

En una realización particular, Het es:

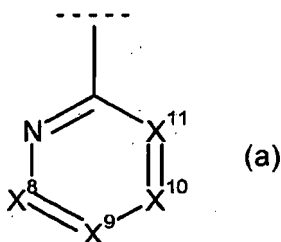
- i) un anillo monocíclico heteroaromático de seis miembros que contiene uno, dos o tres (por ejemplo, uno o dos) átomos de nitrógeno del anillo, o
- 30 ii) un anillo monocíclico heteroaromático de cinco miembros que contiene uno, dos o tres (por ejemplo, uno o dos) heteroátomos en el anillo que son independientemente N, O o S, en la que como máximo uno de los heteroátomos del anillo de 5 miembros es O o S;

y en la que Het está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que son independientemente metilo o flúor.

35 Preferentemente, Het es un sistema de anillo heteroaromático unido a un átomo de carbono, es decir, el anillo heteroaromático está unido a la posición 3 de una tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina *via* un enlace a un átomo de carbono del sistema de anillo heteroaromático de Het.

40 En una realización particular, cuando Het es el anillo monocíclico heteroaromático de 5 miembros sustituido que contiene uno, dos o tres heteroátomos que son independientemente N, O o S, en la que como máximo uno de los heteroátomos del anillo de 5 miembros es O o S; entonces, al menos uno de los heteroátomos del anillo de 5 miembros es nitrógeno.

En una realización particular, cuando Het es el anillo monocíclico heteroaromático de 6 miembros sustituido que contiene uno, dos o tres (por ejemplo, uno o dos) átomos de nitrógeno del anillo, entonces Het tiene la subfórmula (a):



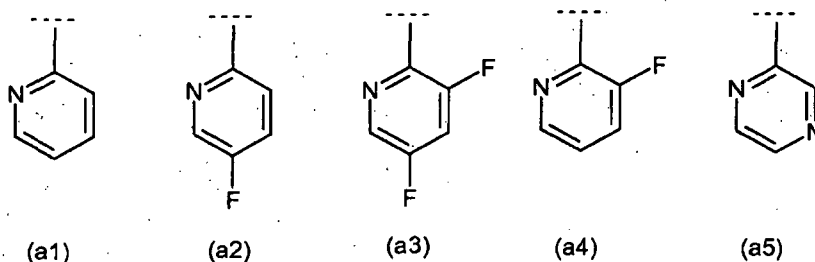
en la que ninguno, uno o dos (en particular ninguno o uno) de X<sup>8</sup>, X<sup>9</sup>, X<sup>10</sup>, y X<sup>11</sup> son un átomo de nitrógeno, y

el resto de  $X^8$ ,  $X^9$ ,  $X^{10}$ , y  $X^{11}$  son  $C-R^8$ ,  $C-R^9$ ,  $C-R^{10}$ , y  $C-R^{11}$  respectivamente en que  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ , y  $R^{11}$  son independientemente hidrógeno, alquilo  $C_{1-3}$  (por ejemplo, metilo), flúor, cloro, OH (incluyendo un tautómero del mismo) o metoxi.

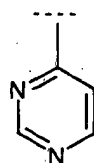
5 En una realización particular,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ , y  $R^{11}$  son independientemente hidrógeno, metilo, flúor, cloro o metoxi; más especialmente hidrógeno, metilo o flúor.

En una realización,  $R^8$  se selecciona entre hidrógeno, metilo, flúor, cloro, OH o metoxi, por ejemplo cloro o metoxi. En otra realización,  $R^{10}$  se selecciona entre hidrógeno, metilo o flúor. En otra realización particular,  $R^9$  es hidrógeno o flúor.

En una realización particular, cuando Het es el anillo monocíclico heteroaromático de 6 miembros sustituido, entonces Het tiene la subfórmula (a1) a (a6):

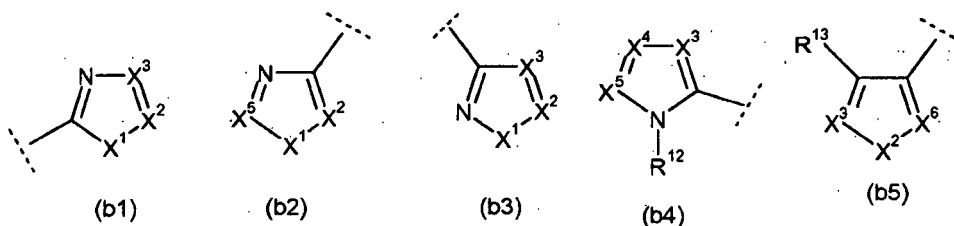


10



(a6)

15 En una realización particular, cuando Het es el anillo monocíclico heteroaromático de 5 miembros sustituido que contiene uno, dos o tres (por ejemplo, uno o dos) heteroátomos en el anillo que son independientemente N, O o S, en la que como máximo uno de los heteroátomos del anillo de 5 miembros es O o S; entonces Het tiene la subfórmula (b1), (b2), (b3), (b4) o (b5):



en la que:

$X^1$  es O, S o  $NR^{12}$ ;

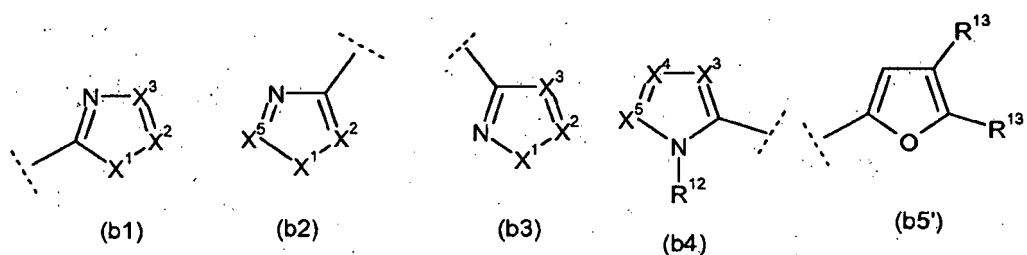
20  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ , y  $X^5$  son independientemente N o  $CR^{13}$ , con la condición de que haya solamente uno, dos o tres (tal como solamente uno o dos) heteroátomos del anillo presentes en el anillo monocíclico heteroaromático de 5 miembros de Het; y  $X^6$  es O, S; y en la que:

$R^{12}$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-3}$  (especialmente hidrógeno o metilo); y

25 cada  $R^{13}$  es independientemente hidrógeno, alquilo  $C_{1-3}$  (por ejemplo, metilo), flúor, cloro, OH (incluyendo un tautómero del mismo) o metoxi (especialmente flúor o metoxi);

siempre que  $R^{12}$  y cada  $R^{13}$  son tales que el anillo monocíclico heteroaromático de 5 miembros Het está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes.

30 En una realización particular, cuando Het es el anillo monocíclico heteroaromático de 5 miembros sustituido que contiene uno, dos o tres (por ejemplo, uno o dos) heteroátomos en el anillo que son independientemente N, O o S, en la que como máximo uno de los heteroátomos del anillo de 5 miembros es O o S; entonces Het tiene la subfórmula (b1), (b2), (b3), (b4) o (b5):



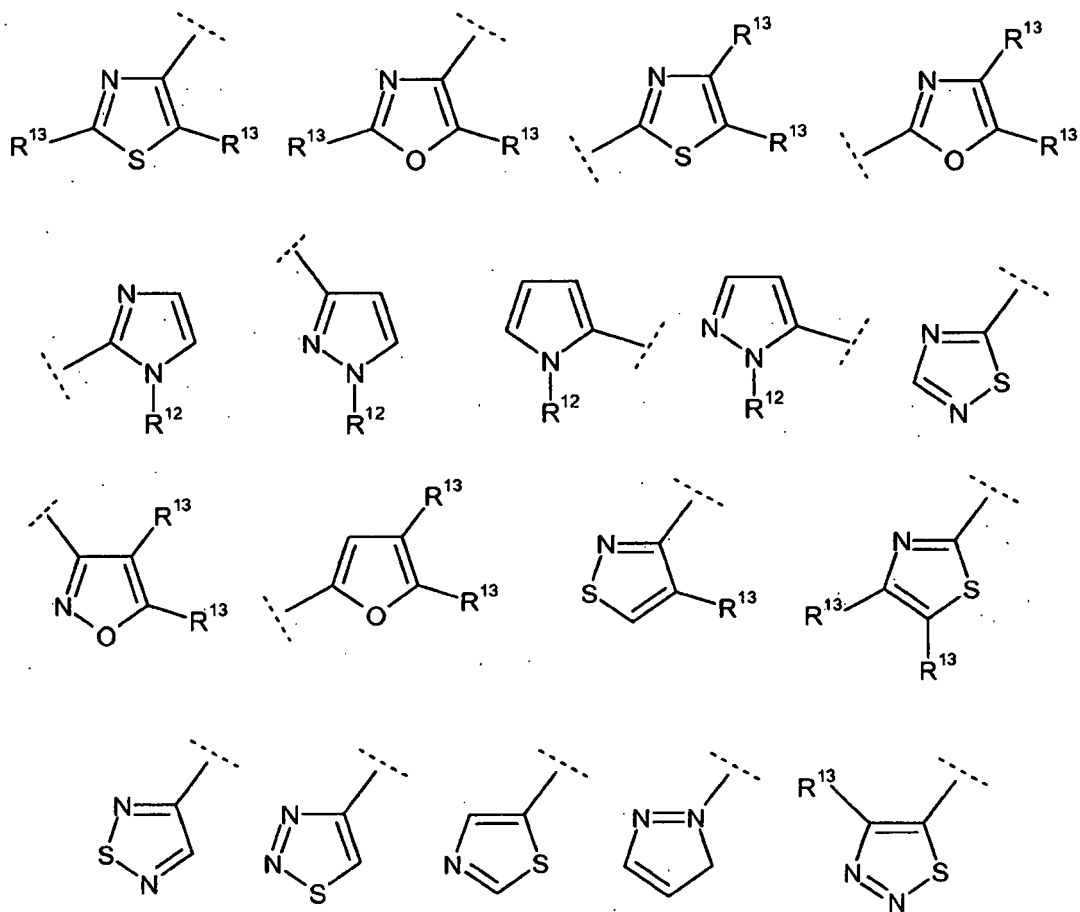
en la que:

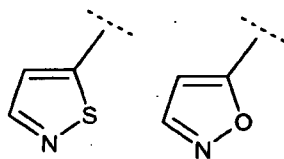
$X^1$  es O, S o  $NR^{12}$ ; y

$X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ , y  $X^5$  son independientemente N o  $CR^{13}$ , con la condición de que haya solamente uno, dos o tres (tal como solamente uno o dos) heteroátomos del anillo presentes en el anillo monocíclico heteroaromático de 5 miembros de Het; y en la que  $R^{12}$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-3}$  (especialmente hidrógeno o metilo); y cada  $R^{13}$  es independientemente hidrógeno, alquilo  $C_{1-3}$  (por ejemplo, metilo), flúor, cloro, OH (incluyendo un tautómero del mismo) o metoxi (especialmente flúor o metoxi);

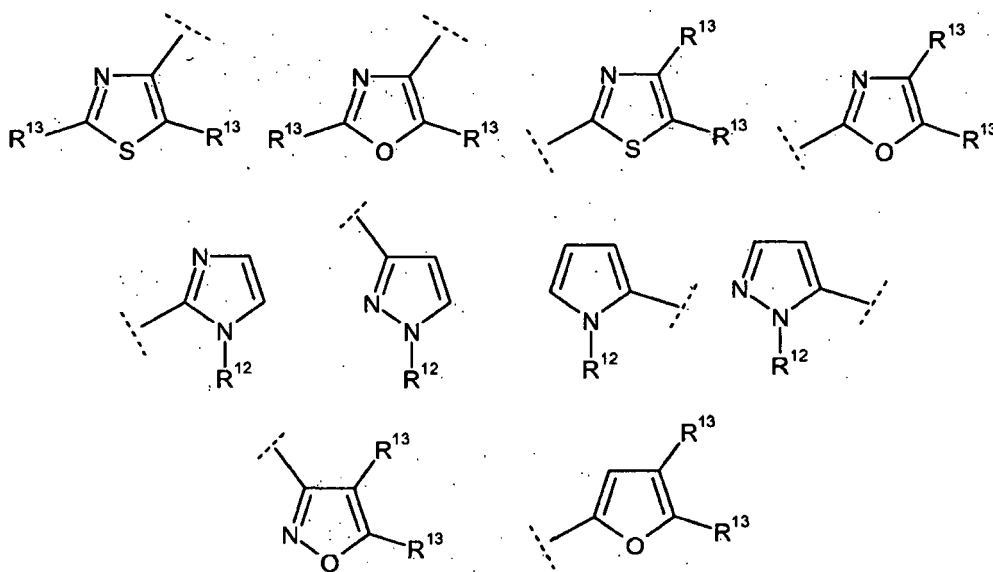
siempre que  $R^{12}$  y cada  $R^{13}$  son tales que el anillo monocíclico heteroaromático de 5 miembros Het está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes.

En una realización particular adicional, cuando Het es el anillo monocíclico heteroaromático de 5 miembros sustituido que contiene uno, dos o tres (por ejemplo, uno o dos) heteroátomos en el anillo que son independientemente N, O o S, en la que como máximo uno de los heteroátomos del anillo de 5 miembros es O o S; y Het tiene la subfórmula (b1), (b2), (b3), (b4) o (b5'); entonces Het es uno de la siguiente subfórmula, en la que  $R^{12}$  es independientemente hidrógeno o metilo, y cada  $R^{13}$  es independientemente hidrógeno o metilo:





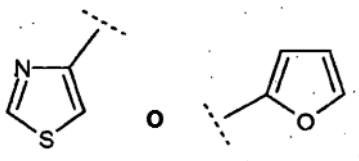
5 En una realización más concreta, cuando Het es el anillo monocíclico heteroaromático de 5 miembros sustituido que contiene uno, dos o tres (por ejemplo, uno o dos) heteroátomos en el anillo que son independientemente N, O o S, en la que como máximo uno de los heteroátomos del anillo de 5 miembros es O o S; y Het tiene la subfórmula (b1), (b2), (b3) o (b4); entonces Het es uno de la siguiente subfórmula, en la que  $R^{12}$  es independientemente hidrógeno o metilo, y cada  $R^{13}$  es independientemente hidrógeno o metilo:



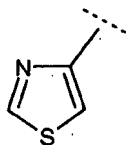
10 Preferentemente, cuando Het es una de las subfórmulas anteriores que contienen dos grupos  $R^{13}$ , entonces uno de los  $R^{13}$  es hidrógeno, y el otro de los  $R^{13}$  es hidrógeno o metilo. En una realización particular, ambos  $R^{13}$  son hidrógeno.

En una realización particular, cuando Het es el anillo monocíclico heteroaromático de 5 miembros sustituido, entonces Het es como se ha definido en uno cualquiera de los Ejemplos del presente documento.

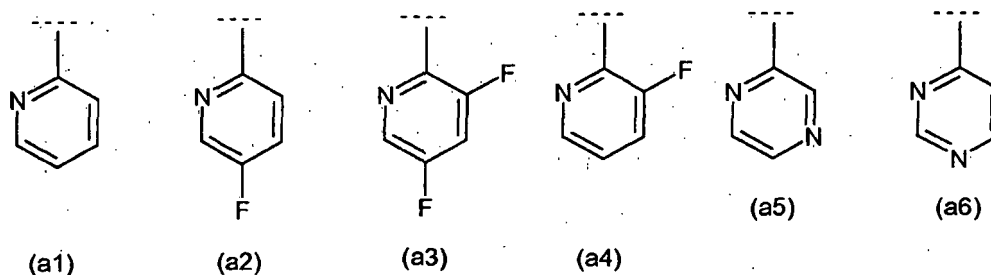
15 Preferentemente, cuando Het es el anillo monocíclico heteroaromático de 5 miembros sustituido, entonces Het es



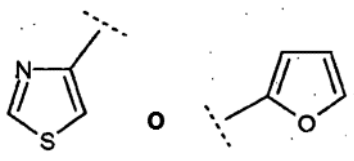
o más preferentemente



20 Por tanto, preferentemente, A es 4-fluorofenilo, o A es Het, en la que Het es un anillo monocíclico heteroaromático de 6 miembros de subfórmula (a1), (a2), (a3), (a4), (a5) o (a6):



o Het es un anillo monocíclico heteroaromático de 5 miembros que es



5 En una realización particular,  $R^1$  es hidrógeno, cloro, flúor, C-fluoroalquilo (por ejemplo,  $-CF_3$ ), ciano o metilo. Más particularmente,  $R^1$  es cloro, flúor, fluoroalquilo  $C_1$  (por ejemplo,  $-CF_3$ ), o metilo. Aún más especialmente,  $R^1$  es cloro, flúor o metilo. Todavía más especialmente,  $R^1$  es cloro o flúor.

Preferentemente,  $R^1$  es cloro.

En una realización particular,  $R^2$  es hidrógeno, flúor, cloro, fluoroalquilo  $C_1$  (por ejemplo,  $-CF_3$ ), o metilo.

10 Preferentemente,  $R^2$  es hidrógeno, flúor, cloro,  $-CF_3$  o metilo; en particular hidrógeno, flúor, cloro o  $-CF_3$ . En una realización,  $R^2$  es cloro o  $-CF_3$ .

$R^3$  es hidrógeno, flúor o cloro; especialmente  $R^3$  es hidrógeno o flúor.

En una realización particular,  $R^5$  es hidrógeno, flúor o cloro. Más particularmente,  $R^5$  es hidrógeno o cloro.

Preferentemente,  $R^5$  es hidrógeno.

15 En una realización, cuando A es Het o fenilo opcionalmente sustituido, entonces  $R^1$  es hidrógeno, cloro, flúor, bromo, fluoroalquilo  $C_1$  (por ejemplo,  $-CF_3$ ), ciano o alquilo  $C_{1-3}$  (por ejemplo, metilo), y al menos uno de  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  es diferente de hidrógeno.

20 En una realización particular,  
 $R^1$  es cloro, flúor o metilo;  
 $R^2$  es hidrógeno, flúor, cloro,  $-CF_3$  o metilo;  
 $R^3$  es hidrógeno, flúor o cloro; y  
 $R^5$  es hidrógeno, flúor, cloro o metilo;  
 en la que al menos uno de  $R^2$  y  $R^3$  es diferente de hidrógeno; y  
 en la que, cuando  $R^5$  es flúor, cloro o metilo, entonces  $R^2$  es hidrógeno y  $R^3$  es flúor o cloro.

25 En una realización más concreta,  
 $R^1$  es cloro, flúor o metilo;  
 $R^2$  es hidrógeno, flúor, cloro,  $-CF_3$  o metilo;  
 $R^3$  es hidrógeno, flúor o cloro; y  $R^5$  es hidrógeno, flúor o cloro;  
 en la que al menos uno de  $R^2$  y  $R^3$  es diferente de hidrógeno; y  
 en la que, cuando  $R^5$  es flúor o cloro, entonces  $R^2$  es hidrógeno y  $R^3$  es flúor o cloro.

30 En una realización aún más concreta,  
 $R^1$  es cloro;  
 $R^2$  es hidrógeno, flúor, cloro,  $-CF_3$  o metilo;  
 $R^3$  es hidrógeno, flúor o cloro; y  
 $R^5$  es hidrógeno, flúor, o cloro (preferentemente hidrógeno);  
 35 en la que al menos uno de  $R^2$  y  $R^3$  es diferente de hidrógeno; y  
 en la que, cuando  $R^5$  es flúor o cloro, entonces  $R^2$  es hidrógeno y  $R^3$  es flúor o cloro.

40 Preferentemente,  
 $R^1$  es cloro;  
 $R^2$  es hidrógeno, flúor, cloro o  $-CF_3$ ;  
 $R^3$  es hidrógeno, flúor o cloro; y



R<sup>5</sup> es hidrógeno;

en la que al menos uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es diferente de hidrógeno, y en la que, cuando R<sup>3</sup> es cloro, entonces R<sup>2</sup> es hidrógeno o flúor.

En una realización particular,

- 5 R<sup>1</sup> es cloro, R<sup>2</sup> es -CF<sub>3</sub>, y R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son hidrógeno; o  
 R<sup>1</sup> es cloro, R<sup>2</sup> es cloro, y R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son hidrógeno; o  
 R<sup>1</sup> es cloro; R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son hidrógeno, y R<sup>3</sup> es cloro; o  
 R<sup>1</sup> es cloro, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son hidrógeno, y R<sup>3</sup> es flúor; o  
 10 R<sup>1</sup> es cloro, R<sup>2</sup> es metilo, y R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son hidrógeno; o  
 R<sup>1</sup> es cloro, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno, y R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son cloro; o  
 R<sup>1</sup> es cloro, R<sup>2</sup> es cloro, R<sup>3</sup> es flúor, y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son hidrógeno; o  
 R<sup>1</sup> es cloro, R<sup>2</sup> es flúor, R<sup>3</sup> es cloro, y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son hidrógeno; o  
 R<sup>1</sup> es cloro, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son flúor, y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son hidrógeno; o  
 15 R<sup>1</sup> es cloro, R<sup>2</sup> es -CF<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> es flúor, y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son hidrógeno; o  
 R<sup>1</sup> es flúor, R<sup>2</sup> es -CF<sub>3</sub>, y R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son hidrógeno; o  
 R<sup>1</sup> es flúor, R<sup>2</sup> es cloro, y R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son hidrógeno; o  
 R<sup>1</sup> es flúor, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son hidrógeno, y R<sup>3</sup> es cloro; o  
 R<sup>1</sup> es metilo, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son hidrógeno, y R<sup>3</sup> es flúor; o  
 20 R<sup>1</sup> es metilo, R<sup>2</sup> es -CF<sub>3</sub>, y R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son hidrógeno;

- o  
 R<sup>1</sup> es cloro, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son hidrógeno, y A es Het o fenilo opcionalmente sustituido; o R<sup>1</sup> es hidrógeno, R<sup>2</sup> es -CF<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> es flúor, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son hidrógeno, y A es Het o fenilo opcionalmente sustituido; o R<sup>1</sup> es hidrógeno, R<sup>2</sup> es -CF<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> es cloro, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son hidrógeno, y A es Het o fenilo opcionalmente sustituido; o R<sup>1</sup> es hidrógeno, R<sup>2</sup> es cloro, R<sup>3</sup> es flúor, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son hidrógeno, y A es Het o fenilo opcionalmente sustituido.

- 25 De manera más preferida,  
 R<sup>1</sup> es cloro, R<sup>2</sup> es -CF<sub>3</sub>, y R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son hidrógeno; o R<sup>1</sup> es cloro, R<sup>2</sup> es cloro, y R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son hidrógeno; o R<sup>1</sup> es cloro, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son hidrógeno, y R<sup>3</sup> es cloro; o R<sup>1</sup> es cloro, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son hidrógeno, y R<sup>3</sup> es flúor.

- En una realización particular, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son independientemente hidrógeno o metilo; o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se toman conjuntamente y son -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-, en la que  
 30 n<sup>1</sup> es 3, 4, 5 o 6 (en especial 3, 4 o 5).

En una realización particular, n<sup>1</sup> es 3, 4 o 5.

En una realización específica de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es:

- 35 un compuesto o sal, denominado en y/o cuya fórmula se ilustra en uno cualquiera de los Ejemplos (por ejemplo, uno cualquiera de los Ejemplos 1 a 110), como el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, como el compuesto o sal de clorhidrato del mismo, o en particular como el compuesto).

Por tanto, de acuerdo con un aspecto particular de la invención, se proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es:

- 40 3-bromo-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-etil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-3-etil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 45 3-bromo-7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 3-bromo-7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 3-bromo-7-[(2,4,6-triclorofenil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 3-bromo-7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(4-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 50 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(4-pirimidinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(3-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 55 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(metiloxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(4-morfolinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(1-pirrolidinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-N,N-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-amina,  
 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-amina,



- 7-[(2,3-difluorofenil)carbonil]-3-(2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 7-[(2,6-diclorofenil)carbonil]-3-(2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(1,3-tiazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 5 7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-3-(3-fluoro-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 7-[[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-3-(5-fluoro-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 7-[(4-cloro-2-fluorofenil)carbonil]-3-(2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 10 7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-3-(1,3-tiazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-3-(2,4-difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-3-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-3-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 15 7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-3-(2,4-difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-3-(4-pirimidinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 7-[(2-clorofenil)carbonil]-3-(1,3-tiazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 7-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 7-[(3-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 20 7-[(4-cloro-2-fluorofenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 7-[(4-fluoro-2-metilfenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 7-[[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 3-bromo-7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(5-fluoro-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 25 7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(4-pirimidinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 7-[(2,3-dicloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 o 7-[(2,3-dicloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(5-fluoro-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 30 De acuerdo con otro aspecto particular de la invención, se proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es:

- E116 7-[(2-clorofenil)carbonil]-3-(4-pirimidinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E117 7-[(2-clorofenil)carbonil]-3-(2-furanil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E118 7-[(2-clorofenil)carbonil]-3-(5-fluoro-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 35 E119 7-[(2-clorofenil)carbonil]-3-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E120 7-[(2-clorofenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E121 7-[(2-clorofenil)carbonil]-3-(3-fluoro-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E122 3-(2-piridinil)-7-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E123 7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(3-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 40 E124 7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(3,4-difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E125 7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-[3-(metiloxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E126 7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(3-clorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E127 7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-[2-(metiloxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E128 2-{7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il}fenol,  
 45 E129 8-{7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il}quinolina,  
 E130 7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(2,3-diclorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E131 7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(2,3-difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E132 7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(1H-indol-7-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E133 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 50 E134 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-propil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E135 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-ciclohexil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E136 7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E137 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-[2-(metiloxi)etil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E138 2-{7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il}fenol,  
 55 E139 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E140 7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E141 7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(5-cloro-2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E142 7-[[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina;  
 E143 7-[(2,4-dimetilfenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 60 E144 7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(1,3-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E145 7-[(4-cloro-2-metilfenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E146 7-[(3-cloro-4-fluoro-2-metilfenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E147 7-[(2-bromo-4-fluorofenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E148 7-[[4-metil-2-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,

- E149 7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(1,3-tiazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E150 2-{7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il}-5-fluorofenol,  
 E151 7-[(3,4-difluoro-2-metilfenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E152 7-[(2,3-dicloro-4-metilfenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 5 E153 7-[(2-cloro-4-fluoro-3-metilfenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E154 7-[(2,4-dicloro-3-metilfenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E155 7-[(3,4-difluoro-2-metilfenil)carbonil]-3-(5-fluoro-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E156 7-[(3-cloro-4-fluoro-2-metilfenil)carbonil]-3-(5-fluoro-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E157 7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-3-(5-isoxazolil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 10 E158 7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-3-(5-isotiazolil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E159 7-[(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)carbonil]-3-(5-metil-2-furanil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,a]pirazina,  
 E160 7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-3-(1,2,5-tiadiazol-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E161 7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-3-(3-isoxazolil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E163 3-{7-[(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il}-2-piridinol,  
 15 E164  
 7-[(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)carbonil]-3-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E165 7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(5-fluoro-2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E166 2-{7-[(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il}-3-piridinol,  
 E167 7-[(2,3-dicloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(5-metil-2-furanil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 20 E168 7-[(2,3-dicloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(3-piridazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E169 7-[(2,3-dicloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E170 7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(3-fluoro-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E171 3-{7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il}-2-piridino,  
 E172 7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(4-metil-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 25 E173 7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E174 7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-[4-(metiloxi)-2-piridinil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E175 2-{7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il}-3-piridinol,  
 E176 7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-[6-(metiloxi)-2-piridinil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E177 7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(4-metil-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 30 E178 7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(5-isotiazolil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E179  
 7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E180 7-[(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)carbonil]-3-[5-<sup>2</sup>H]-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E181 7-[(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)carbonil]-3-[4-<sup>2</sup>H]-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 35 E182 7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-[4-<sup>2</sup>H]-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E183 7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-[5-<sup>2</sup>H]-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E184 7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(1H-pirazol-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E185 7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(1,3-tiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E186 7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 40 E187 7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(1,3-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina; E188  
 7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E189 7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(1,2,3-tiadiazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E190 7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(1,2,5-tiadiazol-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E191 7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 45 E192 7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-3-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E193  
 7-[(3-cloro-4-fluoro-2-metilfenil)carbonil]-3-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E195 7-[(3-cloro-2-metilfenil)carbonil]-3-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E197 7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 50 E198 7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(1,3-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina; E199  
 7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-3-(1,3-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E200 7-[(3-cloro-2-metilfenil)carbonil]-3-(1,3-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E201 7-[(3-cloro-4-fluoro-2-metilfenil)carbonil]-3-(1,3-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E202 7-[(3,4-difluoro-2-metilfenil)carbonil]-3-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 55 E203 7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(4-metil-3-isotiazolil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E204 2-cloro-6-[[3-(2-piridinil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]carbonil]benzonitrilo,  
 E205 7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-3-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
 E206 7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina, o  
 E207 7-[(3-cloro-2-metilfenil)carbonil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina;

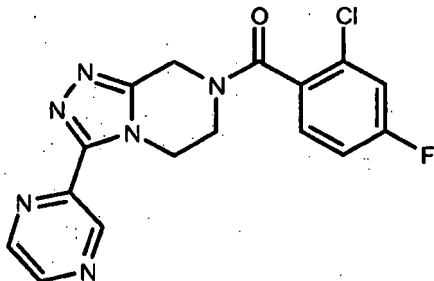
60

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En los aspectos particulares anteriormente mencionados, la invención puede ser, por ejemplo, un compuesto o una sal de clorhidrato del mismo, o en particular un compuesto.

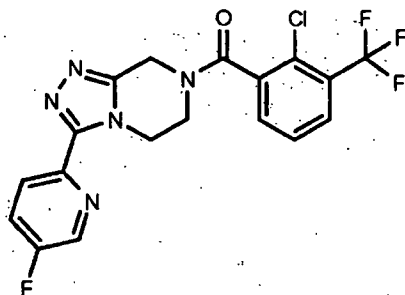
De acuerdo con un aspecto preferido de la invención, se proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es:

7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



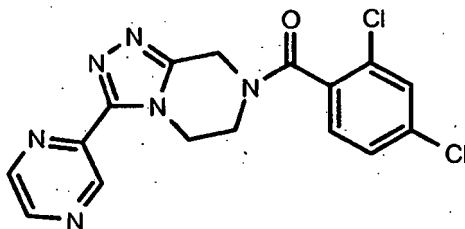
5 (por ejemplo, véase el Ejemplo 86), o

7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(5-fluoro-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



(por ejemplo, véase el Ejemplo 45), de

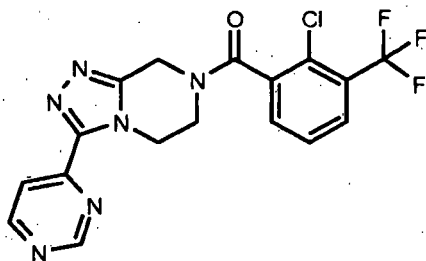
7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



10

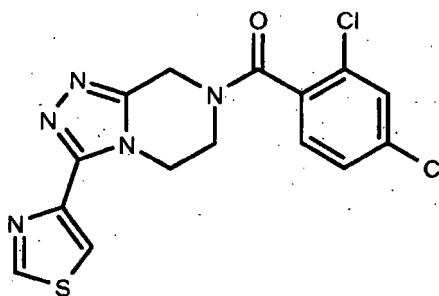
(por ejemplo, véase el Ejemplo 93), o

7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(4-pirimidinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



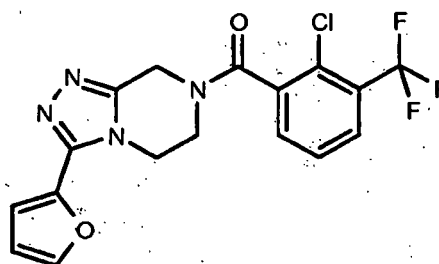
(por ejemplo, véase el Ejemplo 12), o

15 7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-3-(1,3-tiazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



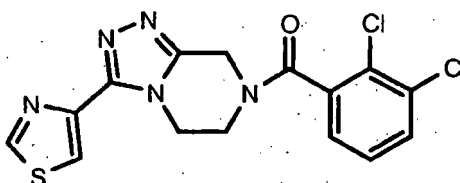
(por ejemplo, véase el Ejemplo 98), o

7-[(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)carbonil]-3-(2-uranil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



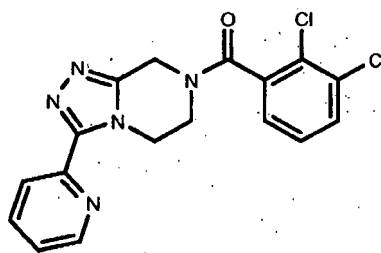
5 (por ejemplo, véase el Ejemplo 77), o

7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-3-(1,3-tiazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



(por ejemplo, véase el Ejemplo 67), o

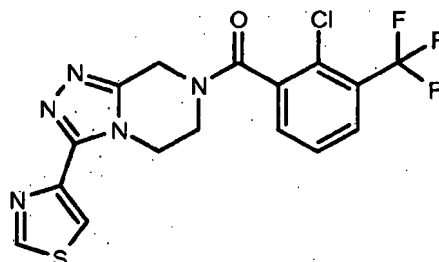
7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-3-(2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



10

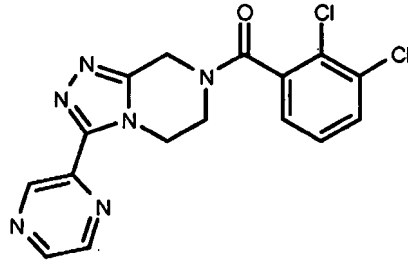
(por ejemplo, véase el Ejemplo 43), o

7-[(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)carbonil]-3-(1,3-tiazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



(por ejemplo, véase el Ejemplo 42), o

7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

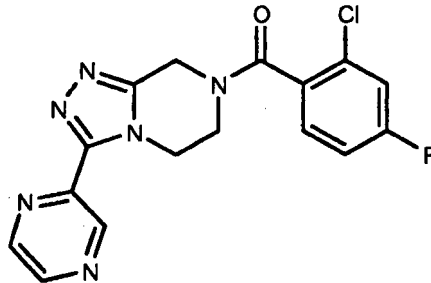


(por ejemplo, véase el Ejemplo 34);

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos.

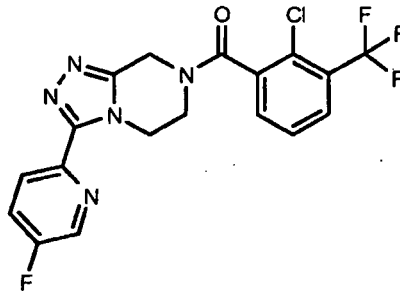
- 5 De acuerdo con un aspecto más preferido de la invención, se proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es:

7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



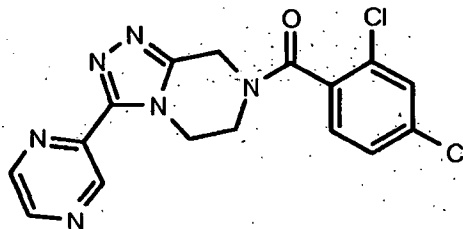
(por ejemplo, véase el Ejemplo 86), o

- 10 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(5-fluoro-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



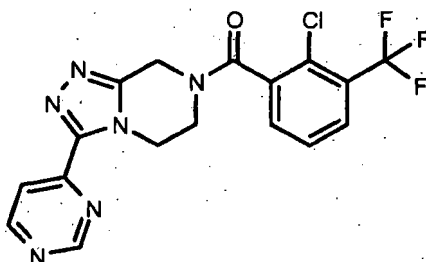
(por ejemplo, véase el Ejemplo 45), o

7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



- 15 (por ejemplo, véase el Ejemplo 93), o

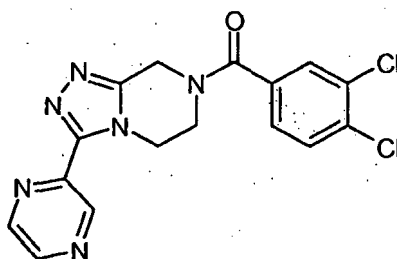
7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(4-pirimidinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



(por ejemplo, véase el Ejemplo 12); o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos.

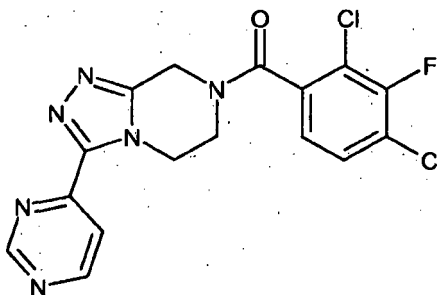
De acuerdo con un aspecto preferido adicional de la invención, se proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es:

- 5 7-[(3,4-diclorofenil)carbonyl]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



(por ejemplo, véase el Ejemplo 115), o

- 7-[(2,4-Dicloro-3-fluorofenil)carbonyl]-3-(4-pirimidinil)-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



- 10 (por ejemplo, véase el Ejemplo 112); o

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos.

En los aspectos preferidos, más preferidos o adicionalmente preferidos anteriormente mencionados, la invención puede ser, por ejemplo, un compuesto o una sal de clorhidrato del mismo, o en particular un compuesto.

- 15 Los antagonistas de P2X7 pueden ser útiles en el tratamiento (por ejemplo, mejora) o profilaxis (en especial el tratamiento) de una variedad de patologías dolorosas (por ejemplo, dolor neuropático, dolos inflamatorio crónico, o dolor visceral), inflamación (por ejemplo, artritis reumatoide u osteoartritis), o enfermedades neurodegenerativas, en particular la enfermedad de Alzheimer. los antagonistas de P2X7 pueden constituir agentes terapéuticos útiles en la gestión de la artritis reumatoide y la enfermedad inflamatoria del intestino.

- 20 Los compuestos o sales de la presente invención que modulan la función del receptor P2X7 y pueden antagonizar los efectos del ATP en el receptor P2X7 ("antagonistas del receptor P2X7") pueden ser agonistas competitivos, agonistas inversos, o moduladores alostéricos negativos de la función del receptor P2X7.

- 25 Algunos compuestos de fórmula (I) pueden formar, en algunas circunstancias, sales de adición de ácido del mismo. Se apreciará que para su uso en medicina, los compuestos de fórmula (I) se pueden usar en forma de sales, en cuyo caso las sales deberían ser farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las descritas en Berge, Bighley y Monkhouse, J. Pharm. Sci., 1977, 66,1-19.

Cuando un compuesto de fórmula (I) es básico, en una realización, una sal farmacéuticamente aceptable se forma a partir de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como un ácido inorgánico o un ácido orgánico. Dichos ácidos



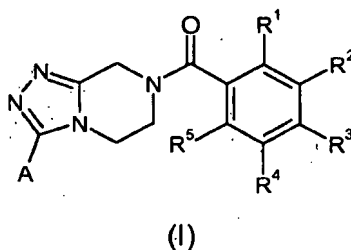
5 incluyen ácido acético, p-aminobenzoico, ascórbico, aspártico, bencenosulfónico, benzoico, bismetilensalicílico, alcanforsulfónico, cítrico, ciclohexilsulfámico, etanodisulfónico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, glicólico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, itacónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, palmítico, pamoico, pantoténico, fosfórico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfúrico, tartárico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

En una realización particular, la sal farmacéuticamente aceptable se forma a partir de un ácido fuerte farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, la sal farmacéuticamente aceptable puede ser un bencenosulfonato, canforsulfonato, etanosulfonato, bromhidrato, clorhidrato, metanosulfonato, nitrato, fosfato, sulfato, o p-toluenosulfonato.

10 Los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo se pueden preparar en forma cristalina o en forma no cristalina (por ejemplo, en forma cristalina o amorfa), y, en particular, si es cristalina, puede estar opcionalmente solvatada, por ejemplo, en forma de hidrato. La presente invención incluye en su alcance solvatos (por ejemplo, hidratos) de compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, por ejemplo, solvatos estequiométricos (por ejemplo, hidratos); así como compuestos o sales de los mismos que contienen  
15 cantidades variables de disolvente (por ejemplo, agua).

Algunos compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos puede existir en formas estereoisoméricas (por ejemplo, diastereómeros y enantiómeros), y la invención se extiende a cada una de estas formas estereoisoméricas y mezclas de las mismas, incluyendo racematos. Las diferentes formas estereoisoméricas puede separarse entre sí por los procedimientos habituales, o se puede obtener cualquier isómero dado mediante síntesis estereoespecífica o  
20 asimétrica. La invención se extiende también a cualesquiera formas tautoméricas y mezclas de las mismas.

Preparación de compuestos



25 Los compuestos de fórmula (I), en donde las variables son como se han definido en el presente documento, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se puede preparar a partir de la metol descrita en el presente documento.

De acuerdo con una aspecto adicional de la presente divulgación, un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo comprende la etapa (a), (b), (c), (d), o (e) como se describe a continuación; y opcionalmente preparar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

30 (a) Preparación de un compuesto de fórmula (I) mediante acoplamiento de un compuesto de la fórmula general (2) con un cloruro de ácido (Y=Cl) o un ácido carboxílico (Y=OH) (o un derivado activado del mismo) de la fórmula general (3) (véase el Esquema 1) en el que A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, y R<sup>5</sup> son como se han definido en el presente documento. Los compuestos (2) y (3) están opcionalmente protegidos.

35 (b) Preparación de un compuesto de fórmula (I) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general (4) con un compuesto de la fórmula general (5) o (6) (véanse los Esquemas 2 y 3) en los que A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, y R<sup>5</sup> son como se han definido en el presente documento. Los compuestos (4) y (5) están opcionalmente protegidos.

(c) Preparación de un compuesto de fórmula (I) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general (10) con un compuesto de la fórmula general (11) (véanse el Esquema y 4) en el que A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, y R<sup>5</sup> son como se han definido en el presente documento. Los compuestos (10) y (11) están opcionalmente protegidos.

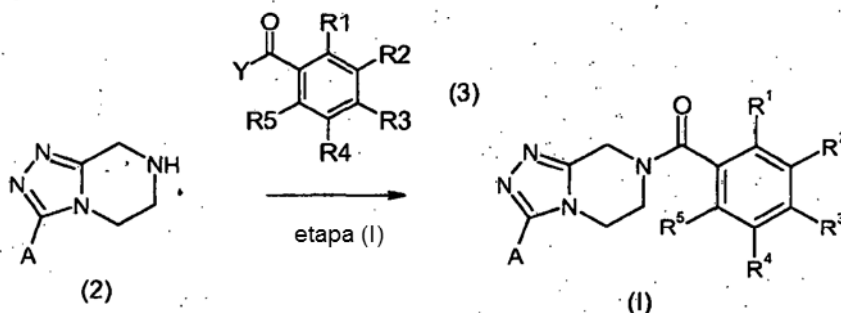
40 (d) Desproteger un compuesto de fórmula (I) que está protegido. Los ejemplos de grupos protectores y los medios para su eliminación se pueden encontrar en T.W. Green y P.G.M. Wuts 'Protective Groups in Organic Synthesis' (Wiley-Interscience, 4<sup>a</sup> ed., 2006).

45 (e) Interconversión de los compuestos de fórmula (I) en otros compuestos de fórmula (I). Los ejemplos de procedimientos de interconversión convencionales incluyen epimerización, oxidación, reducción, alquilación, sustitución aromática, sustitución nucleófila, acoplamiento de amida e hidrólisis del éster.

Los procedimientos representativos para la preparación de compuestos de fórmula (I) se muestran en los Esquemas 1

a 4 siguientes:

**Esquema 1**

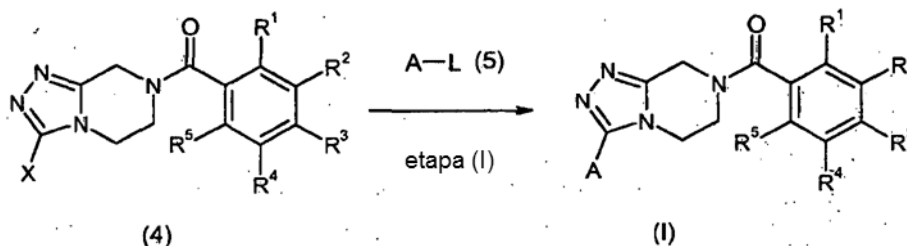


La etapa (i) suele comprender el tratamiento de un compuesto de la fórmula (2) (o una sal de ácido del mismo) con un cloruro de ácido

5 de fórmula (3) (Y=Cl) en presencia de una base adecuada tal como trietilamina (opcionalmente también con *N,N*-dimetil-4-piridinamina (DMAP)) o dietilaminometil poliestireno, en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida o diclorometano y a una temperatura adecuada tal como entre 0 °C y temperatura ambiente.

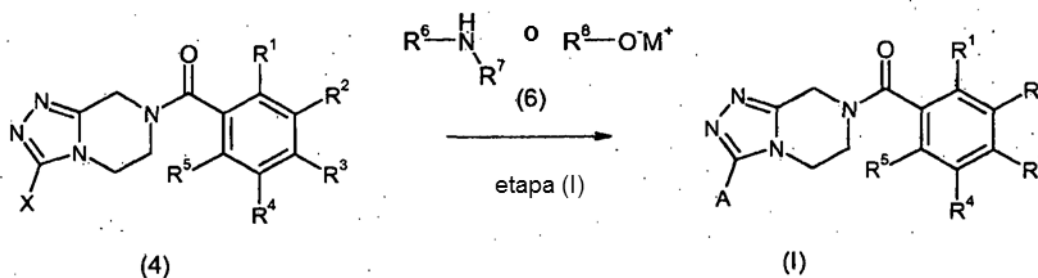
10 Como alternativa, un compuesto de fórmula (2) se podría tratar con un ácido carboxílico de fórmula (3) (donde Y = OH) en presencia de un agente activador, tal como carbodiimida soluble en agua o clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) o hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) y una base adecuada tal como *N,N*-dimetil-4-piridinamina (DMAP) o *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA), en un disolvente adecuado tal como o diclorometano y a una temperatura adecuada por ejemplo entre 0 °C y temperatura ambiente.

**Esquema 2**



15 La etapa (i) suele comprender la reacción de un compuesto de fórmula (4) (donde X = H o un halógeno por ejemplo, bromo), que se pueden preparar tal como se ha descrito anteriormente en el Esquema 1, con un compuesto de fórmula (5), en la que L representa un grupo saliente adecuado tal como un átomo de halógeno (por ejemplo, bromo o yodo) o un ácido o éster borónico, en presencia de un catalizador adecuado tal como acetato de paladio(II) o diclorobis(trifenilfosfina) paladio(II), respectivamente, y una base adecuada tal como carbonato de cesio o carbonato de sodio, en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano y a una temperatura adecuada por ejemplo, entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo.

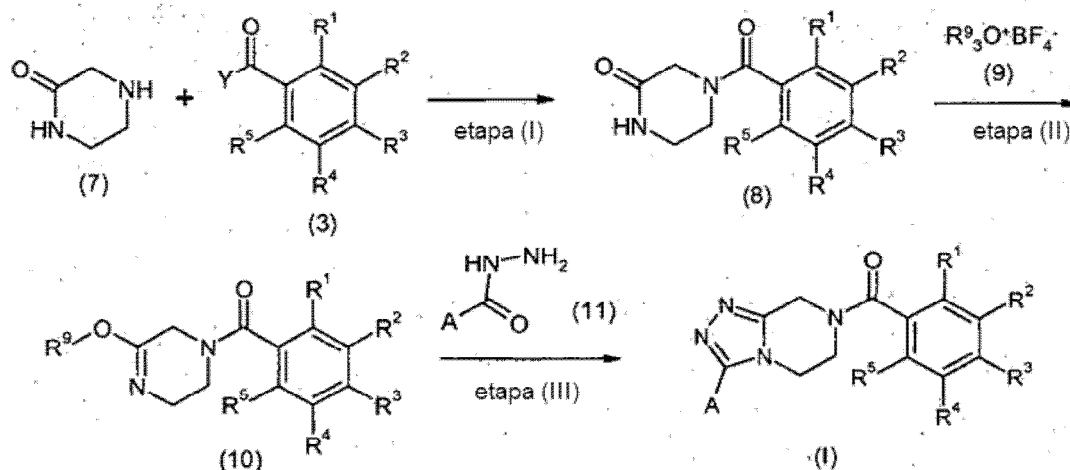
**Esquema 3**



25 La etapa (i) suele comprender la reacción de un compuesto de fórmula (4) (donde es un grupo saliente adecuado tal como un halógeno por ejemplo bromo o cloro), con un compuesto de fórmula (6), en la que R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> representan alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> y R<sup>7</sup> representa H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> (R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> conjuntamente pueden

representar también un heterociclo de 3-8 miembros) y M representa un metal tal como sodio, en un disolvente adecuado tal como metanol o etanol y a una temperatura adecuada por ejemplo, entre 60°C y 125°C, y en algunos casos la adición de radiación de microondas.

**Esquema 4**



5 La etapa (i) suele comprender el tratamiento del compuesto (7) (donde Y es OH o Cl) con el compuesto (3) de una forma análoga a la que se ha descrito en la etapa (i) del Esquema 1.

La etapa (ii) suele comprender el tratamiento del compuesto (8) con un reactivo de tetrafluoroborato de trialquioxonio (por ejemplo, tetrafluoroborato de trietiloxonio), en un disolvente adecuado tal como o diclorometano y por ejemplo a una temperatura adecuada tal como temperatura ambiente.

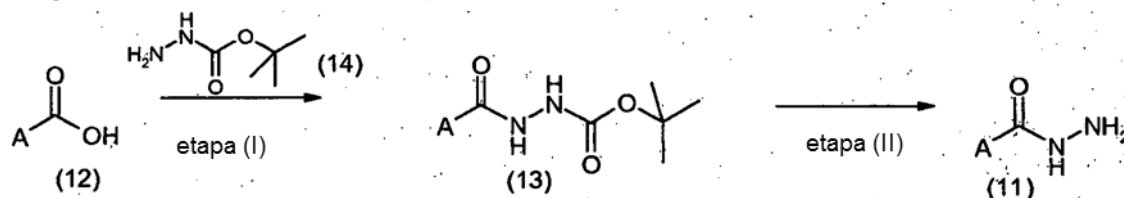
10 La etapa (iii) suele comprender el tratamiento del compuesto (10) con una hidrazida adecuada (11) en un disolvente adecuado tal como 1-butanol por ejemplo, a una temperatura adecuada tal como la temperatura de reflujo, por ejemplo de 1 a 18 horas por ejemplo, en 1-butanol a temperatura de reflujo.

Las etapas (ii) y (iii) también se pueden combinar en una sola etapa que da como resultado la conversión del compuesto (8) en compuestos de fórmula (I) sin aislamiento de los compuestos intermedios de fórmula (10).

15 Los compuestos de las fórmulas generales (2), (3), (5), (6), (7), (9) y (11) bien suelen estar disponibles de fuentes comerciales o una persona experta en la técnica puede prepararlos con facilidad usando los procedimientos descritos en la bibliografía química (o usando procedimientos análogos). Véanse los Compuestos intermedios 22-31 a partir de ahora en el presente documento como ejemplos representativos de compuestos de fórmula (11) y su(s) procedimiento(s) de preparación.

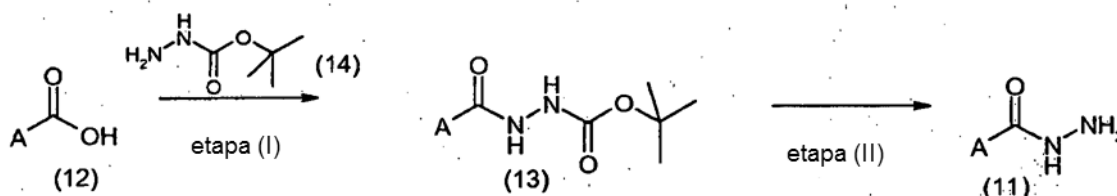
20 Los procedimientos representativos para la preparación de compuestos de fórmula (11) se muestran en los Esquemas 5 a 8 siguientes:

**Esquema 5**



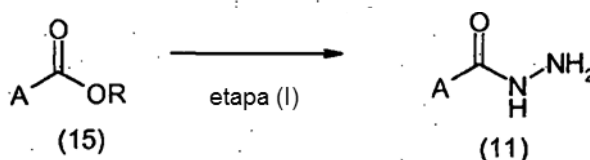
25 La etapa (i) suele comprender el tratamiento del compuesto (12) bien con cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo en un disolvente adecuado tal como diclorometano con una cantidad catalítica de *N,N*-dimetilformamida si se necesita y una temperatura adecuada tal como entre 0 °C y temperatura ambiente y dejándolo durante un tiempo suficiente como entre 3 y 18 horas.

La etapa (ii) suele comprender el tratamiento del compuesto (13) con un ácido adecuado tal como HCl y en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano y a una temperatura adecuada tal como TA y dejándolo durante un tiempo suficiente como entre 2 y 18 horas.

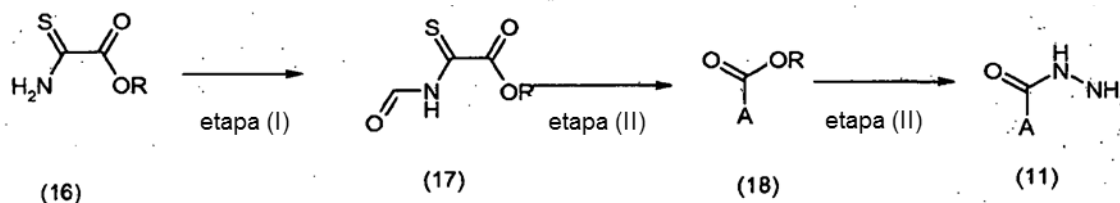
**Esquema 6**

La etapa (i) suele comprender el tratamiento del compuesto (12) con un agente activador adecuado tal como clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) y una base adecuada tal como 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) y en un disolvente adecuado tal como diclorometano y a una temperatura adecuada tal como TA y dejándolo un tiempo suficiente como entre 3 a 18 horas.

La etapa (ii) suele comprender el tratamiento del compuesto (13) con un ácido adecuado tal como HCl y en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano y a una temperatura adecuada tal como TA y dejándolo durante un tiempo suficiente como entre 2 y 18 horas.

**Esquema 7**

La etapa (i) suele comprender el tratamiento del compuesto (15) con monohidrato de hidrazina en un disolvente adecuado tal como metanol o etanol y a una temperatura adecuada tal como temperatura ambiente o temperatura de reflujo y dejándolo un tiempo suficiente como entre 6 y 18 horas.

**Esquema 8**

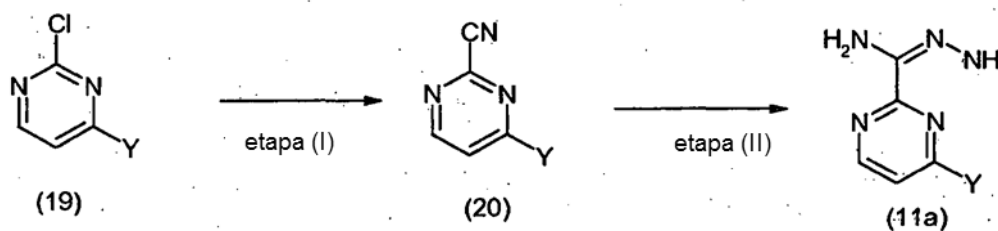
La etapa (i) suele consistir en hacer reaccionar tioacetato de etilo en un disolvente adecuado tal como cloroformo con un reactivo adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal y a una temperatura adecuada tal como temperatura ambiente y dejándolo un tiempo suficiente como 6 horas.

La etapa (ii) suele consistir en hacer reaccionar {(1E)(dimetilamino)metilideno}amino (tio)acetato de etilo (17) con dióxido de (aminoxil)(hidroxil)sulfano disuelto en un disolvente adecuado tal como etanol y a una temperatura adecuada tal como temperatura ambiente y dejándolo un tiempo suficiente como 48 horas.

La etapa (iii) suele consistir en hacer reacción un éster de 1,2,4-tiazol-5-carboxilato (18) con monohidrato de hidrazina y un disolvente adecuado y a una temperatura adecuada tal como temperatura de reflujo y dejándolo un tiempo suficiente como 5 horas.

Como procedimiento alternativo para preparar el compuesto de fórmula (I) para la reacción de los compuestos de fórmula (8) con los compuestos de fórmula (11) como se describe en el Esquema 4, los compuestos de fórmula (8) se pueden hacer reaccionar con un compuesto de carboximidohidrazida en un procedimiento análogo al descrito para las etapas (ii) y (iii) del Esquema 4 anterior y/o como se ilustra en la preparación del Ejemplo 177 descrito más adelante. El compuesto de fórmula (11a) mostrado en el Esquema 9 siguiente es un ejemplo de este compuesto de carboximidohidrazida que incluye un anillo de pirimidina sustituido en la posición 4 con Y, en el que Y se selecciona de alquilo C<sub>1-3</sub> (por ejemplo, metilo), flúor, cloro, OH (incluyendo un tautómero del mismo), metoxi o deuterio, por ejemplo hidrógeno, deuterio o metilo. El compuesto intermedio 99 es un ejemplo de un compuesto de la fórmula (11a) en donde Y es metilo.

## Esquema 9



La etapa (i) suele consistir en el compuesto (19) que se trata con un reactivo adecuado tal como cianuro de potasio y en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida y el uso de una base adecuada tal como trietilamina con el uso de un catalizador adecuado tal como cloruro de Bis(trifenilfosfina)paladio(II) y calentar a una temperatura adecuada tal como 80 °C durante un periodo de tiempo adecuado como 18 horas.

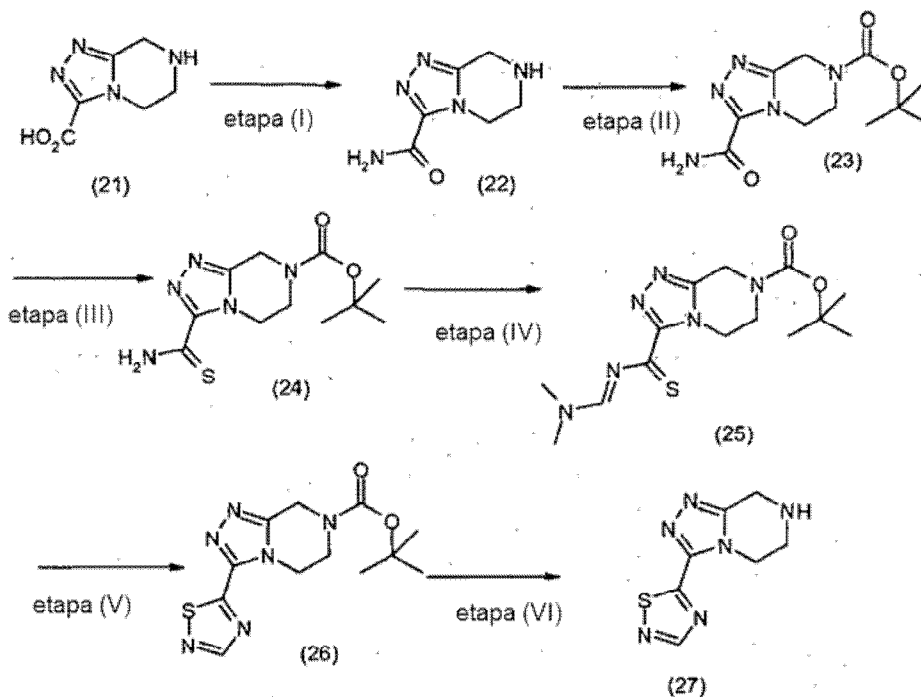
La etapa (ii) consiste en el compuesto (20) que se trata con hidrato de hidrazina en un disolvente adecuado tal como etanol y a una temperatura adecuada tal como temperatura de reflujo y dejándolo un tiempo suficiente como 2,5 horas.

Los compuestos de las fórmulas generales (12), (14), (15), (16) y (19) bien suelen estar disponibles de fuentes comerciales o una persona experta en la técnica puede prepararlos con facilidad usando los procedimientos descritos en la bibliografía química (o usando procedimientos análogos).

El compuesto (27) es un ejemplo del compuesto (2) en donde A es 1,2,4-tiadiazol-5-ilo. Un procedimiento representativo para la preparación del compuesto (27) se muestra en el Esquema 10 siguiente. El compuesto intermedio 115 es un ejemplo de compuesto (27).

Otro procedimiento alternativo para preparar compuestos de la fórmula (I) es hacer reaccionar compuestos de la fórmula (3) anteriormente descritos con compuesto (27) de una forma análoga a la descrita en la etapa (i) del Esquema 1. El compuesto (27) se puede preparar tal como se muestra en el Esquema 10 siguiente:

## Esquema 10



La etapa (i) suele consistir en hacer reaccionar el compuesto (21) con amoníaco durante un periodo de tiempo adecuado tal como 18 horas y a una temperatura adecuada tal como temperatura ambiente.

La etapa (ii) suele consistir en una protección adecuada del nitrógeno usando por ejemplo anhídrido de Boc en un disolvente adecuado por ejemplo diclorometano o *N,N*-dimetilformamida y usando una base adecuada tal como

dietilaminometil poliestireno y agitación durante un periodo de tiempo adecuado tal como 18 horas.

La etapa (iii) suele consistir en el tratamiento con un reactivo adecuado tal como reactivo de Lawesson y en un disolvente adecuado tal como benceno y a una temperatura adecuada tal como 80 °C y dejándolo un tiempo suficiente como 8 horas.

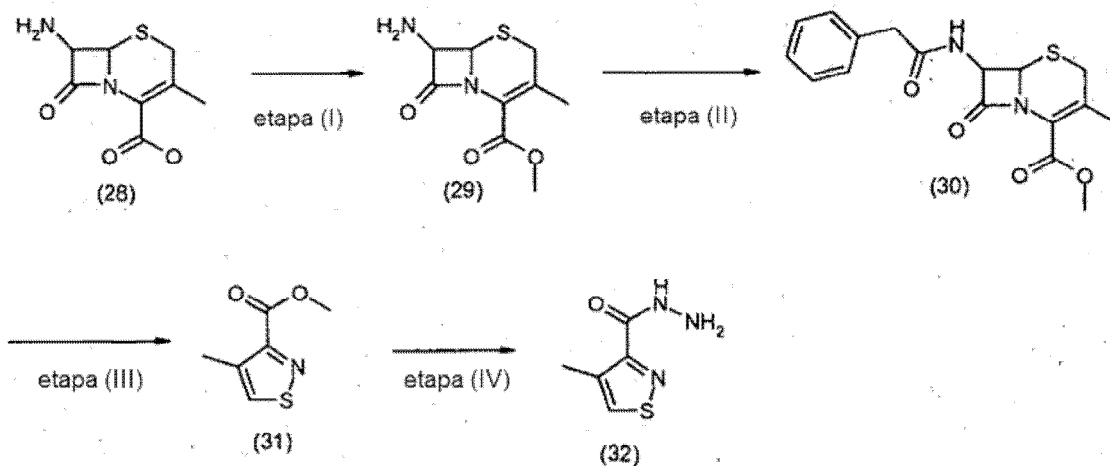
- 5 La etapa (iv) suele consistir en el tratamiento con un reactivo adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida (DMF) dimetil acetal y a una temperatura adecuada tal como temperatura ambiente y dejándolo un tiempo suficiente como 1 hora.

La etapa (v) suele consistir en hacer reaccionar el compuesto (25) con ácido hidroxilamina *O*-sulfónico en un disolvente adecuado tal como etanol con una base adecuada tal como piridina y a una temperatura adecuada tal como temperatura ambiente y dejándolo un tiempo suficiente como entre 1 hora.

- 10 La etapa (vi) suele comprender en el tratamiento del compuesto (26) de una manera análoga a la etapa (ii) del Esquema 5.

Los compuestos de fórmula (32) son compuestos de la fórmula (11) en donde A es 4-metil-3-isotiazolilo. Los procedimientos representativos para la preparación de compuestos de fórmula (32) se muestran en el Esquema 11 siguiente. El compuesto intermedio 129 es un ejemplo de compuesto de la fórmula (32).

### Esquema 11



- 15 La etapa (i) suele consistir en la reacción del compuesto (28) con un disolvente adecuado tal como metanol en presencia de un ácido adecuado tal como ácido sulfúrico concentrado y a una temperatura adecuada tal como temperatura de reflujo durante un periodo de tiempo adecuado tal como 16 horas.

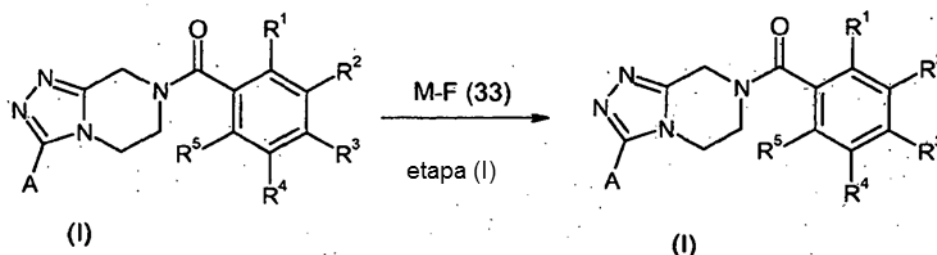
- 20 La etapa (ii) suele consistir en la reacción del compuesto (29) con un cloruro de ácido adecuado tal como cloruro de fenil acetal en presencia de una base adecuada tal como trietilamina y a una temperatura adecuada tal como 0 °C o temperatura ambiente y dejándolo un tiempo suficiente como 18 horas.

La etapa (iii) implica la reacción del compuesto (30) con un reactivo adecuado tal como *N*-clorosuccinimida (NCS) en presencia de un disolvente adecuado tal como diclorometano y un ácido adecuado tal como ácido trifluoroacético y a una temperatura adecuada tal como temperatura ambiente y durante un periodo de tiempo adecuado.

- 25 La etapa (vi) suele comprender en el tratamiento del compuesto (32) de una manera análoga a la etapa (i) del Esquema 7.

Los compuestos de la fórmula (I) en donde A es un heterociclo sustituido con un halógeno se pueden convertir en otros compuestos de la fórmula (I) en donde A es un heterociclo sustituido con un flúor como se muestra en el Esquema 12:

## Esquema 12



La etapa (i) suele consistir en la reacción del compuesto donde el anillo A es un heterociclo sustituido con un halógeno por ejemplo cloro y con reacción de un fluoruro metálico (33) tal como fluoruro de plata y en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo a una temperatura adecuada tal como 80 °C y dejándolo un tiempo suficiente como 24 horas.

- 5 Donde sea relevante y posible, se pueden preparar sales farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, sales de HCl) mediante reacción con el ácido (por ejemplo, HCl) o derivado de ácido adecuado.

Indicaciones clínicas, composiciones farmacéuticas, y dosificaciones

- Se cree que, como los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención modulan la función del receptor P2X7 y pueden antagonizar los efectos del ATP en el receptor P2X7 ("antagonistas del receptor P2X7"); pueden ser útiles en el tratamiento o profilaxis (en particular el tratamiento) del dolor; tal como dolor agudo, dolor crónico, dolos articular crónico, dolor musculoesquelético, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor asociado a cáncer, dolor asociado a migraña, dolor de cabeza por tensión o dolor de cabeza en racimo, dolor asociado con trastornos funcionales del intestino, dolor lumbar y/o dolor de cuello, dolor asociado con tirones y/o torceduras, dolor simpático continuado; miositis, dolor asociado a gripe u otras infecciones víricas como el catarro común, dolor asociado a fiebre reumática, dolor asociado a infarto de miocardio, dolor postoperatorio, quimioterapia contra el cáncer, cefalea, dolor de muelas, o dismenorrea.

La patología de dolor articular puede ser artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis reumatoide (espondilitis anquilosante), artritis gotosa o artritis juvenil. la patología de dolor inflamatorio puede ser artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis reumatoide (espondilitis anquilosante) o fibromialgia.

- 20 En particular, los compuestos de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden ser útiles en el tratamiento o profilaxis (en particular el tratamiento) del dolor (por ejemplo, dolor inflamatorio) en la artritis, tal como dolor (por ejemplo, dolor inflamatorio) en artritis reumatoide u osteoartritis.

El dolor asociado a trastornos de la función intestinal incluye dispepsia no ulcerosa, dolor torácico no cardíaco y síndrome del intestino irritable.

- 25 La patología del dolor neuropático puede ser: neuropatía diabética (por ejemplo, neuropatía diabética dolorosa), ciática, dolor lumbar no específico, neuralgia del trigémino, dolor por esclerosis múltiple, fibromialgia, neuropatía relacionada con VIH, neuralgia post-herpética, neuralgia del trigémino, o radiculopatía lumbar; o dolor resultante de traumatismo físico, amputación, síndrome del miembro fantasma, cirugía de la espina dorsal, cáncer, toxinas o dolencias inflamatorias crónicas. Como alternativa, la patología del dolor neuropático puede ser dolor asociado a sensaciones normalmente no dolorosas tales como "pinchos y agujas" (parestesias y/o disestesias), aumento de la sensibilidad al tacto (hiperestesia), sensación dolorosa tras estimulación inocua (alodinia dinámica, estática, al calor o al frío), aumento de la sensibilidad a estímulos no perjudiciales (hiperalgesia por calor, frío, o mecánica), sensación continuada de dolor tras retirada del estímulo (hiperpatía), o una ausencia o déficit en las rutas sensoriales selectivas (hipoalgesia).

- 35 La patología del dolor agudo puede ser dolor postquirúrgico o dismenorrea (por ejemplo, dismenorrea primaria).

Los compuestos o las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden ser potencialmente útiles en el tratamiento o profilaxia (por ejemplo, profilaxia, por ejemplo, reducción, retraso o prevención) de la aparición de tolerancia a la acción analgésica de un analgésico opioide (tal como morfina, fentanilo, oxycodona, tramadol, hidrocodona, hidromorfona, oximorfona, metadona o buprenorfina; en particular morfina, fentanilo, oxycodona, o tramadol).

- 40 Otras dolencias que podrían ser potencialmente sujeto de tratamiento o profilaxis (en particular tratamiento) usando los compuestos o sales de la presente invención son; fiebre, inflamación, enfermedades inmunológicas, enfermedades por funcionamiento anómalo de las plaquetas (por ejemplo, enfermedades vasculares oclusivas), impotencia o disfunción eréctil; enfermedades óseas caracterizadas por un metabolismo o resorción anómala del hueso; efectos secundarios hemodinámicos de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, aterosclerosis); enfermedades

5 neurodegenerativas y/o neurodegeneración; neurodegeneración después de traumatismo; tinnitus; dependencia (por ejemplo, adicción) a un agente inductor de dependencia tal como un analgésico opioide (por ejemplo, morfina), un depresor del SNC (sistema nervioso central) (por ejemplo, etanol), un psicoestimulante (por ejemplo, cocaína) o nicotina; diabetes tal como diabetes tipo 1 o tipo 2, complicaciones de la diabetes tales como complicaciones de la diabetes tipo 1 o tipo 2, disfunción renal, disfunción hepática (por ejemplo, hepatitis, cirrosis), disfunción gastrointestinal (por ejemplo, diarrea), cáncer gástrico, cáncer de colon, vejiga hiperactiva, o incontinencia urinaria. La depresión y el alcoholismo también podrían ser potencialmente sujetos de tratamiento o profilaxia mediante los compuestos o sales de la presente invención.

10 La inflamación y/o las enfermedades inflamatorias asociadas con dicha inflamación pueden ser: artritis (en particular artritis reumatoide u osteoartritis), dolencias cutáneas (por ejemplo, quemaduras solares, quemaduras, eczema, dermatitis, dermatitis alérgica, o psoriasis), meningitis, enfermedades oftálmicas tales como glaucoma, retinitis, retinopatías, uveítis o lesión aguda del tejido ocular (por ejemplo, conjuntivitis), un trastorno inflamatorio del pulmón (por ejemplo, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC, que incluye bronquitis y/o enfisema), rinitis alérgica, síndrome de dificultad respiratoria, enfermedad del criador de palomas, pulmón del granjero, o hipersensibilidad de las vías respiratorias); un trastorno del tracto gastrointestinal (por ejemplo, úlcera aftosa, enfermedad de Crohn, gastritis atópica, gastritis varialoforme, colitis ulcerosa, enfermedad celiaca, ileítis regional, síndrome de intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, o enfermedad del reflujo gastroesofágico); trasplante de órganos; u otras dolencias con un componente inflamatorio tales como: enfermedad vascular, migraña, periarteritis nodosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, escleroderma, miastenia grave, esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Bechet, gingivitis, isquemia del miocardio, piresis, lupus sistémico eritematoso, polimiositis, tendinitis, bursitis, o síndrome de Sjogren.

20 La inflamación y/o enfermedad inflamatoria asociada con dicha inflamación puede ser en particular artritis (por ejemplo, artritis reumatoide u osteoartritis). Las enfermedades inmunológicas incluyen enfermedades autoinmunitarias, enfermedades por deficiencia inmunológica o trasplante de órganos.

25 Las enfermedades óseas caracterizadas por un metabolismo óseo o resorción anómalos pueden ser: osteoporosis (especialmente osteoporosis postmenopáusica), hipercalcemia, hiperparatiroidismo, enfermedades óseas de Paget, osteolisis, hipercalcemia de neoplasias con o sin metástasis ósea, artritis reumatoide, periodontitis, osteoartritis, ostealgia, osteopenia, caquexia por cáncer, calculosis, litiasis (especialmente urolitiasis), carcinoma sólido, gota y/o espondilitis anquilosante, tendinitis o bursitis.

30 Las enfermedades cardiovasculares incluyen hipertensión o isquemia del miocardio; aterosclerosis; insuficiencia venosa orgánica o funcional; terapia varicosa; hemorroides; y estados de choque asociados con una disminución importante en la tensión arterial (por ejemplo, choque séptico).

35 Las enfermedades neurodegenerativas que podrían ser potencialmente sujeto de tratamiento o profilaxis (en particular tratamiento) usando los compuestos o sales de la presente invención son: demencia, especialmente demencia degenerativa (tal como enfermedad de Alzheimer, demencia senil, demencia con cuerpos de Lewis, demencia del lóbulo temporal, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, o esclerosis lateral amiotrófica (ELA); en particular la enfermedad de Alzheimer); deterioro cognitivo leve (MCI) por ejemplo, MCI asociado al envejecimiento, en especial deterioro de la memoria asociado con la edad; enfermedad de las neuronas motoras; demencia vascular (incluyendo la demencia multiinfarto y/o demencia asociada con isquemia cerebral); o una enfermedad neurodegenerativa (por ejemplo, demencia) asociada con una lesión que ocupa un espacio intracraneal, traumatismo en la cabeza, infecciones intracraneal y/o cerebral o dolencias asociadas (tales como infección por VIH, meningitis víricas o bacterianas, o infecciones por el virus del herpes cerebral tales como verrugas o virus del herpes simple), metabolismo, toxinas, anoxia, hipoxia o deficiencia vitamínica.

45 La enfermedad neurodegenerativa, por ejemplo, que es sujeto del tratamiento o profilaxia (en particular tratamiento) mediante el compuesto de fórmula (I) o sal del mismo, puede ser en particular demencia degenerativa (en particular enfermedad de Alzheimer), enfermedad de Parkinson (en particular demencia en la enfermedad de Parkinson), demencia vascular (en particular demencia por múltiples infartos), demencia con cuerpos de Lewis, corea de Huntington, o deterioro cognitivo leve (MCI) por ejemplo, MCI asociado con el envejecimiento tal como el deterioro de la memoria asociado con el envejecimiento. La enfermedad neurodegenerativa, por ejemplo, que es sujeto del tratamiento o profilaxia (en particular tratamiento) mediante el compuesto de fórmula (I) o sal del mismo, puede ser en particular demencia degenerativa (en particular enfermedad de Alzheimer), demencia vascular (en particular demencia por múltiples infartos), o deterioro cognitivo leve (MCI) por ejemplo, MCI asociado con el envejecimiento tal como el deterioro de la memoria asociado con el envejecimiento.

55 El compuesto de fórmula (I) o la sal del mismo se puede usar para el tratamiento o profilaxia (en particular tratamiento) de una enfermedad neurodegenerativa (tal como una demencia degenerativas por ejemplo enfermedad de Alzheimer, o distensibilidad vascular, o deterioro cognitivo leve), mediante la modificación de la enfermedad y/o mediante neuroprotección. De manera alternativa o adicional, el compuesto de fórmula (I) o la sal del mismo de la invención se puede usar para el tratamiento o profilaxia (en particular tratamiento) de una enfermedad neurodegenerativa (tal como una demencia degenerativas por ejemplo enfermedad de Alzheimer, o distensibilidad vascular, o deterioro cognitivo leve) mediante tratamiento sintomático del deterioro cognitivo asociado con la enfermedad neurodegenerativa.

60



Los compuestos de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden ser útiles para neuroprotección y/o en el tratamiento o profilaxis (por ejemplo el tratamiento) de la neurodegeneración después de un traumatismo tal como ictus, paro cardíaco, derivación pulmonar, lesión cerebral traumática, lesión de la espina dorsal o similares.

- 5 Los compuestos o las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden ser también útiles en el tratamiento o profilaxis (en particular el tratamiento) del crecimiento de células malignas y/o metástasis, o leucemia mioblástica.

10 Las complicaciones de la diabetes de tipo I pueden ser: microangiopatía diabética, retinopatía diabética, nefropatía diabética, degeneración macular, glaucoma, síndrome nefrótico, anemia aplásica, uveítis, enfermedad de Kawasaki o sarcoidosis.

La disfunción renal puede ser: nefritis, glomerulonefritis, especialmente glomerulonefritis proliferativa mesangial o síndrome nefrótico.

- 15 Los compuestos o las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden ser potencialmente útiles en el tratamiento o profilaxis (por ejemplo, tratamiento) de la epilepsia y/o convulsiones (es decir, como anticonvulsivos), por ejemplo en un mamífero tal como un ser humano.

20 Los compuestos o las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden ser potencialmente útiles en el tratamiento o profilaxis (por ejemplo, tratamiento) de un síndrome epiléptico humano, tal como: convulsiones parciales y/o generalizadas (por ejemplo, convulsiones tónicas, tónicas-clónicas, o convulsiones de ausencia), epilepsia del lóbulo temporal, epilepsias de infancia (incluyendo infantil, juvenil, mioclónica, fotoinducida o inducida por un patrón), encefalopatías epilépticas graves (incluyendo las relacionadas con hipoxia o síndrome de Rasmussen), convulsiones febriles, epilepsia parcial continuada, epilepsia mioclónica progresiva (incluyendo enfermedad de Unverricht-Lundborg o enfermedad de Lafora), convulsiones postraumáticas y/o epilepsia tales como las relacionadas con traumatismo en la cabeza, epilepsias de reflejo simple (incluyendo fotosensible, somatosensorial, propioceptiva, audiogénica o vestibular), trastornos metabólicos normalmente asociados con la epilepsia tal como epilepsia dependiente de piridoxina, enfermedad del cabello acerado de Menkes, enfermedad de Krabbe, epilepsia debida a alcohol y/o drogodependencia (por ejemplo, dependencia de la cocaína), malformaciones corticales asociadas a epilepsia (por ejemplo, síndrome de la corteza doble o heterotopía de la banda subcortical), o anomalías cromosómicas asociadas con convulsiones o epilepsia como monosomía parcial (15Q / síndrome de Angelman); en un ser humano.

- 30 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, los inventores proporcionan por tanto un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia.

35 También se divulga un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o profilaxis (por ejemplo, tratamiento) de una dolencia que está mediada por los receptores P2X7, por ejemplo, una dolencia o enfermedad divulgada en el presente documento (en particular dolor, inflamación tal como artritis reumatoide u osteoartritis, o una enfermedad neurodegenerativa (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer o deterioro cognitivo leve), o epilepsia y/o convulsiones (por ejemplo, un síndrome epiléptico humano); más especialmente dolor tal como dolor inflamatorio, dolor neuropático o dolor visceral, o artritis reumatoide u osteoartritis); por ejemplo, en un mamífero tal como un ser humano o un roedor por ejemplo ser humano o rata por ejemplo ser humano.

- 40 De acuerdo con una aspecto adicional de la presente divulgación, los inventores proporcionan un procedimiento de tratamiento o profilaxis (por ejemplo, tratamiento) de un sujeto humano o animal (por ejemplo, un roedor por ejemplo, rata), por ejemplo un sujeto humano, que padece una dolencia que está mediada por los receptores de P2X7, por ejemplo, una dolencia o enfermedad divulgada en el presente documento (en particular dolor, inflamación

45 tal como artritis reumatoide u osteoartritis, o una enfermedad neurodegenerativa (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer o deterioro cognitivo leve), o epilepsia y/o convulsiones (por ejemplo, un síndrome epiléptico humano); más especialmente dolor tal como dolor inflamatorio, dolor neuropático o dolor visceral, o artritis reumatoide u osteoartritis), que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 50 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente divulgación, los inventores proporcionan un procedimiento de tratamiento o profilaxis (por ejemplo, tratamiento) de un sujeto humano o animal (por ejemplo, un roedor por ejemplo, rata), por ejemplo un sujeto humano, que padece o es susceptible al dolor, inflamación (por ejemplo, artritis reumatoide u osteoartritis), o una enfermedad neurodegenerativa (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer o deterioro cognitivo leve), o epilepsia y/o convulsiones (por ejemplo, un síndrome epiléptico humano), (más especialmente dolor tal como dolor inflamatorio, dolor neuropático o dolor visceral, o artritis reumatoide u osteoartritis), procedimiento que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

De acuerdo con otro aspecto adicional de la presente divulgación, los inventores proporcionan un procedimiento de tratamiento o profilaxia (por ejemplo, tratamiento) de un sujeto humano o animal (por ejemplo, un roedor por ejemplo, rata), por ejemplo un sujeto humano, que padece o es susceptible al dolor inflamatorio; dolor neuropático o dolor visceral (por ejemplo, dolor, tal como dolor inflamatorio, en artritis (por ejemplo, artritis reumatoide u osteoartritis))  
 5 donde el procedimiento comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente divulgación, los inventores proporcionan un procedimiento de tratamiento de un sujeto, por ejemplo un sujeto humano, que padece enfermedad de Alzheimer o deterioro cognitivo leve, procedimiento que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.  
 10

En un aspecto de la presente divulgación, los inventores proporcionan un procedimiento de tratamiento o profilaxia (por ejemplo, profilaxia, por ejemplo, reducción, retraso o prevención) de la aparición de tolerancia a la acción analgésica de un analgésico opioide (tal como morfina, fentanilo, oxicodona, tramadol, hidrocodona, hidromorfona, oximorfona, metadona o buprenorfina; en particular morfina, fentanilo, oxicodona, o tramadol), en un sujeto que padece o es susceptible al desarrollo de dicha tolerancia a analgésicos opioides, procedimiento que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.  
 15

De acuerdo con otro aspecto de la presente divulgación, los inventores proporcionan el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxia (por ejemplo, tratamiento) de una dolencia que está mediada por la acción de los receptores P2X7, por ejemplo, una dolencia o enfermedad divulgada en el presente documento (en particular dolor, inflamación tal como artritis reumatoide u osteoartritis, o una enfermedad neurodegenerativa (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer o deterioro cognitivo leve), o epilepsia y/o convulsiones (por ejemplo, un síndrome epiléptico humano); más especialmente dolor tal como dolor inflamatorio, dolor neuropático o dolor visceral); por ejemplo, en un mamífero tal como un ser humano o un roedor por ejemplo ser humano o rata por ejemplo ser humano.  
 20  
 25

De acuerdo con otro aspecto de la presente divulgación los inventores proporcionan el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxia (por ejemplo, tratamiento) del dolor (por ejemplo, dolor inflamatorio, dolor neuropático o dolor visceral), inflamación (por ejemplo, artritis reumatoide u osteoartritis), o una enfermedad neurodegenerativa (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer o deterioro cognitivo leve), o epilepsia y/o convulsiones (por ejemplo, un síndrome epiléptico humano), (más especialmente: dolor tal como dolor inflamatorio, dolor neuropático o dolor visceral, o artritis reumatoide u osteoartritis); por ejemplo, en un mamífero tal como un ser humano o un roedor por ejemplo ser humano o rata por ejemplo ser humano.  
 30

De acuerdo con otro aspecto de la presente divulgación los inventores proporcionan el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxia (por ejemplo, tratamiento) del dolor inflamatorio, dolor neuropático o dolor visceral (en particular dolor inflamatorio o dolor neuropático; tal como dolor inflamatorio en artritis tal como artritis reumatoide u osteoartritis); por ejemplo, en un mamífero tal como un ser humano o un roedor por ejemplo ser humano o rata por ejemplo ser humano.  
 35

En un aspecto de la presente divulgación, los inventores proporcionan el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxia (por ejemplo, tratamiento) de la enfermedad de Alzheimer o deterioro cognitivo leve; por ejemplo, en un mamífero tal como un ser humano o un roedor por ejemplo ser humano o rata por ejemplo ser humano.  
 40

En un aspecto la presente invención, los inventores proporcionan el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxia (por ejemplo, profilaxia, por ejemplo, reducción, retraso o prevención) de la aparición de tolerancia a la acción analgésica de un analgésico opioide (tal como morfina, fentanilo, oxicodona, tramadol, hidrocodona, hidromorfona, oximorfona, metadona o buprenorfina; en particular morfina, fentanilo, oxicodona, o tramadol).  
 45

Para evitar dudas, el término "tratamiento" tal como se usa en el presente documento, cuando se refiere a una enfermedad o dolencia específicos, abarca el alivio de los síntomas asociados con dicha enfermedad o dolencia.  
 50

Para utilizar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de seres humanos y/u otros mamíferos, se puede formular opcionalmente según la práctica farmacéutica en forma de una composición farmacéutica. Por tanto, en otros aspecto de la presente divulgación, se proporciona una composición farmacéutica  
 55

que comprende un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, adaptada para su uso en medicina humana o veterinaria.

Para utilizar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en terapia, normalmente se formulará como una composición farmacéutica de acuerdo con la práctica farmacéutica. La presente invención también proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un transportador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 5 La composición farmacéutica puede ser para su uso en un procedimiento de tratamiento o profilaxia o en un uso o en un tratamiento o profilaxia, tal como se describe en el presente documento.

Una composición farmacéutica de la invención, que se puede preparar mediante premezcla, por ejemplo a temperatura ambiente y/o a presión atmosférica, está adaptada normalmente para administración oral, parenteral o rectal. De este modo, la composición farmacéutica puede estar en la forma de un comprimido, una cápsula, una preparación líquida oral, un polvo, un gránulo, un comprimido masticable, un polvo reconstituible, una solución o infusión inyectable o infundible, o un supositorio.

Se prefiere por lo general una composición farmacéutica administrable por vía oral.

Los comprimidos y cápsulas para administración oral pueden estar en una forma de dosis unitaria, y puede incluir uno o más excipientes, tales como un agente aglutinante (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa o povidona), una carga (por ejemplo, lactosa y/o celulosa microcristalina), un lubricante por ejemplo, un lubricante para empastillado (por ejemplo, estearato de magnesio o estearato de calcio), un desintegrante (por ejemplo, un desintegrante de comprimidos tal como almidón glicolato de sodio o croscarmelosa de sodio), y/o un agente humectante aceptable. Los comprimidos pueden estar revestidos por ejemplo de acuerdo con procedimientos conocidos en la práctica farmacéutica.

20 Las preparaciones líquidas orales pueden estar en la forma de, por ejemplo, una suspensión acuosa u oleosa, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o pueden estar en forma de un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Dichas preparaciones líquidas pueden incluir aditivo(s) tales como agente(s) de suspensión, agente(s) emulsionante(s), vehículo(s) no acuoso(s) (tal como una aceite comestible), y/o conservante(s), y/o, si se desea, aromatizante(s) o colorante(s).

25 Para la administración parenteral, las formas farmacéuticas unitarias fluidas se suelen preparar usando un compuesto de la invención o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo estéril. En una realización, el compuesto o sal, dependiendo del vehículo y de la concentración utilizada, bien se suspende o se disuelve en el vehículo. Al preparar las soluciones, el compuesto o sal puede por ejemplo, disolverse para inyección y esterilizarse por filtración antes de introducirse en un vial o ampolla adecuados, y su precintado. En una realización, auxiliar(es) tal como un anestésico local, conservante(s) y/o agente(s) tamponador(es) se disuelve(n) en el vehículo. Para potenciar la estabilidad, la composición se puede por ejemplo liofilizar antes de su introducción en el vial y eliminarse el agua a vacío. Las suspensiones parenterales se preparan esencialmente de la misma manera, excepto en que el compuesto o sal se suele suspender en el vehículo en lugar de quedar disuelto, y que la esterilización no se puede llevar a cabo mediante filtración. El compuesto o sal se puede esterilizar, por ejemplo, mediante exposición a óxido de etileno, antes de la suspensión en un vehículo estéril. En una realización, un tensioactivo o agente humectante se incluye en la composición, por ejemplo, para facilitar la distribución uniforme del compuesto o sal de la invención.

35 En un aspecto de la presente divulgación, la composición contiene del 0,1 % al 99 % (en peso de la composición), en particular del 0,1 al 60 % o del 1 al 60 % o del 10 al 60 % en peso, del principio activo (el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la invención), por ejemplo, dependiendo del procedimiento de administración. El transportador(es) y/o excipiente(s) incluidos en la composición pueden estar por ejemplo presentes del 1 % al 99,9 %, por ejemplo, del 10 % al 99 %, en peso de la composición; y/o en una cantidad de 20 mg a 2000 mg tal como de 50 mg a 1000 mg por dosis unitaria de la composición.

40 La dosis del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, para su uso en el tratamiento o profilaxia (por ejemplo, tratamiento) de los trastornos/enfermedades/dolencias citadas en el presente documento, puede variar de la forma habitual con la gravedad de los trastornos, el peso del paciente, y/u otros factores similares. Sin embargo, como regla general, una dosis unitaria de 0,05 a 2000 mg o de 0,05 a 1000 mg, por ejemplo de 0,05 a 200 mg, tal como de 20 a 40 mg, del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la invención (medida según el compuesto), se puede utilizar, por ejemplo, en una composición farmacéutica. Dicha dosis unitaria puede ser para administrar una vez al día por ejemplo, a un mamífero tal como un ser humano; alternativamente, dicha dosis unitaria puede ser para administrar más de una vez (por ejemplo, dos o tres veces) al día por ejemplo, a un mamífero tal como un ser humano. Dicha terapia se puede extender durante varios días, semanas, meses o años.

#### Combinaciones

Los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden utilizarse en combinación con otros agente(s) terapéutico(s) adicional(es), por ejemplo, los medicamentos considerados como útiles en el tratamiento o profilaxia (por ejemplo, tratamiento) de los trastornos anteriormente mencionados.

Los ejemplos de estos agente(s) terapéutico(s) adicional(es) pueden incluir un agonista de  $\beta_2$  (también conocido como agonistas del adrenoceptor  $\beta_2$ ; por ejemplo, formoterol) y/o un corticoesteroide (por ejemplo, budesonida, fluticasona

(por ejemplo, como ésteres de propionato o furoato), mometasona (por ejemplo, como furoato), beclometasona (por ejemplo, como ésteres de 17-propionato o 17,21-dipropionato), ciclesonida, triamcinolona (por ejemplo, como acetona), flunisolida, rofleponida o butixocort (por ejemplo, como éster de propionato)), por ejemplo, para el tratamiento de un trastorno respiratorio (como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)), por ejemplo, como se describe en los documentos WO 2007/008155 y/o WO 2007/008157.

Un agente terapéutico adicional puede incluir un inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG CoA) reductasa (por ejemplo, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, o simvastatina) (por ejemplo, para administración oral), por ejemplo, para el tratamiento de un trastorno cardiovascular (tal como aterosclerosis), por ejemplo, como se describe en el documento WO 2006/083214.

Un agente terapéutico adicional puede incluir en particular un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE; por ejemplo, ibuprofeno, naproxeno, aspirina, celecoxib, diclofenaco, etodolaco, fenoprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketoralaco, oxaprozina, nabumetona, sulindac, tolmetina, rofecoxib, valdecoxib, lumaricoxib, meloxicam, etoricoxib o parecoxib; o por ejemplo, paracetamol, loxoprofeno o aceclofenaco; en particular celecoxib, paracetamol, ibuprofeno o diclofenaco) (por ejemplo, para administración oral), por ejemplo, para el tratamiento de una enfermedad o trastorno cardiovascular (tal como artritis reumatoide u osteoartritis, y/o dolor inflamatorio), por ejemplo, como se describe en el documento WO 2005/025571. Cetecoxib (un inhibidor de COX-2) puede por ejemplo administrarse por vía oral a un régimen de dosificación de 100 mg o 200 mg (medido como la base libre) una o dos veces al día.

Un agente terapéutico adicional puede incluir en particular un inhibidor del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) (por ejemplo, etanercept o un anticuerpo contra TNF $\alpha$  tal como infliximab o adalimumab) (por ejemplo, para administración parenteral tal como mediante administración subcutánea o intravenosa), por ejemplo, para el tratamiento de una enfermedad o trastorno cardiovascular (tal como artritis reumatoide u osteoartritis), por ejemplo, como se describe en el documento WO 2004/105798.

Un agente terapéutico adicional puede incluir en particular un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD20 (por ejemplo, para administración parenteral tal como administración intravenosa), tal como ofatumumab (HuMax-CD20<sup>TM</sup>, desarrollado en parte por Genmab AS) (por ejemplo, ofatumumab para administración intravenosa), rituximab, PRO70769, AME-133 (Applied Molecular Evolution), o hA20 (Immunomedics, Inc.); en particular ofatumumab o rituximab. Este agente terapéutico adicional puede ser por ejemplo, para el tratamiento de una enfermedad o trastorno cardiovascular (tal como artritis reumatoide u osteoartritis, y/o dolor inflamatorio).

Un agente terapéutico adicional puede incluir el ácido 2-hidroxi-5-[[4-[(2-piridinilamino)sulfonil]fenil]azo]benzoico (sulfasalazina), por ejemplo, para el tratamiento de una enfermedad o trastorno cardiovascular (tal como artritis reumatoide u osteoartritis; en particular artritis reumatoide), por ejemplo, como se describe en el documento WO 2004/105797.

Un agente terapéutico adicional puede incluir en particular el ácido *N*-[4-[[[(2, 4-diamino-6-pteridinil)metil]metilamino]benzoil]-L-glutámico (metotrexato), por ejemplo, para administración oral y/o por ejemplo para el tratamiento de una enfermedad o trastorno cardiovascular (tal como artritis reumatoide u osteoartritis; en particular artritis reumatoide), por ejemplo, como se describe en el documento WO 2004/105796. Para el tratamiento de la artritis reumatoide, el metotrexato se puede administrar al ser humano a un régimen de dosificación de 7,5 mg por vía oral una vez a la semana, o usar dosis orales divididas de 2,5 mg en intervalos de 12 horas para 3 dosis (7,5 mg en total) como un ciclo una vez a la semana; el calendario se puede opcionalmente ajustar gradualmente para conseguir una respuesta óptima, pero normalmente no superará una dosis diaria oral de 20 mg de metotrexato; una vez que se ha conseguido la respuesta, la dosis de metotrexato se reduce normalmente a la menor dosis eficaz posible.

Un agente terapéutico adicional puede incluir un inhibidor de la enzima pro TNF $\alpha$  convertasa (TACE), por ejemplo, para el tratamiento de una enfermedad o trastorno cardiovascular (tal como artritis reumatoide u osteoartritis; en particular artritis reumatoide), por ejemplo, como se describe en el documento WO 2004/073704.

Un agente terapéutico adicional puede incluir:

- a) sulfasalazina;
- b) una estatina (por ejemplo, para administración oral), tal como atorvastatina, lovastatina, pravastatina, simvastatina, fluvastatina, cerivastatina, crilvastatina, dalvastatina, rosuvastatina, tenivastatina, fludostatina, velostatina, dalvastatina, nisvastatina, bervastatina, pitavastatina, rivastatina, glenvastatina, eptastatina, tenivastatina, flurastatina, rosuvastatia o itavastatina;
- c) un agente glucocorticoide (por ejemplo, para administración oral o cutánea-tópica), tal como dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona e hidrocortisona;
- d) un inhibidor de la p38 quinasa (por ejemplo, para administración oral);
- e) un anticuerpo dirigido contra el receptor de IL-6, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor de IL-6 (por ejemplo para administración parenteral tal como administración intravenosa);
- f) anakinra;
- g) un anticuerpo monoclonal dirigido contra IL-1 (por ejemplo, IL-1 $\beta$ ), (por ejemplo para administración parenteral tal como administración intravenosa);

- h) un inhibidor de la proteína tirosina quinasa JAK3;  
 i) un anticuerpo monoclonal dirigido contra un factor estimulador de las colonias de macrófagos (M-CSF); o  
 j) un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD20 (por ejemplo para administración parenteral tal como administración intravenosa), tal como rituximab, ofatumumab (HuMax-CD20 <sup>TM</sup>, desarrollado en parte por Genmab AS) (por ejemplo, ofatumumab para administración intravenosa), PRO70769, AME-133 (Applied Molecular Evolution), o hA20 (Immunomedics, Inc.); en particular rituximab o ofatumumab;

por ejemplo, para el tratamiento de una enfermedad mediada por IL-1 (por ejemplo, IL-1 $\beta$ ) (tal como artritis reumatoide u osteoartritis, y/o dolor inflamatorio o neuropático; en particular artritis reumatoide), por ejemplo, como se describe en el documento WO 2006/003517.

- 10 En particular, el agente o agentes terapéuticos adicionales pueden ser agente o agentes terapéuticos que pueden tratar el dolor inflamatorio, tal como paracetamol y/o un analgésico opioide (tal como morfina, fentanilo, oxicodona, tramadol, hidrocodona, hidromorfona, oximorfona, metadona o buprenorfina; en particular morfina, fentanilo, oxicodona, o tramadol). Este/estos agente(s) terapéutico(s), y/o la combinación que comprende este/estos agente(s) terapéutico(s), pueden ser para el tratamiento del dolor inflamatorio, por ejemplo en un mamífero tal como un ser humano. Por ejemplo, paracetamol se puede administrar a un ser humano en un régimen de dosificación oral de 500 mg a 1000 mg (por ejemplo, 500 mg, 650 mg o 1000 mg, en particular 650 mg) de paracetamol (medido como la base libre/compuesto libre), administrado dos, o cuatro veces al día.

El agente o agentes terapéuticos adicionales pueden ser agente o agentes terapéuticos que pueden tratar el dolor neuropático, tales como:

- 20 - un analgésico opioide (tal como morfina, fentanilo, oxicodona, tramadol, hidrocodona, hidromorfona, oximorfona, metadona o buprenorfina; en particular morfina, fentanilo, oxicodona, o tramadol, más especialmente morfina),  
 - un inhibidor de la recaptación de monoamina (tal como duloxetina o amitriptilina),  
 - pregabalina,  
 - gabapentina,  
 25 - gabapentina enacarbilo (XP13512), y/o  
 - carbamazepina.

Este/estos agente(s) terapéutico(s), y/o la combinación que comprende este/estos agente(s) terapéutico(s), pueden ser para el tratamiento del dolor neuropático, por ejemplo en un mamífero tal como un ser humano.

- 30 Por ejemplo, pregabalina se puede administrar por vía oral por ejemplo, para el dolor neuropático; por ejemplo, a un ser humano en un régimen de dosificación oral de 150 mg a 600 mg de pregabalina total por día (medido como la base libre), dividida entre dos o tres dosis por día. Por ejemplo, para neuralgia postherpética (una patología de dolor neuropático), pregabalina se puede administrar en un régimen de dosificación oral inicial de 150 mg de pregabalina total por día (dividida entre dos o tres dosis por día), aumentando (por ejemplo, en aproximadamente una semana) hasta un régimen de dosificación oral de 300 mg de pregabalina total por día, y aumentando opcionalmente hasta un régimen de dosificación oral máxima de 600 mg de pregabalina total por día. Para la neuropatía diabética dolorosa (otra patología de dolor neuropático), se puede administrar un régimen de dosificación oral de 150 mg a 300 mg de pregabalina total por día. Para la fibromialgia, se puede administrar un régimen de dosificación oral de 150 mg a 450 mg (por ejemplo, 300 o 450 mg) de pregabalina total por día. La pregabalina se puede administrar, por ejemplo, independientemente del compuesto de fórmula (I) o la sal del mismo.

- 40 Por ejemplo, gabapentina se puede administrar por vía oral, por ejemplo, para el dolor neuropático. Las dosis unitarias orales pueden contener, por ejemplo, 100 mg, 300 mg, 400 mg, 600 mg o 800 mg of gabapentina (medida como la base/ácido libre). El régimen de dosificación de gabapentina para el dolor neuropático puede ser, por ejemplo, desde 300 mg una vez, dos o tres veces al día hasta una dosis total máxima de 3600 mg / día. Normalmente se realiza cierto escalado gradual del régimen de dosificación. Por ejemplo, para el dolor neuropático periférico en adultos, el tratamiento con gabapentina se puede iniciar escalando la dosis así: día 1 = 300 mg de gabapentina (medida como la base/ácido libre) una vez al día, día 2 = 300 mg dos veces al día, y día 3 = 300 mg tres veces al día; alternativamente, la dosis inicial puede ser 900 mg / día de gabapentina (medida como la base/ácido libre), administrada en forma de tres dosis igualmente divididas. A continuación, por ejemplo, basándose en la respuesta y tolerabilidad individual del paciente, la dosis se puede aumentar adicionalmente, normalmente en incrementos de 300 mg/día cada 2-3 días, hasta una dosis total máxima de 3600 mg / día de gabapentina (medida como la base/ácido libre). Un escalado más lento de la dosis de gabapentina puede ser indicado para pacientes individuales. El tiempo mínimo para alcanzar una dosis total de 1800 mg/día es normalmente de una semana, para alcanzar 2400 mg/día es normalmente un total de 2 semanas, y para alcanzar 3600 mg/día es normalmente un total de 3 semanas. La gabapentina se puede administrar, por ejemplo, independientemente del compuesto de fórmula (I) o la sal del mismo.

- 55 Por ejemplo, gabapentina enacarbilo (XP13512, ácido ( $\pm$ )-1-([(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]-aminometil)-1-ciclohexano acético, que es un profármaco de la gabapentina) se puede administrar por vía oral, por ejemplo a un ser humano, por ejemplo, independientemente del compuesto de fórmula (I) o la sal del mismo. En una realización, gabapentina enacarbilo (XP13512) por ejemplo se administra por vía oral, por ejemplo, a un ser humano tal como un ser humano adulto, por ejemplo, a una dosis diaria total que tiene una

cantidad equivalente molar de gabapentina enacarbilo que la cantidad molar presente en 900 mg/día a 3600 mg/día de gabapentina (véase por ejemplo, página 81 líneas 24-32 del documento WO 02/100347). Una dosis de 600 mg de gabapentina enacarbilo (medido como el ácido libre) contiene el equivalente molar de 312 mg de gabapentina. Véase también K.C. Cundy y col., "Clinical Pharmacokinetics of XP13512, a Novel Transported Prodrug of Gabapentin", J. Clin. Pharmacol., 2008, publicación electrónica 30 de septiembre de 2008, y las secciones de Materiales y procedimientos - Formulación y diseño del estudio de dicho documento, para ejemplos de algunas dosis orales, regímenes de dosificación y formulaciones del XP13512 usados en estudios de farmacocinética humana.

En un aspecto particular de la presente divulgación, cuando el agente terapéutico adicional incluye un analgésico opioide (tal como morfina, fentanilo, oxicodona, tramadol, hidrocodona, hidromorfona, oximorfona, metadona o buprenorfina; en particular morfina, fentanilo, oxicodona, o tramadol), entonces el analgésico opioide y/o la combinación que comprende el analgésico opioide es para tratamiento del dolor, en particular el dolor inflamatorio o neuropático, por ejemplo en un mamífero tal como un ser humano. El compuesto o sal de la presente invención se pueden administrar por vía oral (por ejemplo, a un ser humano), por ejemplo, tanto secuencial como simultáneamente, en combinación con el analgésico opioide, en el que el analgésico opioide se administra a una dosis reducida en comparación con la dosis (por ejemplo, dosificación para ser humano) normalmente utilizada para dicho analgésico opioide (es decir, el compuesto o sal de la invención debe proporcionar un efecto respetuoso con el opioide); esto podría proporcionar un control adecuado del dolor y/o podría dar como resultado una reducción de los acontecimientos adversos inducidos por el analgésico opioide.

En un aspecto particular de la presente divulgación, el agente terapéutico adicional puede ser útil en el tratamiento o profilaxis (en particular el tratamiento) de una enfermedad neurodegenerativa. Por ejemplo, el agente terapéutico adicional puede ser útil para aliviar los síntomas de una enfermedad neurodegenerativa.

Cuando los compuestos se utilizan junto con otros agentes terapéuticos, los compuestos pueden administrarse tanto secuencial como simultáneamente mediante cualquier ruta conveniente.

La invención proporciona de esta manera, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un agente o agentes terapéuticos adicionales (por ejemplo, tal como se ha definido en el presente documento).

Los componentes individuales o la combinación de la invención (es decir, el compuesto de fórmula (I) o la sal del mismo, y el agente o agentes terapéuticos adicionales) pueden estar presentes como composiciones/formulaciones farmacéuticas independientes, o pueden estar presentes como una formulación/composición farmacéutica combinada (por ejemplo, pueden estar juntas en una única forma farmacéutica oral combinada, por ejemplo, un único comprimido o cápsula combinados). Los componentes individuales de esta combinación se pueden administrar, por ejemplo, tanto secuencialmente en formulación/composiciones farmacéuticas independientes (por ejemplo, oral), o simultáneamente en formulación(ones)/composición(ones) farmacéuticas independientes o combinada (por ejemplo, oral); en una realización particular, se administran secuencialmente en formulaciones/composiciones farmacéuticas independientes (por ejemplo, oral).

Las combinaciones a las que se hace referencia en el presente documento pueden presentarse para su uso en forma de una formulación farmacéutica y de esta manera el uso de formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se ha definido anteriormente en el presente documento junto con un transportador o excipiente farmacéuticamente aceptable comprende un aspecto adicional de la invención. Los componentes individuales de dichas combinaciones pueden administrarse tanto secuencial como simultáneamente en formulaciones separadas o combinadas.

Cuando un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se utiliza junto con un segundo principio activo terapéutico contra la misma enfermedad, se indica que la dosis de cada compuesto puede diferir de aquella aplicada cuando el compuesto se utilizaba en solitario.

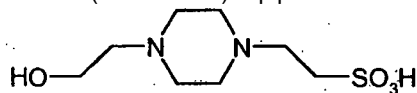
Los siguientes Ejemplos y Compuestos intermedios ilustran los compuestos de la invención, procedimientos para su preparación, y compuestos intermedios útiles en su preparación, pero no se pretende que sean limitantes.

### **Sección experimental**

Las abreviaturas, algunas de las cuales se pueden utilizar en el presente documento, incluyen las siguientes:

Boc/BOC	terc-butil oxicarbonilo
Br	amplio
CASS	Ciencia computacional, analítica y estructural
cat.	cantidad catalítica (la cantidad exacta no se mide)
CV	volumen de la columna
d	doblete
DCM	Diclorometano
DMAP	4-(dimetilamino)piridina, también denominada <i>N,N</i> -dimetil-4-piridinamina
DME	1,2-dimetoxietano

DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetil sulfóxido
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina ( $^iPr_2NEt$ )
EDC	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
EtOAc	acetato de etilo
Et <sub>2</sub> O	éter dietílico
EtOH	etanol
HATU	hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)1,1,3,3-tetrametiluronio
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazina-1-etanosulfónico



Hex	hexano
HOBT	1-hidroxibenzotriazol
IPA	isopropanol (alcohol isopropílico)
m	multiplete
MeCN	acetoniitrilo
MeOH	metanol
q	cuatriplete
s:	singlete
THF	tetrahidrofurano
TFA	ácido trifluoroacético
TMEDA	tetrametiletilendiamina
eq	equivalentes
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
h/ h/H	horas
min	minutos
CL/EM o CLEM	cromatografía líquida / espectrometría de masas
MDAP	HPLC dirigida por masa automatizada (preparativa)
EM	espectrometría de masas
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
RMN	resonancia magnética nuclear
TLC	cromatografía en capa fina
TA	temperatura ambiente (temperatura de la sala); suele ser el intervalo de aproximadamente 18 a aproximadamente 25 °C, o un subintervalo incluido en este intervalo, salvo que se describa de otra forma en el presente documento.
T.R.	tiempo de retención
SCX	intercambio catiónico fuerte. Una columna o cartucho de SCX suele ser una columna de extracción en fase sólida (SPE) con restos de ácido bencenosulfónico inmovilizados en la fase sólida (por ejemplo, columnas IST Isolute™). Cuando se eluye con amoniaco/metanol, se cree que los componentes aislados mediante SCX se encuentran normalmente en forma de base libre (si tal forma existe).

### Compuestos intermedios y ejemplos

Los reactivos no detallados en el texto siguiente normalmente están comercialmente disponibles de proveedores de sustancias químicas, por ejemplo, proveedores muy conocidos como Sigma-Aldrich. Las direcciones y/o datos de contacto de los proveedores de algunos de los materiales de partida mencionados en la sección de Compuestos intermedios y ejemplos, o en otra parte del presente documento, o algunos proveedores de sustancias químicas variadas en general, son los siguientes:

5	ABCR GmbH KG, Im Schlebert 10, Karlsruhe, D-76187, Alemania, teléfono: +49 (0)721-95061-0, Fax: +49 (0)721-95061-80, <a href="http://www.abcr.de">http://www.abcr.de</a>
10	AKos Consulting and Solutions GmbH, Austr. 26, Steinen, D-78585, Alemania, teléfono: +49 7627 970068, fax: +49 7627 970067, <a href="http://www.akosgmbh.eu">http://www.akosgmbh.eu</a>
	Alchem Pharmtech, Inc., 160 Liberty Street, Bldg 4A, Metuchen, NJ, 08840, EE.UU., teléfono: +1 848-565-5694, fax: +1 732-317-4369, <a href="http://www.alchempharmtech.com">www.alchempharmtech.com</a>
15	Alfa Aesar, 26 Parkridge Road, Ward Hill, MA, 01835, EE.UU., teléfono: 1-978-521-6300, Fax: 1-978-521-6350, <a href="http://www.alfa.com">http://www.alfa.com</a>
	Allichem LLC, 8510 Corridor Road Ste A, Savage, MD, 20763-9504, EE.UU., teléfono: +1 301-317-5072, Fax: +1 301-317-5073, <a href="http://www.alliche_mllc.com">http://www.alliche_mllc.com</a>
	American Custom Chemicals Corp., P O Box 262527, San Diego, CA, 92196-2527, EE.UU., teléfono: +1 858-201-6118, Fax: +1 858-451-8607, <a href="http://www.acccorporation.com">http://www.acccorporation.com</a>
20	Anichem LLC, 195 Black Horse Lane, North Brunswick, NJ, 08902, EE.UU., teléfono: +1 732-821-6500, fax: +1

- 732-821-6008, [http://www.aniche\\_mllc.com](http://www.aniche_mllc.com)  
 APAC Pharmaceutical, LLC, 6851 Oak Hall Lane, Suite 101, Columbia, MD, 21045, EE.UU., teléfono: +1 (410) 469-0727, fax: +1 (410) 309 5955, [www.apacpharma.com](http://www.apacpharma.com)  
 Apollo Scientific Ltd., Whitefield Rd., Bredbury, Stockport, Cheshire, SK6 2QR, Reino Unido, teléfono: +44 (0)161 406 0505, Fax: +44 (0)161 406 0506, <http://www.apolloscientific.co.uk>  
 5 Ark Pharm, Inc., 1840 Industrial Drive, Suite 280, Libertyville, IL, 60048, EE.UU., teléfono: +1-847-367-3680, fax: +1-847-367-3681, <http://www.arkpharminc.com>  
 Atomole Scientific Co., Ltd, 150 Zhongjia Village, Suite 104, Hanyang District, Wuhan, Hubei, 430050, China, teléfono: +86-27-82261049, fax: +86-27-82629206, <http://www.atomole.com>  
 10 Aurora Fine Chemicals LLC, 7929 Silverton Ave., Suite 609, San Diego, CA, 92126, EE.UU., tel: +1 858 549 4700, fax: +1 858 549 4701, [www.aurorafinechemicals.com](http://www.aurorafinechemicals.com)  
 Bepfarm Ltd., 128 Xiangyin Road, Room C316, Yangpu District, Shanghai, 200433, China, teléfono: +86-21-51816456, fax: +86-21-51816457, <http://www.bepfarm.com>  
 Beta Pharma, Inc., 91 Shelton Avenue, Suite: 211, New Haven, CT, 06511, EE.UU., teléfono: +1-877-786-1922, Fax: (203)786-5437, <http://www.betapharma.com>  
 15 Bosche Scientific, LLC, New Brunswick Technology Center, 100 Jersey Avenue, Box D-12, Building D, 3ª planta, New Brunswick, NJ, 08901, EE.UU., teléfono: +1 (732)-565-9988, fax: +1 (732)-875-0899, <http://www.BoscheSci.com> Bridge Organics, 311 W. Washington St., Vicksburg, MI, 49097-1200, EE.UU., teléfono: +1 269-649-4200, fax: +1 269-649-0611, <http://www.bridgeorganics.com>  
 20 ChemBridge Corporation, 16981 Via Tazon, Suite G, San Diego, CA, 92127, EE.UU., teléfono: +1 (800) 964-6143, fax: +1 (858) 451-7401, <http://www.chembridge.com>  
 ChemPacific Corp, 6200 Freeport Center, Baltimore, MD, 21224, EE.UU., teléfono: +00 1 410-633-5771, Fax: +001 410-633-5808, <http://www.chempacific.com>  
 25 China Hallochem Pharma Co., Ltd., 17F, Venus Science Incubate Center, No.60 Xingguang Road, New North Zone, Chongqing, 401121, China, teléfono: +86-23-67030786, Fax: +86-23-67030809, <http://www.hallochem.com>  
 D-L Chiral Chemicals, LLC, 53 Champlain Road, Monmouth Junction, NJ, 08852, EE.UU., teléfono: +1 732-668-8759, fax: +1 732-359-1599, <http://www.dlchiral.com>  
 Fluorochem Ltd., Wesley Street, Old Glossop, Derbyshire, SK13 7RY, Reino Unido, teléfono: +44 (0) 1457 868921, Fax: +44 (0) 1457 869360, <http://www.fluorochem.net>  
 30 Haiso PharmChem, Hubei Research Institute of Chemistry, N.º 30 Guanshan Road, Wuhan, 430074, China, teléfono: +86-27-87422225, fax: +86-27-87496702, <http://www.haisopharm.com>  
 Indofine Chemical Company, Inc., 121 Stryker Lane, Bidg 30, Suite 1, Hillsborough, NJ, 08844, EE.UU., teléfono: +1 (908) 359-6778, fax: +1 (908) 359-1179, <http://www.indofinechemical.com>  
 35 International Laboratory Limited, 1067 Sneath Ln, San Bruno, CA, 94066, EE.UU., teléfono: +1 650-278-9963, Fax: +1 650-589-2786, <http://www.intlab.org>  
 J & W Phar mlab LLC, 2000 Hartel Street, Suite B, Levittown, PA, 19057, EE.UU., teléfono: +1-215-945-6595, fax: +1-215-945-6597, [http://www.jwphar\\_mlab.com](http://www.jwphar_mlab.com)  
 JRD Fluorochemicals Ltd, Unidad 11, Mole Business Park, Randalls Road, Leatherhead, Surrey, KT22 7BA, Reino Unido, teléfono: +44 (0) 1372 360896, Fax: +44 (0) 1372 360790, <http://www.jrdfluoro.co.uk> Lanzhou Chon  
 40 Chemical Co., Ltd., D6, Guchengping Industrial Park, Donggang Town, Lanzhou City, China, teléfono: +86-138-93130096, fax: +86-931-4673545, <http://www.chonchem.com>  
 Matrix Scientific, P O Box 25067, Columbia, SC, 29224-5067 USA, teléfono: 800-733-0244 (desde EE.UU. y Canadá) o (803) 788-9494 (resto de llamadas), Fax: (803) 788-9419, <http://www.matrixscientific.com> Manchester  
 45 Organics Ltd., Unidad 2, Clifton Lane, Ashville Industrial Estate, Sutton Weaver, Runcorn, Cheshire, WA7 3FP, Reino Unido, teléfono: +44 (0)1928 710 200, fax: +44 (0)1928 710 225, <http://www.manchesterorganics.com>  
 Maybridge, Trevillet, Tintagel, Cornwall, PL34 0HW, Reino Unido, teléfono: +44 (0)1840 770453, Fax: +44 (0)1840 770111, <http://www.maybridge.com>  
 Oakwood Products, Inc., 1741 Old Dunbar Rd., West Columbia, SC, 29172, EE.UU., teléfono: +1-800-467-3386, fax: +1 803-739-6957, <http://www.oakwoodchemical.com>  
 50 Pfaltz & Bauer, Inc., 172 E. Aurora Street, Waterbury, CT, 06708, EE.UU., teléfono: +1 (203) 574-0075, Fax: +1 (203) 574-3181, <http://www.pfaltzandbauer.com>  
 Princeton BioMolecular Research, Inc., Princeton Corporate Plaza, 11 Deer Park Drive, Ste. 114, Monmouth Junction, NJ, 08852, EE.UU., teléfono: +1 732-355-9920 ext. 102, fax: +1 732-355-9921, <http://www.princetonbio.com> Ryan Scientific, Inc., P O Box 703, Mt. Pleasant, SC, 29465, EE.UU., teléfono: +1  
 55 888-884-4911, fax: +1 843-884-5568, <http://www.ryansci.com>  
 Shanghai AOKChem Group Limited, N.º 1768-4-302 Boxing Road, Shanghai, China, teléfono: +86-21-68712331, Fax: +86-21-68712362, <http://www.aokchem.com>  
 Shanghai FWD Chemicals Limited, Room 409, The Technological and Industrial Building, Meilong Road 130, Shanghai, 200237, China, teléfono: +86-21-64251348, Fax: +86-21-64251330, <http://www.fwdchem.com> Shanghai  
 60 PI Chemicals Ltd, Room 512, Building 1,88 Cai Lun Road, Zhangjiang Hi-Tech Park, Pudong New Area, Shanghai, 201203, China, teléfono: +86-21-58953700, Fax: +86-21-58953701, <http://www.pipharma.com> Shanghai  
 Sinofluoro Scientific Corporation Ltd., Room113, Building 2, No. 969#  
 Zhongshan South No.2 Road, Shanghai, 200030, China, teléfono: +86-21-642-793-60, fax: +86-21-642-786-03, <http://www.sinofluoro.com>  
 65 Shanghai Specbiochem Co., Ltd., Unit A101-2, No.326, Edison Rd, Zhangjiang High-tech Park, Shanghai, China, teléfono: +86 21-51320052, Fax: +86 21-51320053, <http://www.specbiochem.com>



Sigma-Aldrich, P O Box 14508, San Luis, MO, 63178, EE.UU., Tel: 1-800-325-3010, Fax: 1-800-325-5052, <http://www.sigma-aldrich.com>

Spectrum Chemicals and Laboratory Products, Inc., 14422 South San Pedro St., Gardena, CA, 90248, EE.UU., teléfono: 800-395-6723, Fax: 310-516-7512, <http://www.spectrumchemical.com>

5 Strem Chemicals, Inc., Dexter Industrial Park, 7 Mulliken Way, Newburyport, MA, 01950-4098, EE.UU., teléfono: +1 (978) 499-1600, fax: +1 (978) 465-3104, <http://www.strem.com>

Thermo Fisher Scientific, Janssens Pharmaceuticaan 3A, Geel, 2440, Bélgica, teléfono: 0032 14 575261, Fax: 0032 14 593434, <http://www.acros.com>

10 TimTec, Inc., Harmony Business Park 301-A, Newark, DE, 19711, EE.UU., teléfono: +1 (302) 292-8500, fax: +1 (302) 292-8520, <http://www.timtec.net>

Tyger Scientific Inc., 324 Stokes Avenue, Ewing, NJ, 08638, EE.UU., teléfono: +1 (609) 434-0144, fax: +1 (609) 434-0143, <http://www.tygersci.com>

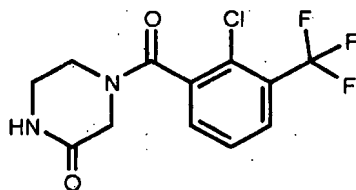
UkrOrgSynthesis, 18 Mechnikova Street, Suite 92, Kiev, 01021, Ucrania, teléfono: +38 044 531 94 97, Fax: +38 044 531 94 97, <http://www.ukrorgsynth.com>

15 Vesino Industrial Co., Ltd., No.4 Xinglanyuan Building, Changjiang Road, Tianjin, 300193, China, teléfono: +86 22 81289555, fax: +86 22 27455635, <http://www.vesino.com.cn>

Wako Pure Chemical Industries, Ltd., 1-2, Doshomachi 3-Chome, Chuo-ku, Osaka, 540-8605, Japón, teléfono: +81-6-6203-3741, Fax: +81-6-6201-5964, <http://www.wako-chem.co.jp>

### Compuestos intermedios

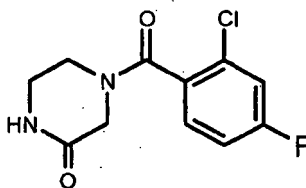
#### 20 **Compuesto intermedio 1 4-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-piperazinona (I1)**



2-Piperazinona (1,802 g, 18 mmol, CAS [5625-67-2], comercialmente disponible, por ejemplo, de Sigma-Aldrich) y trietilamina (3,01 ml, 21,60 mmol) se disolvieron en diclorometano (DCM) (100 ml) a 0°C. Cloruro de 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoilo (4,81 g, 19,80 mmol, comercialmente disponible, por ejemplo, de Apollo Scientific o Shanghai FWD Chemicals) se añadió en porciones y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La solución se diluyó con diclorometano (400 ml), se lavó con HCl 1 N (100 ml), agua (100 ml), solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio (100 ml), agua (3x100 ml), y salmuera (100 ml), se secó con sulfato de magnesio anhidro, y se concentró para dar un producto bruto (5,92 g). El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, 40+M, 0 % a 25 % metanol/diclorometano como eluyente) para obtener el producto bruto (5,01 g), que se recrystalizó en tolueno para obtener la 4-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-piperazinona pura (4,54 g, 14,80 mmol). CL/EM

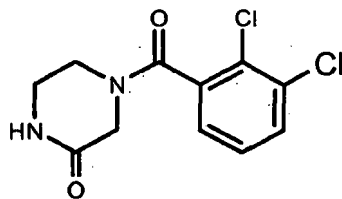
[M+H]<sup>+</sup> = 307, 309, tiempo de retención = 1,74 minutos (procedimiento de los 5 minutos).

#### **Compuesto intermedio 2 4-[[2-cloro-4-fluorofenil]carbonil]-2-piperazinona (I2)**



35 2-Piperazinona (4,00 g, 40 mmol, comercialmente disponible, por ejemplo, de Sigma-Aldrich) se disolvió en diclorometano (DCM) (125 ml) y a esto se añadió trietilamina (6,69 ml, 48,0 mmol). Esta solución se enfrió a continuación con hielo-agua. Cloruro de 2-cloro-4-fluorobenzoilo (8,49 g, 44,0 mmol, comercialmente disponible, por ejemplo, de Maybridge, Alfa Aesar o ABCR) se diluyó a continuación con diclorometano (DCM) (25 ml), antes de añadirse mediante un embudo de adición de presión compensada. La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y a continuación se lavó con bicarbonato de sodio (100 ml), se eliminó el sólido, y la solución remanente se volvió a lavar con bicarbonato de sodio (100 ml) y salmuera (100 ml), antes de secarse con sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a continuación *in vacuo* para dar como resultado el producto bruto, que se trituró con hexano y después se agitó en acetato de etilo a 80 °C, antes de filtrarse y secarse al aire para dar 4-[[2-cloro-4-fluorofenil]carbonil]-2-piperazinona (5,179 g).

45 CL/EM [M+H]<sup>+</sup> = 257,02, tiempo de retención = 0,61 minutos (procedimiento de los 2 minutos).

**Compuesto intermedio 3 4-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-2-piperazinona (I3)**

5 A una suspensión de 2-piperazinona (5,3 g, 52,9 mmol, comercialmente disponible, por ejemplo, de Sigma-Aldrich) en diclorometano seco (DCM) (76 ml) se añadió trietilamina (16,23 ml, 116 mmol) y finalmente cloruro de 2,3-diclorobenzilo (12,20 g, 58,2 mmol, comercialmente disponible, por ejemplo, de ABCR, ChemPacific o UkrOrgSynthesis) gota a gota (exotérmica). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla se diluyó con diclorometano (DCM) (150 ml) y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (150 ml), las fases se separaron y la capa acuosa se volvió a extraer con DCM (2x100 ml). La combinación de fracciones orgánicas se lavó con salmuera y se secó con MgSO<sub>4</sub>. La evaporación proporcionó la 4-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-2-piperazinona (12 g).

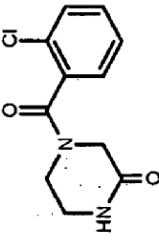
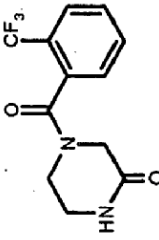
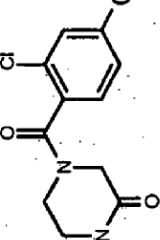
10 CL/EM [M+H]<sup>+</sup> = 272,93, tiempo de retención = 0,69 minutos (procedimiento de los 2 minutos).

**Compuestos intermedios 4 a 21**

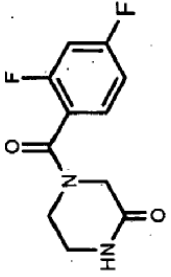
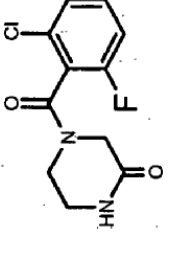
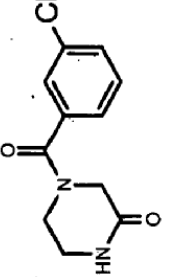
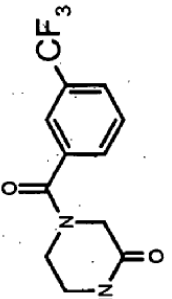
Usando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis de los Compuestos intermedios 1 a 3 anteriores, los compuestos intermedios tabulados a continuación (Tabla 1) se prepararon sustituyendo los cloruros de benzilo adecuadamente sustituidos con los utilizados en los procedimientos anteriores. Todos los cloruros de benzilo sustituidos usados están disponibles de fuentes comerciales o se pueden preparar usando rutas anteriormente descritas en la bibliografía química.

15

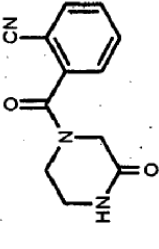
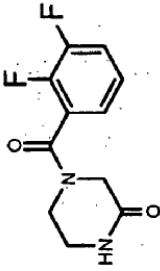
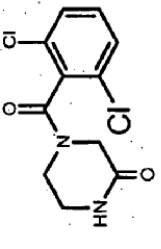
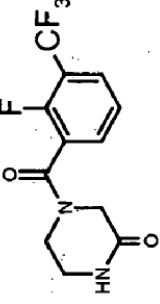
Tabla 1

Intermedio n.º	Estructura química y nombre	Cloruro de benzoilo y posible(s) fuente(s) comercial(es)	[M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
14	 <p>4-[(2-clorofenil)carbonil]-2-piperazinona</p>	cloruro de 2-clorobenzolo; Shanghai AOKChem, Fluorochem, Thermo Fischer Scientific	239	0,57 <sup>b</sup>
15	 <p>4-[(2-(trifluorometil)fenil)carbonil]-2-piperazinona</p>	cloruro de 2-(trifluoro-metil)benzolo; Matrix Scientific, Sigma-Aldrich	273	0,72 <sup>b</sup>
16	 <p>4-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-2-piperazinona</p>	cloruro de 2,4-dicloro-benzolo; Sigma-Aldrich, Maybridge	273	0,69 <sup>b</sup>

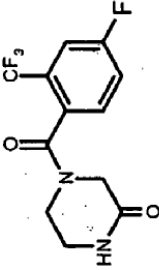
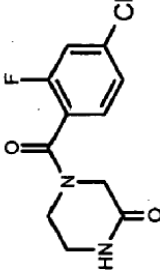
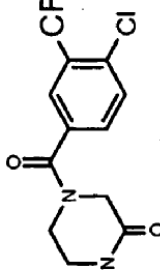
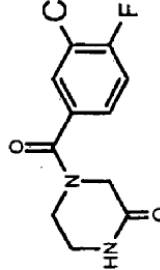
(continuación)

Intermedio n.º	Estructura química y nombre	Cloruro de benzoilo y posible(s) fuente(s) comercial(es)	[M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
18	 <p>4-[(2,4-difluorofenil)carbonil]-2-piperazinona</p>	cloruro de 2,4-difluoro-benzoilo; Matrix Scientific, Sigma-Aldrich	241	0,56 <sup>b</sup>
19	 <p>4-[(2-cloro-6-fluorofenil)carbonil]-2-piperazinona</p>	cloruro de 2-cloro-6-fluorobenzoilo; Fluorochem, Alfa Aesar, Maybridge	257	0,58 <sup>b</sup>
no	 <p>4-[(3-clorofenil)carbonil]-2-piperazinona</p>	cloruro de 3-clorobenzoilo; Thermo Fischer Scientific, Plätz & Bauer	239	0,64 <sup>b</sup>
111	 <p>4-[(3-(trifluorometil)fenil)carbonil]-2-piperazinona</p>	cloruro de 3-(trifluoro-metil)benzoilo; Apollo Scientific	273	0,72 <sup>b</sup>

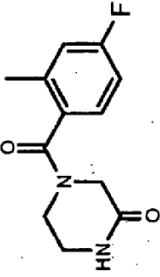
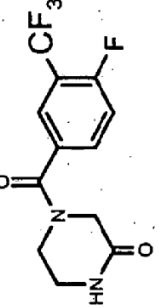
(continuación)

Intermedio n.º	Estructura química y nombre	Cloruro de benzoilo y posible(s) fuente(s) comercial(es)	[M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
112	 <p>2-[(3-oxo-1-piperazinil)carbonil]benzonitrilo</p>	cloruro de 2-cianobenzilo; Pfaltz & Bauer, American Custom Chemicals, International Laboratory, Beta Pharma	230	0,47 <sup>b</sup>
113	 <p>4-[(2,3-difluorofenil)carbonil]-2-piperazinona</p>	cloruro de 2,3-difluoro-benzilo; Sigma-Aldrich, Thermo Fischer Scientific	241	0,57 <sup>b</sup>
114	 <p>4-[(2,6-diclorofenil)carbonil]-2-piperazinona</p>	cloruro de 2,6-diclorobenzilo; Sigma-Aldrich, Spectrum Chemicals	273	0,59 <sup>b</sup>
115	 <p>4-[(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)carbonil]-2-piperazinona</p>	cloruro de 2-fluoro-3-(trifluorometil)-benzilo; Sigma-Aldrich, Shanghai PI Chemicals	291	0,74 <sup>b</sup>

(continuación)

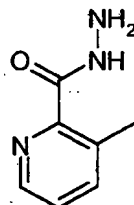
Intermedio n.º	Estructura química y nombre	Cloruro de benzoilo y posible(s) fuente(s) comercial(es)	[M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
116	 <p>4-[(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)carbonil]-2-piperazinona</p>	cloruro de 4-fluoro-2-(trifluorometil)-benzoilo; Sigma-Aldrich, Apollo Scientific	291	0,65 <sup>b</sup>
117	 <p>4-[(4-cloro-2-fluorofenil)carbonil]-2-piperazinona</p>	cloruro de 4-cloro-2-fluorobenzoilo; Matrix Scientific, Apollo Scientific, China Hallochem, ChemPacific	257	0,62 <sup>b</sup>
118	 <p>4-[(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)carbonil]-2-piperazinona</p>	cloruro de 4-cloro-3-(trifluorometil)-benzoilo; Shanghai Specbiochem, ABCR, JRD Fluorochemicals	307	0,82 <sup>b</sup>
119	 <p>4-[(3-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-2-piperazinona.</p>	cloruro de 3-cloro-4-fluorobenzoilo; Matrix Scientific, Shanghai PI Chemicals, Wako Pure Chemical industries	257	0,67 <sup>b</sup>

(continuación)

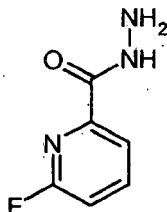
Intermedio n.º	Estructura química y nombre	Cloruro de benzoilo y posible(s) fuente(s) comercial(es)	[M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
122	 <p>4-[(4-fluoro-2-metilfenil)carbonil]-2-piperazinona</p>	cloruro de 4-fluoro-2-metilbenzoilo; JRD Fluorochemicals, Apollo Scientific, American Custom Chemicals	237	0,60 <sup>b</sup>
121	 <p>4-[[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-piperazinona</p>	cloruro de 4-fluoro-3-(trifluorometil)-benzoilo; Matrix Scientific, Sigma-Aldrich	291	0,76 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Tiempo de retención obtenido con el procedimiento de HPLC en 5 minutos

<sup>b</sup> Tiempo de retención obtenido con el procedimiento de HPLC en 2 minutos

**Compuesto intermedio 22 3-Metil-2-piridinacarbohidrazida (I22)**

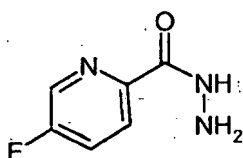
3-Bromopiridina-2-carboxilato de etilo (2 g, 12,11 mmol, CAS [58997-10-7], comercialmente disponible, por ejemplo, de Beta Pharma) se disolvió en etanol (40 ml) y se trató con monohidrato de hidrazina (0,706 ml, 14,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de calentar a temperatura de reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió más monohidrato de hidrazina (0,5 ml), y la mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 24 horas más. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se evaporó a casi sequedad, y el residuo se destiló azeotrópicamente con etanol (3 x 35 ml). La mezcla se evaporó hasta sequedad después de la tercera vez para dar un sólido de color amarillo claro. Este sólido se suspendió en dietil éter, se eliminó por filtración y se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,575 g, 3,80 mmol). CL/EM [M+H] = 151,86.

**Compuesto intermedio 23 6-Fluoro-2-piridinacarbohidrazida (I22)**

2-[(6-Fluoro-2-piridinil)carbonil]hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (510 mg, 2 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (5 ml) y se trató con HCl 4 M en 1,4 dioxano (5,00 ml, 20,00 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y se concentró *in vacuo*, se destiló azeotrópicamente con dietil éter (3x50 ml) para dar un sólido de color blanco. El sólido se disolvió en metanol y se cargó en un cartucho SCX (Varian, 10 g), lavando con metanol, y después se eluyó el producto en forma de base libre usando amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones amoniacaes se concentraron a vacío para obtener el producto, 6-fluoro-2-piridinacarbohidrazida (251 mg, 1,618 mmol). CL/EM [M+H]<sup>+</sup> = 156, tiempo de retención = 0,38 minutos (procedimiento de los 2 minutos).

El 2-[(6-fluoro-2-piridinil)carbonil]hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo utilizado anteriormente se puede preparar de la siguiente forma:

Ácido 6-fluoro-2-piridinacarboxílico (2,83 g, 20,06 mmol, CAS[402-69-7], comercialmente disponible, por ejemplo, de Sigma-Aldrich o Apollo Scientific) se disolvió en diclorometano (DCM) (100 ml) a 0 °C. Cloruro de oxalilo (2,107 ml, 24,07 mmol) y una gota de *N,N*-dimetilformamida (DMF) se añadieron a lo anterior y la mezcla se agitó durante 2 horas. Los disolventes se eliminaron al vacío y se destiló azeotrópicamente con tolueno (3x20 ml). El residuo se disolvió en diclorometano (DCM) (100 ml) al que se añadieron hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (2,92 g, 22,06 mmol) y *N,N*-diisopropil-etilamina (DIPEA) (7,71 ml, 44,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml), la combinación de extractos orgánicos se lavó con salmuera (50 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, 40+M, 0-100 % acetato de etilo/iso-hexano) para dar como resultado el 2-[(6-fluoro-2-piridinil)carbonil]hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (5,04 g, 19,75 mmol). CL/EM = 156 (M+H-BOC)<sup>+</sup>, tiempo de retención = 0,81 minutos (procedimiento de 2 minutos).

**Compuesto intermedio 24 5-Fluoro-2-piridinacarbohidrazida (I22)**

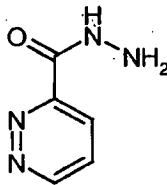
La 5-fluoro-2-piridinacarbohidrazida se preparó de una manera análoga a la descrita anteriormente para la 6-fluoro-2-piridinacarbohidrazida (I22) pero usando el ácido 5-fluoro-2-piridinacarboxílico (CAS [107504-08-5],



comercialmente disponible, por ejemplo, de Apollo Scientific o Beta Pharma) en lugar del ácido 6-fluoro-2-piridinacarboxílico.

CL/EM = 156 (M+H-BOC)+, tiempo de retención = 0,38 minutos (procedimiento de 2 minutos).

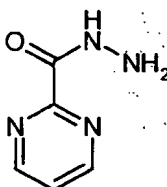
**Compuesto intermedio 25 3-Piridazinacarbohidrazida (I22)**



5

3-Piridazinacarbohidrazida se preparó de una manera análoga a la descrita anteriormente para la 6-fluoro-2-piridinacarbohidrazida (123) pero usando el ácido 3-piridazinacarboxílico (CAS [2164-61-6], comercialmente disponible, por ejemplo, de Apollo Scientific, Shanghai AOKChem o Manchester Organics) en lugar del ácido 6-fluoro-2-piridinacarboxílico.

**Compuesto intermedio 26 2-Pirimidinacarbohidrazida (I22)**

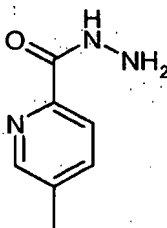


15

2-Pirimidinacarbohidrazida se preparó de una manera análoga a la descrita anteriormente para la 6-fluoro-2-piridinacarbohidrazida (123) pero usando el ácido pirimidina-2-carboxílico (CAS [562101-38-6], comercialmente disponible, por ejemplo, de Tim Tec o Manchester Organics) en lugar del ácido 6-fluoro-2-piridinacarboxílico.

Tiempo de retención CL/EM = 0,17 minutos (procedimiento de los 2 minutos).

**Compuesto intermedio 27 5-Metil-2-piridinacarbohidrazida (I22)**

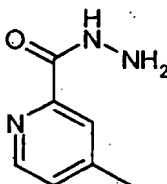


20

5-Metil-2-piridinacarbohidrazida se preparó de una manera análoga a la descrita anteriormente para la 6-fluoro-2-piridinacarbohidrazida (I22) pero usando el ácido 5-metil-2-piridinacarboxílico (5-metilpicolínico, CAS [4434-13-3], comercialmente disponible, por ejemplo, de Allichem o Ryan Scientific) en lugar del ácido 6-fluoro-2-piridinacarboxílico.

CL/EM = 152 (M+H)+, tiempo de retención = 0,42 minutos (procedimiento de 2 minutos).

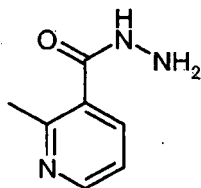
**Compuesto intermedio 28 4-Metil-2-piridinacarbohidrazida (I22)**



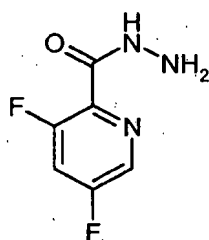
25

4-Metil-2-piridinacarbohidrazida se preparó de una manera análoga a la descrita anteriormente para la 6-fluoro-2-piridinacarbohidrazida (I22) pero usando el ácido 4-metil-2-piridinacarboxílico (CAS [4021-08-3], comercialmente disponible, por ejemplo, de Sigma-Aldrich o Fluorochem) en lugar del ácido 6-fluoro-2-piridinacarboxílico.

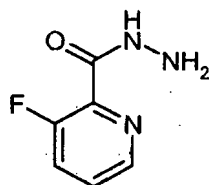
30 Tiempo de retención CL/EM = 0,36-0,39 minutos (procedimiento de los 2 minutos).

**Compuesto intermedio 29 2-Metil-3-piridinacarbohidrazida (I22)**

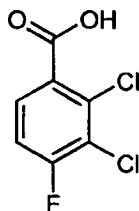
2-Metil-3-piridinacarbohidrazida se preparó de una manera análoga a la descrita anteriormente para la 3-metil-2-piridinacarbohidrazida (I22) pero usando 2-metil-3-piridinacarboxilato de etilo (CAS [1721-26-2], comercialmente disponible, por ejemplo, de Sigma-Aldrich o Alfa Aesar) en lugar de 6-metil-2-piridilcarboxilato de etilo.

**Compuesto intermedio 30 3,5-Difluoro-2-piridinacarbohidrazida (I33)**

3,5-Difluoro-2-piridinacarbohidrazida se preparó de una manera análoga a la descrita anteriormente para la 6-fluoro-2-piridinacarbohidrazida (I22) pero usando el ácido 3,5-difluoro-2-piridinacarboxílico (CAS [745784-04-7], comercialmente disponible, por ejemplo, de Matrix Scientific, Alfa Aesar o Apollo Scientific) en lugar del ácido 6-fluoro-2-piridinacarboxílico. Tiempo de retención CL/EM = 0,31-0,33 minutos (procedimiento de los 2 minutos).

**Compuesto intermedio 31 3-Fluoro-2-piridinacarbohidrazida (I33)**

3-Fluoro-2-piridinacarbohidrazida se preparó de una manera análoga a la descrita anteriormente para la 3-metil-2-piridinacarbohidrazida (I22) pero usando 3-fluoro-2-piridinacarboxilato de metilo (comercialmente disponible, por ejemplo, de Allichem, Atomole Scientific, Bepfarm o Vesino Industrial) en lugar de 6-metil-2-piridilcarboxilato de etilo.

**Compuesto intermedio 32 Ácido 2,3-dicloro-4-fluorobenzoico (I33)**

El ácido 2,3-dicloro-4-fluorobenzoico se preparó de acuerdo con la ruta descrita en J. Chem. Soc. Perkin Trans 1 (1995), 1265.

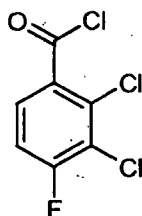
sBuLi (97 ml, 126 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (200 ml) a -78 °C y se añadió TMEDA (19,02 ml, 126 mmol). Ácido 3-cloro-4-difluorobenzoico (10 g, 57,3 mmol, comercialmente disponible de, por ejemplo, Sigma-Aldrich, Fluorochem o Apollo) disuelto en tetrahidrofurano (THF) (50 ml) se añadió gota a gota a -78 °C y la solución se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. Hexacloroetano (54,2 g, 229 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (THF) (200 ml) se añadió gota a gota la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua (25 ml) y la solución se concentró al vacío. El residuo se repartió entre dietil éter (300 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml) y se extrajo con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3 x 50 ml). La fase acuosa se acidificó hasta pH 1 con ácido clorhídrico 5 N, se extrajo con dietil éter (3 x 200 ml), la combinación de extractos se secó con sulfato magnésico anhidro y se concentró al vacío para dar como resultado un producto bruto (9,21 g). El sólido bruto se recrystalizó en heptano/dietil éter para dar como resultado el producto deseado en 4,91 g

CL/EM = 207/209/211 (M-H)-, tiempo de retención = 0,88 minutos (procedimiento de los 2 minutos).

Los licores madre se concentraron a vacío, se lavaron con heptano y se secaron para dar como resultado un segundo lote del producto deseado en 2,62 g

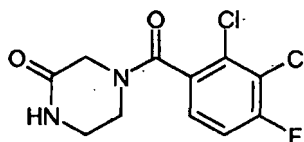
CL/EM = 207/209/211 (M-H)-, tiempo de retención = 0,88 minutos (procedimiento de los 2 minutos).

5 **Compuesto intermedio 33 Cloruro de 2,3-dicloro-4-fluorobenzoilo (I33)**



10 El ácido 2,3-dicloro-4-fluorobenzoico (**I33**) (5,76 g, 27,6 mmol) se suspendió en diclorometano (DCM) (150 ml) at 0°C y se trató con cloruro de oxalilo (2,89 ml, 33,1 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos antes de añadir 5 gotas de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (3 x 100 ml). El residuo se utilizó directamente en las etapas posteriores sin purificación adicional, suponiendo un 100 % de rendimiento.

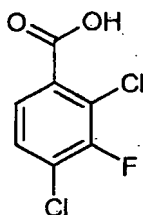
**Compuesto intermedio 34 4-[(2,3-Dicloro-4-fluorofenil)carbonil]-2-piperazinona (I33)**



15 Usando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis de los Compuestos intermedios 1 a 3, Los intermedios siguientes se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento descrito a continuación. 2-Piperazinona (2,51 g, 25,07 mmol, comercialmente disponible, por ejemplo, de Sigma-Aldrich) y trietilamina (4,19 ml, 30,1 mmol) se disolvió en diclorometano (DCM) (50 ml). Cloruro de 2,3-dicloro-4-fluorobenzoilo (**I33**) (6,28 g, 27,6 mmol) disuelto en diclorometano (DCM) (50 ml) se añadió gota a gota a 0 °C y la solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con diclorometano (200 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (100 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml) y la combinación de extractos se lavó con agua (2 x 100 ml), salmuera (100 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar un producto bruto que se trituró con hexano para dar como resultado el producto en 6,94 g. El producto se recristalizó en etanol (Note: lentamente para salir de la solución) para dar como resultado el producto deseado en 5,08 g.

20 CL/EM = 291 (M+H)+, tiempo de retención = 0,70 minutos (procedimiento de 2 minutos).

25 **Compuesto intermedio 35 Ácido 2,4-dicloro-3-fluorobenzoico (I33)**



El ácido 2,4-dicloro-3-fluorobenzoico se preparó de acuerdo con la ruta notificada en Eur. J. Org. Chem. 2006, 4398-4404 usando los procedimientos descritos a continuación.

30 a) A 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (2,207 ml, 13,00 mmol) disuelta en tetrahidrofurano (THF) (40 ml) a 0 °C se añadió nBuLi (8,13 ml, 13,00 mmol) gota a gota. La solución se agitó a 0 °C durante 10 minutos y se enfrió a -78 °C. 1,3-Dicloro-2-fluorobenceno (1,650 g, 10 mmol, comercialmente disponible de, por ejemplo, Sigma-Aldrich, Apollo o Alfa Aesar) disuelto en tetrahidrofurano (THF) (10 ml) se añadió gota a gota y la solución se agitó a -78 °C durante 1 hora. La solución se vertió sobre hielo seco (xs) que se había lavado con tetrahidrofurano (3 x 100 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los disolventes se eliminaron al vacío para dar como resultado un sólido de color blanco. Este se combinó con una reacción a mayor escala descrita a continuación para purificación y aislamiento.

35

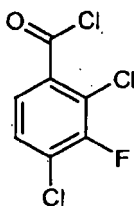
b) A 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (20,07 ml, 118 mmol) disuelta en tetrahidrofurano (THF) (300 ml) a 0 °C se añadió nBuLi (73,9 ml, 118 mmol) gota a gota. La solución se agitó a 0 °C durante 10 minutos y se enfrió a -78 °C.

1,3-Dicloro-2-fluorobenceno (15 g, 91 mmol, comercialmente disponible de, por ejemplo, Sigma-Aldrich, Apollo o Alfa Aesar) disuelto en tetrahidrofurano (THF) (30 ml) se añadió gota a gota y la solución se agitó a -78 °C durante 1 hora. La solución se vertió sobre hielo seco (xs) que se había lavado previamente con tetrahidrofurano (3 x 100 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los disolventes se eliminaron al vacío para dar como resultado un sólido de color blanco. El sólido se combinó con el sólido formado en el procedimiento a) y se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y ácido clorhídrico 2 N. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml); la combinación se extractos se lavó con salmuera (50 ml) y se concentró para dar un producto bruto. El sólido bruto se recrystalizó en ciclohexano/tolueno para dar como resultado el producto 19,03 g.

CL/EM = 207/209 (M-H)-, tiempo de retención = 0,90 minutos (procedimiento de los 2 minutos).

Los licores madre se concentraron para dar como resultado un segundo lote del producto deseado en 1,7 g. CL/EM = 207/209 (M-H)-, tiempo de retención = 0,90 minutos (procedimiento de los 2 minutos).

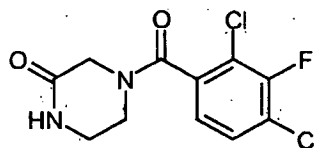
### Compuesto intermedio 36 Cloruro de 2,4-dicloro-3-fluorobencilo (I33)



Una solución de ácido 2,4-dicloro-3-fluorobenzoico (1,045 g, 5 mmol) en diclorometano (DCM) (25 ml) se enfrió a 0 °C. A esto se añadió cloruro de oxalilo (0,481 ml, 5,50 mmol) y 4 gotas de DMF (catalítica), y la solución se agitó bajo atmósfera de argón durante 4 horas. A continuación el disolvente se evaporó al vacío y el residuo resultante se destiló azeotrópicamente con tolueno para dar el cloruro de ácido en 1,103 g. La mitad de este material se utilizó directamente en la siguiente etapa.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 7,89 (1H, dd), 7,49 (1H, m)

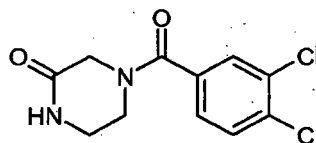
### Compuesto intermedio 37 4-[(2,4-Dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-2-piperazinona (I33)



Este se sintetizó por un procedimiento análogo al descrito para los Compuestos intermedios 1 a 3 y se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito a continuación.

2-Piperazinona (0,180 g, 1,8 mmol, comercialmente disponible, por ejemplo, de Sigma-Aldrich) se disolvió en diclorometano (DCM) (10 ml), y a esto se añadió trietilamina (0,301 ml, 2,160 mmol). A continuación la solución se enfrió a 0 °C antes de añadir el cloruro de 2,4-dicloro-3-fluorobenzoilo (0,450 g, 1,980 mmol) en diclorometano (DCM) (2 ml) gota a gota. La solución se agitó, bajo atmósfera de argón, durante 30 minutos antes de evaporar el disolvente al vacío. El residuo restante se disolvió a continuación en DCM (20 ml) y la solución se lavó con agua (10 ml), una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó a continuación con sulfato de sodio anhidro, y el sulfato de sodio sólido se eliminó por filtración. A continuación, el disolvente se evaporó al vacío, y el sólido restante se agitó en hexano, a 55 °C, durante 30 minutos. A continuación el sólido se eliminó por filtración para dar el producto en 0,369 g. CLEM [M+H] 290,8 @ 0,71 min (procedimiento de 2 min)

### Compuesto intermedio 38 4-[(3,4-diclorofenil)carbonil]-2-piperazinona (I33)

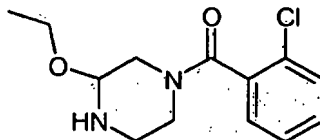


Este compuesto se sintetizó por un procedimiento análogo al procedimiento descrito para los Compuestos intermedios 1 a 3 y se preparó de acuerdo con el procedimiento siguiente.

A una suspensión de 2-piperazinona (2 g, 19,98 mmol, comercialmente disponible de, por ejemplo, de Sigma-Aldrich) en diclorometano seco (DCM) (28,5 ml) se añadió trietilamina (6,13 ml, 43,9 mmol), la mezcla se enfrió a 0 °C y cloruro de 3,4-diclorobenzoilo (4,60 g, 21,97 mmol, comercialmente disponible de, por ejemplo, Sigma-Aldrich, Acros o Alfa Aesar) se añadió gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos y a continuación se calentó hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM (100 ml) y una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml), las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 ml). La combinación de fracciones orgánicas se lavó con salmuera y se secó con MgSO<sub>4</sub>. El material bruto (3,37 g) se trituroó con isohexano y Et<sub>2</sub>O para

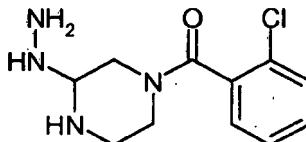
dar el producto deseado en 3,02 g en forma de un sólido de color crema.  
CL/EM: (M+H)+ = 273, tiempo de retención = 0,76 minutos (ciclo de 2 minutos).

**Compuesto intermedio 39 1-[(2-Clorofenil)carbonil]-3-(etiloxi)piperazina (I33)**



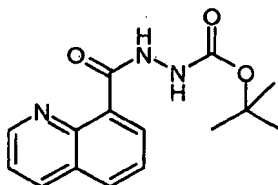
5 4-[(2-Clorofenil)carbonil]-2-piperazinona (I4) (676 mg, 2,83 mmol) se disolvió en diclorometano (DCM) (10 ml) y se trató con tetrafluoroborato de trietiloxonio (628 mg, 3,31 mmol). La solución se agitó a 25 °C durante 16 y la solución se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (25 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml), la combinación de extractos se lavó con salmuera (25 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar un aceite bruto en 816 mg que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. El compuesto no se caracterizó porque se usó directamente en la siguiente etapa.

**Compuesto intermedio 40 1-[(2-Clorofenil)carbonil]-3-hidrazinopiperazina (I44)**



15 1-[(2-Clorofenil)carbonil]-5-(etiloxi)-1,2,3,6-tetrahidropirazina (I33) (0,755 g, 2,83 mmol) disuelta en diclorometano (DCM) (10 ml) se añadió a hidrato de hidrazina (0,220 ml, 7,08 mmol, comercialmente disponible de, por ejemplo, Alfa Aesar, Acros o Fluka) disuelto en diclorometano (DCM) (5 ml) y se agitó a 25 °C durante 4 h. Los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (3x25 ml), para dar como resultado el producto en 715 mg que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.  
CLEM [M+H]+ 253,00 @ 0,45 min (ciclo de 2 min)

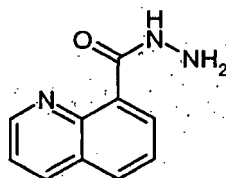
**Compuesto intermedio 41 2-(8-Quinolinilcarbonil)hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (I44)**



20 A una solución de ácido 8-quinolinacarboxílico (750 mg, 4,33 mmol, comercialmente disponible de, por ejemplo, Sigma-Aldrich, Acros o Apollo) y cloruro de oxalilo (0,417 ml, 4,76 mmol) en diclorometano (50 ml) agitada bajo atmósfera de argón a 0 °C se añadió DMF puro (34 µl, 0,439 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 18 h, a continuación se evaporó al vacío y se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 5 ml). El residuo se disolvió en diclorometano (50 ml), y a esto se añadieron DIPEA (0,908 ml, 5,20 mmol) y carbazato de t-butilo (1259 mg, 9,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano (~ 50 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (~ 25 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml) y la combinación de extractos orgánicos se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (~ 50 ml), se secó con sulfato de sodio y se evaporó al vacío para obtener el de producto bruto en forma de una goma de color burdeos. Esta se purificó mediante Biotage (DCM/MeOH 5:1; columna 40+M Biotage; caudal 20 ml/min) para dar como resultado el producto impuro en forma de una espuma de color burdeos. Esta se purificó adicionalmente mediante Biotage (Hex/EtOAc 1:1; columna 40+M Biotage) y se secó durante la noche en un horno de vacío a 40 °C para dar como resultado el producto necesario en forma de un fino, polvo de color amarillo pálido en 947,8 mg.

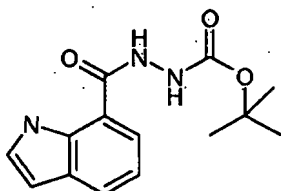
35 CLEM: ciclo de 2 min en MeOH. MH+ m/z = 288,12; Tr = 0,84-0,86 min.

**Compuesto intermedio 42 8-Quinolinacarbohidrazida (I44)**



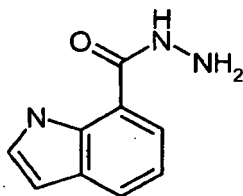
5 A una solución de 2-(8-quinolinilcarbonil)hidrazinacarboxilato de t-butilo (**I44**) (947,8 mg, 3,07 mmol) en 1,4-dioxano (7,5 ml) agitado bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente se añadió una solución de ácido clorhídrico (4 M) en dioxano (7,67 ml, 30,7 mmol) gota a gota durante 1 min. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h, a continuación se evaporó al vacío y se destiló azeotrópicamente con éter (3 x 5 ml) para dar como resultado la sal de diclorhidrato bruta en forma de un polvo de color beige. Esta se purificó mediante SCX y se secó durante 72 h en un horno de vacío a 40 °C para dar como resultado la base libre en forma de un sólido amarillo en 436,2 mg. CLEM: ciclo de 2 min en MeOH. MH+ m/z = 187,94; Tr = 0,40-0,43 min.

**Compuesto intermedio 43 2-(1H-indol-7-ilcarbonil)hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (I44)**



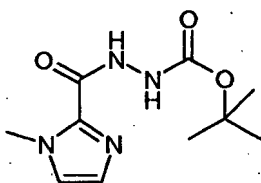
10 A una suspensión del ácido 1H-indol-7-carboxílico (510,9 mg, 2,85 mmol, comercialmente disponible de, por ejemplo, May-2-bridge, Apollo o Fluorochem) y N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida (443 mg, 2,85 mmol) en diclorometano (15 ml) agitado bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente se añadió 1-H-1,2,3-benzotriazol-1-ol sólido (43,7 mg, 0,285 mmol) en diclorometano (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. Carbazato de t-butilo sólido (571 mg, 4,28 mmol) se añadió a lo anterior y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente  
15 durante 18 h. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano (~ 50 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (~ 25 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 25 ml) y la combinación de extractos orgánicos se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (~ 25 ml), se secó con sulfato de sodio y se evaporó al vacío para obtener el producto bruto en forma de una goma de color amarillo. El residuo se purificó mediante Biotage (Hex/EtOAc 1:1; columna 25+M Biotage) para dar como resultado el producto necesario en forma de  
20 una espuma de color blanco en 360,0 mg. CLEM: ciclo de 2 min en MeCN. [M-Boc+2H]<sup>+</sup> = 175,97, [M-H]<sup>-</sup> = 273,93; Tr = 0,86-0,88 min.

**Compuesto intermedio 44 1H-Indol-7-carbohidrazida (I44)**



25 A una solución de 2-(1H-indol-7-ilcarbonil)hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (**I44**) (0,202 g, 0,734 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (1,834 ml, 7,34 mmol) durante 1 minutos. A continuación la solución se dejó en agitación a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón durante 18 horas. El análisis mediante CLEM y TLC mostró que quedaba material de partida, HCl 4 M en dioxano (5,50 ml, 22,01 mmol) se añadió a continuación, y la solución se agitó adicionalmente durante 2 horas. La TLC confirmó la finalización de la reacción, y el disolvente se evaporó al vacío. A continuación, el sólido restante se destiló azeotrópicamente con éter (2 x 10 ml). A continuación, el sólido restante se cargó en un cartucho de SCX (5 g) y se lavó con metanol (2 x 20 ml) antes de eluirse con NH3 2 M en MeOH. A continuación, el disolvente se evaporó al vacío y el sólido restante se secó en un horno de vacío para proporcionar el producto en 0,113 g. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 10,18 (1H, s), 7,83 (1H, d), 7,56 (1H, s amplio), 7,37-7,33 (2H, m), 7,12 (1H, t), 6,59 (1H, m), 4,12 (2H, s amplio)

35 **Compuesto intermedio 45 2-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)carbonil]hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (I44)**



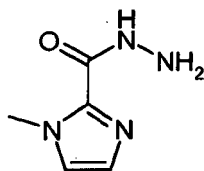
40 A una solución de ácido 1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico (500 mg, 3,57 mmol, comercialmente disponible de, por ejemplo, Sigma-Aldrich), N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida (554 mg, 3,57 mmol) y 1-H-1,2,3-benzotriazol-1-ol (54,6 mg, 0,357 mmol) en diclorometano (20 ml) preagitada durante 30 min bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente se añadió carbazato de t-butilo sólido (722 mg, 5,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano (~ 50 ml) y una solución acuosa

saturada de bicarbonato de sodio (~ 50 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 25 ml) y la combinación de extractos orgánicos se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (~ 25 ml), se secó con sulfato de magnesio y se evaporó al vacío para obtener el producto bruto en forma de un aceite de color amarillo.

Este se purificó mediante Biotage (Hex/EtOAc 1:1; columna 40+M Biotage) para dar como resultado el producto necesario en forma de un sólido de color blanco en 143,8 mg.

CLEM: ciclo de 2 min en MeOH. [M-Boc+H]<sup>+</sup> = 140,93; Tr = 0,57-0,59 min.

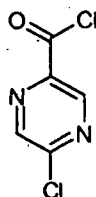
**Compuesto intermedio 46 1-Metil-1H-imidazol-2-carbohidrazida (I44)**



A una solución de 2-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)carbonil]hidrazinacarboxilato de t-butilo (**I44**) (143 mg, 0,595 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) agitado bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente se añadió una solución de ácido clorhídrico (4 M) en dioxano (2,232 ml, 8,93 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 48 h, a continuación se evaporó al vacío y el residuo se añadió a una columna de SCX y se eluyó con diclorometano (100 ml) seguido de MeOH al 5 % en DCM (50 ml), MeOH al 10 % en DCM (30 ml), y NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH (50 ml) para dar como resultado el producto necesario en forma de un sólido color lima en 73,1 mg, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

CLEM: 2 minute de ciclo con pH alto en MeOH. MH<sup>+</sup> m/z = 141,13; Tr = 0,31 min.

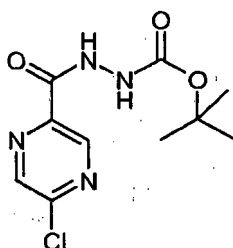
**Compuesto intermedio 47 Cloruro de 5-cloro-2-pirazinacarbonilo (I44)**



Ácido 5-oxo-4,5-dihidro-2-pirazinacarboxílico (2,80 g, 20 mmol, comercialmente disponible de, por ejemplo, Sigma-Aldrich, Fluorochem o Astatech) y cloruro de tionilo (14,60 ml, 200 mmol) se calentaron a temperatura de reflujo en tolueno (15 ml) durante 2 h. Los disolventes se decantaron de un residuo oscuro y se concentraron al vacío, se sometieron a destilación azeotrópica con tolueno (3 x 100 ml) para dar como resultado el producto en 3,15 g que se utilizó en las siguientes etapas sin purificación adicional.

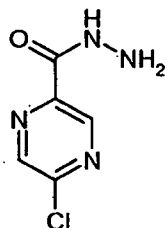
CL/EM = 173/175 [éster metílico] (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención = 0,58 minutos (procedimiento de 2 minutos).

**Compuesto intermedio 48 2-[(5-cloro-2-pirazinil)carbonil] hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (I44)**

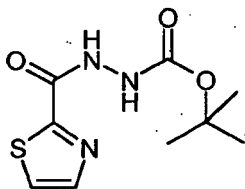


Hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (2,59 g, 19,58 mmol) y trietilamina (2,98 ml, 21,36 mmol) se disolvió en diclorometano (DCM) (50 ml). Cloruro de 5-cloro-2-pirazinacarbonilo (**I44**) (3,15 g, 17,80 mmol) disuelto en diclorometano (DCM) (50 ml) se añadió gota a gota a 0 °C y se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente durante 16 h. Los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml), la combinación de extractos se lavó con salmuera (100 ml) se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar un producto bruto (5,05 g). El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Isolera, 100 g, Metanol 0-100 % en diclorometano (1:9)/diclorometano) para dar como resultado el producto en 4,63 g.

CL/EM = 271/273 (M-H)<sup>-</sup>, tiempo de retención = 0,73 minutos (procedimiento de los 2 minutos).

**Compuesto intermedio 49 5-cloro-2-pirazinacarbhidrazida (I44)**

5 A una solución de 2-[(5-cloro-2-pirazinil)carbonil]hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (**I44**) (2,182 g, 8 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (20,00 ml, 80 mmol). La solución se agitó bajo atmósfera de argón durante 4 horas. El análisis mediante CLEM mostró indicios de que quedaba material de partida, porque lo que se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (8,00 ml, 32,0 mmol). A continuación, el disolvente se evaporó al vacío y el sólido restante se cargó en un cartucho de SCX (2 x 10 g). A continuación, el sólido se lavó con metanol (2 x 30 ml) antes de eluirse del cartucho mediante NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH. La TLC confirmó la localización del producto y el disolvente de la combinación de fracciones se evaporó al vacío. El sólido se trituró con de dietil éter, se filtró, y se lavó con dietil éter para dar como resultado el producto en 1,02 g. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 9,14 (1 H, s), 8,68 (1H, s amplio), 8,53 (1H, s), 4,11 (2H, s)

**Compuesto intermedio 50 2-(1,3-tiazol-2-ilcarbonil)hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (I55)**

Se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos a continuación:

15 1) A una solución de ácido 1,3-tiazol-2-carboxílico (646 mg, 5,00 mmol, (comercialmente disponible de, por ejemplo, Apollo), *N*-[3-(dimetilamino)propil]-*N'*-etilcarbodiimida (959 mg, 5,00 mmol) y 1-*H*-1,2,3-benzotriazol-1-ol (766 mg, 5,00 mmol) en diclorometano (25 ml) preagitada durante 30 min bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente se añadió carbazato de *t*-butilo sólido (727 mg, 5,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano (~ 50 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (~ 50 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 25 ml) y la combinación de extractos orgánicos se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (~ 25 ml) y salmuera (~ 25 ml), se secó con sulfato de sodio y se evaporó al vacío para obtener el producto bruto en forma de un aceite de color amarillo. Este se purificó mediante Biotage (Hex/EtOAc 1:1; columna 40+M Biotage) para dar como resultado el producto necesario en forma de un sólido de color amarillo en 515,2 mg que se combinó con el material obtenido a continuación y se utilizó en la siguiente etapa.

CLEM: 2 min de ciclo con pH alto en MeOH. [M-H]<sup>-</sup>m/z = 242,0; Tr = 0,54-0,55 min.

30 2) A una solución de ácido 1,3-tiazol-2-carboxílico (129 mg, 0,999 mmol, comercialmente disponible de, ejemplo, Apollo) y *N*-[3-(dimetilamino)propil]-*N'*-etilcarbodiimida (191 mg, 0,999 mmol) en diclorometano (5 ml) preagitado durante 5 min bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente se añadió 1-*H*-1,2,3-benzotriazol-1-ol sólido (15,30 mg, 0,100 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 min. Carbazato de *t*-butilo sólido (145 mg, 1,099 mmol) se añadió a lo anterior y la mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 21 h.

35 La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano (~ 50 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (~ 50 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 25 ml) y la combinación de extractos orgánicos se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (~ 50 ml) y agua (~ 25 ml), se secó con sulfato de sodio y se evaporó al vacío para obtener el producto bruto en forma de un aceite de color amarillo. Este se purificó mediante Biotage (Hex/EtOAc 1:1; columna 25+M Biotage) para dar como resultado el producto necesario en forma de un aceite incoloro en 73,4 mg, que se combinó con el material obtenido anteriormente y se utilizó en la siguiente etapa.

40 CLEM: 2 min de ciclo en MeOH. [M+H]<sup>+</sup> m/z = 244,14; Tr = 0,68-0,69 min.

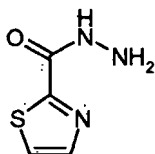
45 3) EDC (742 mg, 3,87 mmol) y HOBt (593 mg, 3,87 mmol) se añadieron una suspensión de ácido 1,3-tiazol-2-carboxílico (500 mg, 3,87 mmol) en diclorometano seco (DCM) (19 ml) - la solución se volvió transparente tras la adición de EDC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (512 mg, 3,87 mmol) se añadió a lo anterior y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (150 ml) y se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml). La capa orgánica resultante se secó con MgSO<sub>4</sub> y se



concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó cromatografía ultrarrápida (MeOH al 10 % en DCM / DCM - 10 CV) para dar como resultado el producto deseado en 432,9 mg en forma de un aceite de color naranja. CLEM m/z 243,9 [M+H]<sup>+</sup> @ 0,66 min (ciclo de 2 min)

**Compuesto intermedio 51 1,3-Tiazol-2-carbohidrazida (I55)**

5



Se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos a continuación:

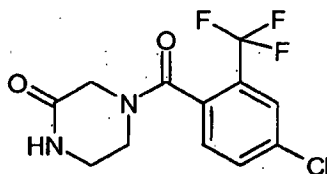
1) A una solución de 2-(1,3-tiazol-2-ilcarbonil)hidrazinacarboxilato de t-butilo (**I55**) (580 mg, 2,169 mmol) en 1,4-dioxano (5,5 ml) agitado bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente se añadió una solución de ácido clorhídrico (4 M) en dioxano (7,5 ml, 30,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 21 h, a continuación se evaporó al vacío para obtener el producto bruto como sal de di(clorhidrato) en forma de un sólido de color amarillo. Este se purificó mediante cromatografía en SCX y se secó (horno de vacío, 40°C, 4 h) para dar como resultado la base libre en forma de un sólido de color tostado en 303,2 mg.

CLEM: 2 minute de ciclo con pH alto en MeOH. [M+H]<sup>+</sup> m/z = 144,0; Tr = 0,28-0,29 min.

2) HCl 4 M (2,21 ml, 63,6 mmol) en 1,4-dioxano se añadió a 2-(1,3-tiazol-2-ilcarbonil)hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (432,9 mg; 1,779 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente se evaporó. El producto bruto se purificó mediante un cartucho de SCX. La columna se lavó en primer lugar con metanol. Tras un lavado con NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH y evaporación de las fracciones resultantes, se obtuvo el producto deseado en 123 mg en forma de un polvo de color naranja.

CLEM m/z 143,7 [M+H]<sup>+</sup> @ 0,35 min (ciclo de 2 min)

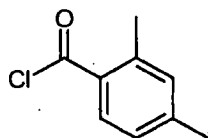
**Compuesto intermedio 52 4-[[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-piperazinona (I55)**



2-Piperazinona (0,5 g, 4,99 mmol, comercialmente disponible de, por ejemplo, Sigma-Aldrich) se disolvió en diclorometano (DCM) (30 ml), y a esto se añadió trietilamina (0,835 ml, 5,99 mmol). A continuación la solución se enfrió a 0 °C antes de añadir el cloruro de 4-cloro-2-(trifluorometil)benzoilo (1,335 g, 5,49 mmol, (comercialmente disponible de, por ejemplo, 3B Scientific o APAC) en diclorometano (DCM) (5 ml) gota a gota. La solución se agitó, bajo atmósfera de argón, durante 30 minutos antes de evaporar el disolvente al vacío. El residuo restante se disolvió a continuación en DCM (20 ml) y la solución se lavó con agua (10 ml), una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó a continuación con sulfato de sodio anhidro, y el sulfato de sodio sólido se eliminó por filtración. A continuación, el disolvente se evaporó al vacío, y el sólido restante se agitó en hexano, a 55 °C, durante 30 minutos. El sólido se eliminó por filtración para dar el producto deseado en 1,445 g.

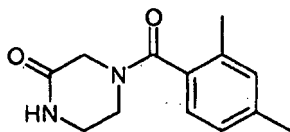
CLEM [M+MeCN]<sup>+</sup> 348,1/ 350,1 @ 0,74 min (ciclo de 2 min)

**Compuesto intermedio 53 Cloruro de 2,4-dimetilbenzoilo (I55)**



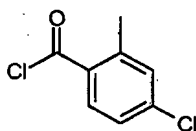
El ácido 2,4-dimetilbenzoico (1,502 g, 10 mmol, comercialmente disponible de, por ejemplo, Sigma-Aldrich, Fluka o Alfa Aesar) en diclorometano (DCM) (40 ml) se enfrió a 0 °C, antes de añadir cloruro de oxalilo (0,963 ml, 11,00 mmol) y unas pocas gotas de DMF (cat.). La solución se agitó bajo atmósfera de argón durante 3 horas. A continuación, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo resultante se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 20 ml) para proporcionar el producto en 1,639 g.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 8,14 (1 H, d), 7,15(1 H, d), 7,10 (1 H, s), 2,55 (3H, s), 2,39 (3H, s)

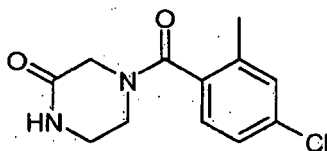
**Compuesto intermedio 54 4-[(2,4-Dimetilfenil)carbonil]-2-piperazinona (I55)**

2-Piperazinona (0,851 g, 8,5 mmol, comercialmente disponible de, por ejemplo, Sigma-Aldrich) se disolvió en diclorometano (DCM) (30 ml), y a esto se añadió trietilamina (1,422 ml, 10,20 mmol). A continuación la solución se enfrió a 0 °C antes de añadir cloruro de 2,4-dimetilbenzoilo (**I55**) (1,577 g, 9,35 mmol) en diclorometano (DCM) (5 ml) gota a gota. La solución se agitó, bajo atmósfera de argón, durante 30 minutos antes de evaporar el disolvente al vacío. El residuo restante se disolvió a continuación en DCM (40 ml) y la solución se lavó con agua (20 ml), una solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y salmuera (20 ml). La fase orgánica se secó a continuación con sulfato de sodio anhidro, y el sulfato de sodio sólido se eliminó por filtración. A continuación, el disolvente se evaporó al vacío, y el sólido restante se agitó en hexano, a 55 °C, durante 30 minutos. A continuación, el sólido se filtró, y el análisis mediante CLEM mostró que quedaban impurezas. El sólido se purificó adicionalmente por tanto mediante cromatografía ultrarrápida (cartucho Isolera 100 g) con un gradiente de MeOH 0-10 % en DCM. La TLC confirmó la localización del producto y el disolvente de la combinación de fracciones se evaporó al vacío para dar el producto en 1,482 g.

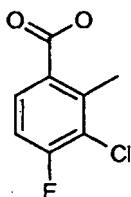
15 CLEM [M+H]<sup>+</sup> 233,0 @ 0,61 min (ciclo de 2 min)

**Compuesto intermedio 55 Cloruro de 4-cloro-2-metilbenzoilo (I55)**

El ácido 4-cloro-2-metilbenzoico (1,365 g, 8 mmol, (comercialmente disponible de, por ejemplo, Maybridge), Fluorochem o Sigma-Aldrich) en diclorometano (DCM) (40 ml) se enfrió a 0 °C, antes de añadir cloruro de oxalilo (0,770 ml, 8,80 mmol) y unas pocas gotas de DMF (cat.). La solución se agitó bajo atmósfera de argón durante 3 horas. A continuación, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo resultante se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 20 ml) para proporcionar el producto en 1,464 g. No se realizó la caracterización, se utilizó directamente en la siguiente etapa.

**Compuesto intermedio 56 4-[(4-cloro-2-metilfenil)carbonil]-2-piperazinona (I55)**

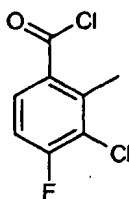
2-Piperazinona (0,701 g, 7 mmol, comercialmente disponible de, por ejemplo, Sigma-Aldrich) se disolvió en diclorometano (DCM) (30 ml), y a esto se añadió trietilamina (1,171 ml, 8,40 mmol). A continuación la solución se enfrió a 0 °C antes de añadir el cloruro de 4-cloro-2-metilbenzoilo (**I55**) (1,456 g, 7,70 mmol) en diclorometano (DCM) (5 ml) gota a gota. La solución se agitó, bajo atmósfera de argón, durante 30 minutos antes de evaporar el disolvente al vacío. El residuo restante se disolvió a continuación en DCM (40 ml) y la solución se lavó con agua (20 ml), una solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y salmuera (20 ml). La fase orgánica se secó a continuación con sulfato de sodio anhidro, y el sulfato de sodio sólido se eliminó por filtración. A continuación, el disolvente se evaporó al vacío, y el sólido restante se agitó en hexano, a 55 °C, durante 30 minutos. A continuación, el sólido se eliminó por filtración y el sólido remanente se purificó adicionalmente mediante cromatografía instantánea (Biotage SP4, cartucho 40S) con un gradiente de MeOH 0-10 % en DCM. La TLC confirmó la localización del producto y el disolvente de la combinación de fracciones se evaporó al vacío para dar el producto en 0,798 g. CLEM [M+H]<sup>+</sup> 253.0 @ 0,66 min (ciclo de 2 min)

**Compuesto intermedio 57 Ácido 3-cloro-4-fluoro-2-metilbenzoico (I55)**

Preparado usando un procedimiento notificado en J. Org. Chem. (2003), 68(5), 2030-2033 y descrito a continuación:

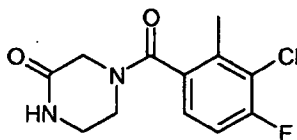
5 BuLi (68,8 ml, 110 mmol) se diluyó con tetrahidrofurano (THF) (80 ml) y se enfrió a -20 °C. 2,2,6,6-Tetrametilpiperidina (18,56 ml, 110 mmol) se añadió gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 15 horas. La solución se enfrió a -50 °C antes de añadir el ácido 3-cloro-4-fluorobenzoico (8,73 g, 50 mmol, comercialmente disponible de, por ejemplo, Sigma-Aldrich, Fluorochem o Apollo) disuelto en tetrahidrofurano (THF) (20 ml) gota a gota. La mezcla se agitó a -50 °C durante 4 h antes de añadir yodometano (12,51 ml, 200 mmol) gota a gota. Se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente durante la noche y se inactivó con agua (100 ml). La mezcla se acidificó con HCl 5 N (200 ml) y se extrajo con terc-butil metil éter (3 x 300 ml). El combinado de extractos orgánicos se lavó con agua (100 ml), salmuera (100 ml) se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró para dar un producto bruto. El sólido se recrystalizó en ciclohexano (nota: parte de las sustancias insolubles no se eliminaron del todo) para dar como resultado el producto en 5,73 g. CL/EM = 187/189 (M-H)-, tiempo de retención = 0,93 minutos (procedimiento de los 2 minutos).

**Compuesto intermedio 58 Cloruro de 3-cloro-4-fluoro-2-metilbenzoilo (I55)**



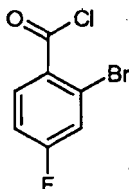
15 El ácido 3-cloro-4-fluoro-2-metilbenzoico (**I55**) (0,754 g, 4 mmol) en diclorometano (DCM) (30 ml) se enfrió a 0 °C, antes de añadir cloruro de oxalilo (0,385 ml, 4,40 mmol) y unas pocas gotas de DMF (cat.). La solución se agitó bajo atmósfera de argón durante 3 horas, antes de evaporar el disolvente al vacío. El residuo restante a continuación se destiló azeotrópicamente con tolueno para dar el producto en 0,819 g. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 8,12 (1H, m), 7,15 (1H, m), 2,64 (3H, s).

**Compuesto intermedio 59 4-[(3-cloro-4-fluoro-2-metilfenil)carbonil]-2-piperazinona (I55)**

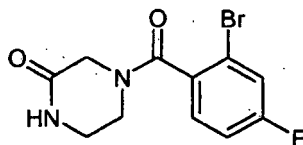


25 2-Piperazinona (0,350 g, 3,5 mmol, comercialmente disponible de, por ejemplo, Sigma-Aldrich) se disolvió en diclorometano (DCM) (15 ml), y a esto se añadió trietilamina (0,585 ml, 4,20 mmol). A continuación la solución se enfrió a 0 °C antes de añadir el cloruro de 3-cloro-4-fluoro-2-metilbenzoilo (**I55**) (0,797 g, 3,85 mmol) en diclorometano (DCM) (5 ml) gota a gota. La solución se agitó, bajo atmósfera de argón, durante 30 minutos antes de evaporar el disolvente al vacío. El residuo restante se redisolvió a continuación en DCM (50 ml) y se lavó con agua (20 ml), una solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y salmuera (20 ml). La fase orgánica se secó a continuación con sulfato de sodio anhidro, que a continuación se eliminó por filtración y el disolvente se eliminó al vacío. El sólido restante se agitó a continuación en hexano (30 ml) a 55 °C durante 30 minutos, antes de filtrarse para dar el producto en 0,843 g. CLEM [M+H]<sup>+</sup> 271,14 @ 0,69 min (ciclo de 2 min).

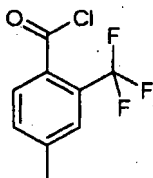
**Compuesto intermedio 60 Cloruro de 2-bromo-4-fluorobenzoilo (I66)**



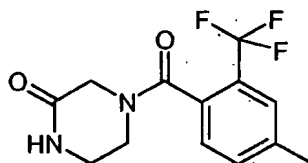
35 El ácido 2-bromo-4-fluorobenzoico (1,533 g, 7 mmol, comercialmente disponible de, por ejemplo, Sigma-Aldrich, Apollo o Fluorochem) en diclorometano (DCM) (40 ml) se enfrió a 0 °C, antes de añadir cloruro de oxalilo (0,674 ml, 7,70 mmol) y unas pocas gotas de DMF (cat.). La solución se agitó bajo atmósfera de argón durante 3 horas. A continuación, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo resultante se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 20 ml) para proporcionar el producto en 1,645 g. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 8,15 (1H, m), 7,47 (1 H, dd), 7,18 (1H, m).

**Compuesto intermedio 61 4-[(2-Bromo-4-fluorofenil)carbonil]-2-piperazinona (I66)**

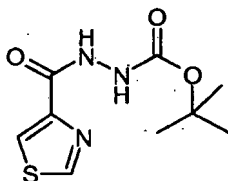
5 2-Piperazinona (0,601 g, 6 mmol, comercialmente disponible de, por ejemplo, Sigma-Aldrich) se disolvió en diclorometano (DCM) (30 ml), y a esto se añadió trietilamina (1,004 ml, 7,20 mmol). A continuación la solución se enfrió a 0 °C antes de añadir el cloruro de 2-bromo-4-fluorobenzilo (1,567 g, 6,60 mmol, comercialmente disponible de, por ejemplo, Sigma-Aldrich, Apollo o Fluorochem) en diclorometano (DCM) (5 ml) gota a gota. La solución se agitó, bajo atmósfera de argón, durante 30 minutos antes de evaporar el disolvente al vacío. El residuo restante se redisolvió a continuación en DCM (40 ml) y se lavó con agua (20 ml), una solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y salmuera (20 ml), antes de secar con sulfato de sodio anhidro. El sulfato de sodio se eliminó a continuación mediante filtración y el disolvente se evaporó al vacío. El sólido restante se agitó a continuación en hexano (40 ml) a 55 °C durante 30 minutos. A continuación el sólido se eliminó por filtración para dar el producto en 1,625 g. CLEM [M+H]<sup>+</sup> 301,05/ 303,05 @ 0,59 min (ciclo de 2 min).

**Compuesto intermedio 62 Cloruro de 4-Metil-2-(trifluorometil)benzoilo (I66)**

15 El ácido 4-metil-2-(trifluorometil)benzoico (1 g, 4,90 mmol, comercialmente disponible de, por ejemplo, Fluorochem o AB- CR) en diclorometano (DCM) (40 ml) se enfrió a 0 °C, antes de añadir cloruro de oxalilo (0,472 ml, 5,39 mmol) y unas pocas gotas de DMF (cat.). La solución se agitó bajo atmósfera de argón durante 3 horas. A continuación, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo resultante se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 20 ml) para proporcionar el producto en 1,051 g. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 8,00 (1H, d), 7,60 (1H, s), 7,50 (1H, dd), 2,50 (3H, s).

**Compuesto intermedio 63 4-[[4-Metil-2-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-piperazinona (I66)**

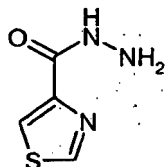
25 2-Piperazinona (0,400 g, 4 mmol, comercialmente disponible de, por ejemplo, Sigma-Aldrich) se disolvió en diclorometano (DCM) (20 ml), y a esto se añadió trietilamina (0,669 ml, 4,80 mmol). A continuación la solución se enfrió a 0 °C antes de añadir el cloruro de 4-metil-2-(trifluorometil)benzoilo (I66) (0,979 g, 4,40 mmol) en diclorometano (DCM) (5 ml) gota a gota. La solución se agitó, bajo atmósfera de argón, durante 30 minutos antes de evaporar el disolvente al vacío. El residuo restante se redisolvió a continuación en DCM (40 ml) y se lavó con agua (20 ml), una solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y salmuera (20 ml), antes de secar con sulfato de sodio anhidro. El sulfato de sodio se eliminó a continuación mediante filtración y el disolvente se evaporó al vacío. El sólido restante se agitó a continuación en hexano (40 ml) a 55 °C durante 30 minutos. A continuación el sólido se eliminó por filtración para dar el producto en 1,110 g. CLEM [M+H]<sup>+</sup> 287,09 @ 0,69 min.

**Compuesto intermedio 64 2-(1,3-tiazol-4-ilcarbonil)hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (I66)**

35 El ácido 1,3-tiazol-4-carboxílico (0,775 g, 6 mmol, (comercialmente disponible de, por ejemplo, Sigma-Aldrich, Apollo o Fluorochem) se disolvió en diclorometano (DCM) (50 ml), y la solución se enfrió a 0 °C. A esto se añadió cloruro de oxalilo (0,578 ml, 6,60 mmol) y 5 gotas de DMF (cat.) y la solución se agitó, bajo atmósfera de argón, durante 3 horas.

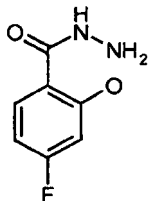
A continuación, el disolvente se eliminó al vacío, y el residuo restante se redisolvió en diclorometano (DCM) (50 ml), antes de añadir hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,872 g, 6,60 mmol) y DIPEA (1,258 ml, 7,20 mmol). La solución se agitó bajo atmósfera de argón durante 2 horas, CLEM y TLC confirmaron la formación del producto, así, el disolvente se evaporó al vacío. A continuación, el residuo restante se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x 30 ml) y la combinación de extractos se lavó con salmuera (30 ml), y se secó con sulfato de sodio anhidro. A continuación, el disolvente se evaporó al vacío para dar el producto en 1,308 g. CLEM [M+H-BOC]<sup>+</sup> 143,9 @0,66 min (ciclo de 2 min).

**Compuesto intermedio 65 1,3-Tiazol-4-carbohidrazida (I66)**



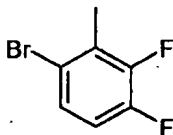
El 2-(1,3-tiazol-4-ilcarbonil)hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (I66) (1,378 g, 5,66 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (15 ml) y a esto se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (14,16 ml, 56,6 mmol). La disolución se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo restante se cargó en un cartucho de SCX y se lavó con metanol antes de eluirse con NH<sub>3</sub> 2 M en DCM. A continuación, la solución se evaporó al vacío para dar el producto en 0,784 g. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 8,78 (1H, d), 8,47 (1H, s amplio), 8,21 (1H, d), 4,10 (2H, s amplio).

**Compuesto intermedio 66 4-Fluoro-2-hidroxibenzohidrazida (I66)**



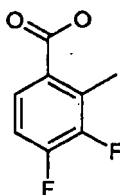
A una solución de 4-fluorosalicilato de metilo (500 mg, 2,94 mmol, (comercialmente disponible de, por ejemplo, Apollo, Alfa Aesar o ABCR) en metanol (15 ml) agitada bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente se añadió monohidrato de hidrazina pura (0,722 ml, 14,69 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 18 h. la mezcla de reacción se concentró al vacío y se repartió entre acetato de etilo (~ 50 ml) y agua (~ 25 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml) y la combinación de extractos orgánicos se lavó con salmuera (25 ml), se secó con sulfato de sodio, se evaporó al vacío y se secó (horno de vacío, 40°C, 24 h) para dar como resultado el producto bruto en forma de un sólido de color crema en 385 mg. CLEM: ciclo de 2 min en MeOH. [M+H]<sup>+</sup> m/z = 171,16 Da, tiempo de retención = 0,50-0,51 min.

**Compuesto intermedio 67 1-Bromo-3,4-difluoro-2-metilbenceno (I66)**



A 1,2-difluoro-3-metilbenceno (5 g, 39,0 mmol, comercialmente disponible de, por ejemplo, Sigma-Aldrich, Apollo o Fluorochem) que contiene hierro (0,131 g, 2,342 mmol) se añadió bromo (2,011 ml, 39,0 mmol) gota a gota manteniendo una temperatura <30 °C por enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se repartió entre agua (50 ml) y dietil éter (100 ml). La fase acuosa se extrajo con dietil éter (3 x 50 ml), la combinación de extractos orgánicos se lavó con agua (50 ml), solución de tiosulfato de sodio al 5 % (50 ml), agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para dar como resultado el producto en 8,07 g. (Precaución: pb del producto = 68-70 °C @ 57 mBar). CL/EM = sin ion másico, tiempo de retención = 1,26 minutos (procedimiento de los 2 minutos).

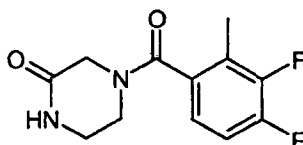
**Compuesto intermedio 68 Ácido 3,4-difluoro-2-metilbenzoico (I66)**



El ácido se sintetizó como se notifica en el documento US 2005/0054733 A1 y se describe a continuación. 1-Bromo-3,4-difluoro-2-metilbenceno (**166**) (8,07 g, 39,0 mmol) se enfrió a 0 °C en tetrahidrofurano (THF) (40 ml). El cloruro de isopropilmagnesio (29,2 ml, 58,5 mmol) se añadió gota a gota y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se enfrió a 0 °C y se gasificó lentamente con dióxido de carbono (exceso) durante 1 hora. Se retiró el enfriamiento, y la gasificación continuó durante 4 horas antes de dejar que la solución reposara a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (10 ml) y los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y ácido clorhídrico 2 N (25 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 x 50 ml). La combinación de extractos orgánicos se lavó con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para dar un sólido bruto que se recrystalizó en ciclohexano para dar como resultado el producto en 4,68 g.

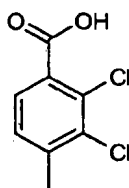
CL/EM = 171 (M-H)-, tiempo de retención = 0,86 minutos (procedimiento de los 2 minutos).

#### Compuesto intermedio 69 4-[(3,4-Difluoro-2-metilfenil)carbonil]-2-piperazinona (**166**)



El ácido 3,4-difluoro-2-metilbenzoico (**166**) (1,891 g, 10,99 mmol) se suspendió en diclorometano (DCM) (20 ml) at 0 °C. Cloruro de oxalilo (1,749 ml, 19,98 mmol) seguido por unas pocas gotas de DMF (cat.) se añadieron a lo anterior y la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se destiló azeotrópicamente con tolueno (3 x 20 ml). El residuo se disolvió en diclorometano (DCM) (20 ml) y se añadió a 2-piperazinona (1 g, 9,99 mmol, comercialmente disponible de por ejemplo, Sigma-Aldrich) disuelto en diclorometano (DCM) (20 ml). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (25 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), la combinación de orgánicos se lavó con agua (3 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se trituró con hexano para dar como resultado el producto en 1,64 g.

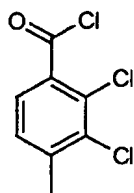
#### Compuesto intermedio 70 Ácido 2,3-dicloro-4-metilbenzoico (**177**)



*N*-Butil litio (23,04 ml, 57,6 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (100 ml) at -20 °C. 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (9,72 ml, 57,6 mmol) se añadió gota a gota y se agitó durante 15 minutos manteniendo una temperatura de -20 °C. La solución se enfrió a -78 °C a la que se añadió ácido 2,3-diclorobenzoico (5 g, 26,2 mmol, comercialmente disponible de, por ejemplo, Sigma-Aldrich, Alfa Aesar o Fluorochem) disuelto en tetrahidrofurano (THF) (50 ml) gota a gota. La solución se agitó a -78 °C durante 1 hora antes de añadir yodometano (6,55 ml, 105 mmol) gota a gota y se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente durante la noche. Los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y HCl 5 N (50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), la combinación de orgánicos se lavó con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó con sulfato magnésico anhidro y se concentró al vacío para dar como resultado un producto bruto en 5,90 g.

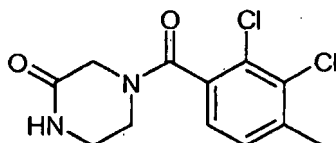
CL/EM = 203/205 (M-H)-, tiempo de retención = 0,97 minutos (procedimiento de los 2 minutos).

#### Compuesto intermedio 71 Cloruro de 2,3-dicloro-4-metilbenzoilo (**177**)



5 El ácido 2,3-dicloro-4-metilbenzoico (170) (5,90 g, 26,2 mmol) y cloruro de tionilo (30 ml, 411 mmol) se calentaron a 85 °C durante 4 h en tolueno (100 ml). Los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (3x100 ml). El residuo se utilizó en las etapas posteriores sin purificación adicional suponiendo un rendimiento del 100 %. El compuesto no se caracterizó en esta etapa.

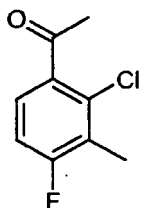
**Compuesto intermedio 72 4-[(2,3-Dicloro-4-metilfenil)carbonil]-2-piperazinona (I77)**



10 2-Piperazinona (1 g, 9,99 mmol, comercialmente disponible de, por ejemplo, Sigma-Aldrich) y trietilamina (2,78 ml, 19,98 mmol) se disolvieron en diclorometano (DCM) (25 ml) a 0 °C. El cloruro de 2,3-dicloro-4-metilbenzoilo (I77) (2,232 g, 9,99 mmol) disuelto en diclorometano (DCM) (25 ml) se añadió gota a gota y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (25 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La combinación de extractos orgánicos se lavó con agua (2 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar un producto bruto. Una muestra de 100 mg se purificó mediante MDAP para dar como resultado el producto en 69 mg.  
 15 CL/EM = 287/289 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención = 0,74 minutos (procedimiento de 2 minutos). La regioquímica del producto se confirmó mediante CASS.

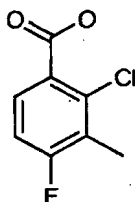
20 El producto bruto restante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Isolera, 100 g, metanol al 0-100 % en diclorometano (1:9)/diclorometano) para dar como resultado el producto en 1,84 g. Este se purificó adicionalmente mediante MDAP para dar como resultado el producto en 1,04 g. CL/EM = 287/289 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención = 0,74 minutos (procedimiento de 2 min).

**Compuesto intermedio 73 1-(2-cloro-4-fluoro-3-metilfenil)etanona (I77)**



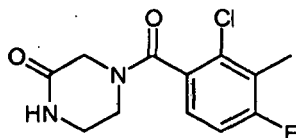
25 Cloruro de aluminio (18,67 g, 140 mmol) se suspendió en 1-cloro-3-fluoro-2-metilbenceno (8,50 ml, 70 mmol, comercialmente disponible de, por ejemplo, Sigma-Aldrich, Fluorochem o Apollo). Se añadieron unas pocas gotas de cloruro de acetilo y la suspensión se calentó a 40 °C para iniciar la reacción (visible por el desprendimiento de HCl). Se retiró el calor, y el cloruro de acetilo (4,98 ml, 70,0 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se vertió sobre hielo-agua. Se añadió HCl 5 N (50 ml) y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 200 ml). La combinación de extractos se lavó con agua (3 x 100 ml), salmuera (100 ml), se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para dar como resultado el producto, en forma de un aceite de color púrpura. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Isolera, 340 g, 0-100 % [acetato de etilo al 20 % en isohexano]/isohexano para dar como resultado 3 fracciones F1 (5,31 g), aún bruta. F2/F3 que se combinaron según los datos de RMN y TLC para dar como resultado el producto limpio en 4,80 g.

35 La fracción F1 se purificó adicionalmente mediante cromatografía ultrarrápida (Isolera, 340 g, 0-50 % [acetato de etilo al 20 %/isohex-2-ano]/iso-hexano) para dar como resultado el producto en 3,88 g. Los productos anteriores se combinaron para dar como resultado el producto deseado en 8,68 g en forma de un aceite.  
 CL/EM = 187 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención = 1,07 minutos (procedimiento de 2 minutos).

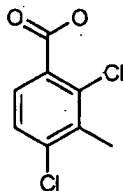
**Compuesto intermedio Ácido 74 2-cloro-4-fluoro-3-metilbenzoico (I77)**

El ácido se sintetizó de acuerdo con el procedimiento notificado en J.Med.Chem., 1996, 39(20), 436-445 y descrito a continuación:

- 5 Bromo (7,61 ml, 148 mmol) se añadió gota a gota a hidróxido de sodio (19,70 g, 492 mmol) disuelto en agua (80 ml) manteniendo la temperatura <10 °C. 1-(2-Cloro-4-fluoro-3-metilfenil)etanona (I77) (9,19 g, 49,2 mmol) disuelta en 1,4-dioxano (80 ml) se añadió gota a gota a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se lavó con cloroformo (2 x 20 ml) y la fase acuosa se acidificó hasta pH 1 con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua, un poco de dietil éter (nota: el producto tiene cierta solubilidad en éter) y se secó para dar como resultado el producto en 8,89 g. Este se recrystalizó en tolueno para dar como resultado el producto en 6,25 g en forma de aguas finas de color blanco.
- 10 CL/EM = 187/189 (M-H)-, tiempo de retención = 0,87 minutos (procedimiento de los 2 minutos).

**Compuesto intermedio 75 4-[(2-cloro-4-fluoro-3-metilfenil)carbonil]-2-piperazinona (I77)**

- 15 Etapa 1 - Ácido 2-cloro-4-fluoro-3-metilbenzoico (I77) (2,072 g, 10,99 mmol) se suspendió en diclorometano (DCM) (20 ml) a 0 °C. Cloruro de oxalilo (1,749 ml, 19,98 mmol) seguido por unas pocas gotas de DMF (cat.) se añadieron a lo anterior y la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo resultante se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 10 ml) para proporcionar el producto bruto, que se usó directamente en la siguiente etapa.
- 20 Etapa 2 - 2-Piperazinona (1 g, 9,99 mmol, comercialmente disponible de, por ejemplo, Sigma-Aldrich) se disolvió a continuación en diclorometano (DCM) (40 ml), y a esto se añadió trietilamina (2,78 ml, 19,98 mmol). A continuación la solución se enfrió a 0 °C antes de añadir el cloruro de 2-cloro-4-fluoro-3-metilbenzoilo, (2,072 g, 10,99 mmol), de la Etapa 1, en DCM (10 ml) gota a gota durante 1 minuto. A continuación la solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos más antes de evaporar el disolvente al vacío. El sólido restante se redisolvió a continuación en DCM (80 ml) antes de lavar con agua (30 ml), una disolución saturada de bicarbonato de sodio (30 ml), y salmuera (30 ml). A continuación, la disolución se secó con sulfato de sodio anhidro, que se eliminó a continuación mediante filtración y el disolvente se evaporó al vacío. El sólido restante se agitó a continuación en hexano a 55 °C durante 30 minutos, antes de eliminarse por filtración para obtener el producto en 2,496 g. CLEM: m/z = 271 (M+H)+, tiempo de retención = 0,67 minutos (2 minutos)

**30 Compuesto intermedio 76 Ácido 2,4-dicloro-3-metilbenzoico (I77)**

El ácido se sintetizó mediante un procedimiento similar al notificado en Eur. J. Org.Chem. 2006, p4398-4404 y descrito a continuación:

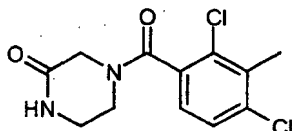
- 35 N-Butil litio (80 ml, 200 mmol) se diluyó con tetrahidrofurano (THF) (400 ml) bajo atmósfera de argón a -78 °C. 2,2,6,6-Tetrametilpiperidina (33,8 ml, 200 mmol) disuelta en tetrahidrofurano (THF) (20 ml) se añadió gota a gota y la solución se agitó a -78 °C durante 15 minutos. 1,3-Dicloro-2-metilbenzoceno (25,4 ml, 200 mmol, comercialmente disponible de, por ejemplo, Sigma-Aldrich, Fluka o Acros) disuelto en tetrahidrofurano (THF) (60 ml) se añadió gota a gota y la solución se agitó a -78 °C durante 1 hora. La solución se transfirió mediante una cánula a dióxido de



carbono (xs) (prelavado con THF) contenido en una solución de tetrahidrofurano (THF) (500 ml) con agitación intensa. Se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente durante 4 horas. Los disolventes se concentraron al vacío y el residuo se acidificó hasta pH 1 con HCl 5 N (200 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml), la combinación de orgánicos se lavó con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para dar como resultado el producto. El sólido se trituró con isohexano para dar como resultado el producto, en forma de una mezcla de ácido 2,4-dicloro-3-metilbenzoico y ácido (2,6-diclorofenil)acético en 17,87 g.

CL/EM = 203/205 (M-H)-, tiempo de retención = 0,86 minutos (procedimiento de 2 min) y 203/205 (M-H)-, tiempo de retención = 0,97 minutos (procedimiento de los 2 minutos).

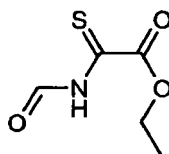
#### 10 Compuesto intermedio 77 4-[(2,4-Dicloro-3-metilfenil)carbonil]-2-piperazinona (I77)



La mezcla de ácido (2,6-diclorofenil)acético y ácido 2,4-dicloro-3-metilbenzoico (I77) (aprox 3:1) (7,53 g, 36,7 mmol) se suspendió en diclorometano (DCM) (50 ml) a 0 °C. Cloruro de oxalilo (6,12 ml, 69,9 mmol) seguido por unas pocas gotas de DMF (cat.) se añadieron a lo anterior y la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se destiló azeotrópicamente con diclorometano (3 x 50 ml). El residuo se redisolvió en diclorometano (50 ml) y se añadió gota a gota a una suspensión de 2-piperazinona (3,5 g, 35,0 mmol, comercialmente disponible de, por ejemplo, Sigma-Aldrich) en Diclorometano (DCM) (50,0 ml) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 x 200 ml), la combinación de orgánicos se lavó con agua (3 x 100 ml), salmuera (100 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se trituró con hexano para dar como resultado el producto. El sólido se purificó mediante MDAP (25 inyecciones de 100 mg) para dar como resultado el producto in 1,01 g.

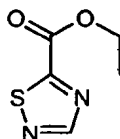
CL/EM = 287/289 (M+H)+, tiempo de retención = 0,76 minutos (procedimiento de 2 min)

#### Compuesto intermedio 78 (Formilamino)(tioxo)acetato de etilo (I78)



Tioxocarbamato de etilo (1,25 g, 9,39 mmol, comercialmente disponible de, por ejemplo, Sigma-Aldrich, Apin o Apollo) se disolvió en cloroformo (15 ml) y se trató con *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (2,67 ml, 18,77 mmol). La disolución se agitó a 20 °C durante 6 h. Los disolventes se eliminaron al vacío para dar como resultado un aceite de color rojo (2,07 g). El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Isolera, 100 g, acetato de etilo 0-100 % en isohexano, 15 volúmenes de columna) para dar como resultado el producto en 1,42 g, este se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. No se obtuvo la caracterización.

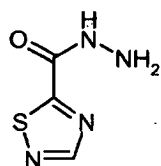
#### Compuesto intermedio 79 1,2,4-Tiadiazol-5-carboxilato de etilo (I77)



A {[1 E)-(dimetilamino)metilideno]amino}(tioxo)acetato de etilo (I77) (1,42 g, 7,54 mmol) y piridina (1,220 ml, 15,09 mmol) disuelto en etanol (20 ml) se añadió dióxido de (aminooxi)(hidroxi)sulfano (0,938 g, 8,30 mmol) disuelto en etanol (18 ml) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 48 h. Los disolventes se concentraron al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml). La solución se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (25 ml), la fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (25 ml) y los extractos orgánicos se combinaron. La solución se lavó con salmuera (25 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para dar como resultado un aceite bruto. El aceite bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Isolera, 50 g, acetato de etilo 0-100 % en isohexano, 15 volúmenes de columna) para dar como resultado el producto en 246 mg.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 8,88 (1H, s), 4,54 (2H, q), 1,48 (3H, t).

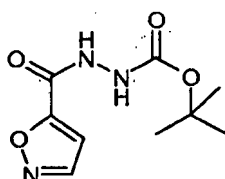
#### Compuesto intermedio 80 1,2,4-Tiadiazol-5-carbohidrazida (I88)



El 1,2,4-tiadiazol-5-carboxilato de etilo (**I77**) (246 mg, 1,555 mmol) e hidrato de hidrazina (0,151 ml, 3,11 mmol) se calentaron a 80 °C durante 5 h. Los disolventes se eliminaron al vacío para dar como resultado un sólido de color amarillo en 173 mg.

5 CL/EM = sin ion másico, tiempo de retención = 0,18 minutos (procedimiento de 2 min (pH alto)).

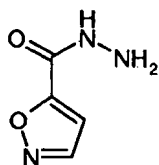
**Compuesto intermedio 81 2-(5-Isoxazolilcarbonyl)hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (**I88**)**



Una solución de ácido 5-isoxazolcarboxílico (500 mg, 4,42 mmol, comercialmente disponible de, por ejemplo, Sigma-Aldrich, Maybridge o Apollo) en diclorometano seco (DCM) (14,700 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. EDC (1017 mg, 5,31 mmol) y HOBt (339 mg, 2,211 mmol) se añadieron a la solución y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 1/2 hora. Transcurrido este tiempo, el hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (701 mg, 5,31 mmol) se añadió a la mezcla de reacción y la agitación continuó durante 18 horas más a temperatura ambiente (durante la noche). La solución se diluyó con DCM (aprox 30 ml) y se lavó con agua (2 x 20 ml). El combinado de fases orgánicas se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un aceite incoloro. El aceite se sometió a cromatografía (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/Hexano, 0-100 %) para dar un aceite incoloro y espeso en 321 mg. El aceite se usó directamente en la siguiente etapa.

15 CLEM [M-H] 226,22 and (M+H- BOC)+ 128,07 @ 0,60 min (ciclo de 2 min).

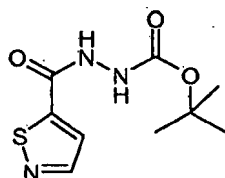
**Compuesto intermedio 82 5-Isoxazolcarbohidrazida (**I88**)**



20 Una mezcla de 2-(5-isoxazolilcarbonyl)hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (**I88**) (321 mg, 1,413 mmol) en HCl (2 ml, 8,00 mmol) (4 M en 1,4-dioxan) se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 18 horas (durante la noche). Transcurrido este tiempo, el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un sólido de color amarillo pálido. El material se hizo pasar a través de un cartucho SCX, eluyendo inicialmente con MeOH y después NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo pálido en 85 mg. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12,36 (1H, s amplio), 8,86 (1H, d), 7,75 (2H, s amplio + H<sub>2</sub>O), 7,40 (1H, d).

25

**Compuesto intermedio 83 2-(5-isotiazolilcarbonyl)hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (**I88**)**



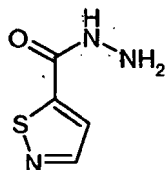
Una solución de ácido 5-isotiazolcarboxílico (500 mg, 3,87 mmol, comercialmente disponible de, por ejemplo, Fluorochem o Astatech) en diclorometano seco (DCM) (12,9 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. EDC (891 mg, 4,65 mmol) y HOBt (296 mg, 1,936 mmol) se añadieron a la solución en agitación. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 1/2 hora. Transcurrido este tiempo, hidrazi-3-nacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (614 mg, 4,65 mmol) se añadió a lo anterior y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas más (durante la noche). La solución se diluyó con DCM (aprox 30 ml) y se lavó con agua (2 x 20 ml). El combinado de fases orgánicas se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color marrón. El aceite se sometió a cromatografía (SiO<sub>2</sub>, EtOAc 0-100 % en hexano] para dar un aceite espeso de color amarillo que solidificó al reposar para dar como resultado el producto en 480 mg. El residuo se utilizó directamente en la siguiente etapa.

30

35

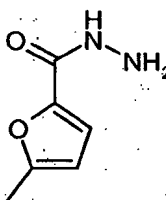
CLEM [M+H]<sup>+</sup> 244,14 @ 0,66 min (ciclo de 2 min).

**Compuesto intermedio 84 5-Isotiazolcarbohidrazida (I88)**

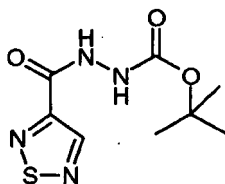


- 5 Una mezcla de 2-(5-isotiazolilcarbonyl)hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (**I88**) (480 mg, 1,973 mmol) en HCl (2 ml, 8,00 mmol) (4 M en 1,4-dioxan) se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 18 horas (durante la noche). Transcurrido este tiempo, la mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo pálido. El sólido se disolvió en MeOH y se hizo pasar por un cartucho SCX, eluyendo inicialmente con MeOH y después NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH. Las fracciones NH<sub>3</sub>/MeOH se concentraron a presión reducida para obtener un sólido de color amarillo en 217 mg.
- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12,30 (1H, s amplio), 8,75 (1H, d), 8,16 (1H, d),

**Compuesto intermedio 85 5-Metil-2-furancarbohidrazida (I88)**



- 15 A una solución de 5-metil-3-furancarboxilato de metilo (0,314 ml, 2,5 mmol, comercialmente disponible de, por ejemplo, Sigma-Aldrich, Fluorochem o Alfa Aesar) en etanol (20 ml) se añadió monohidrato de hidrazina (0,093 ml, 3,00 mmol) y la solución se agitó bajo atmósfera de argón durante 18 horas. El análisis mediante CLEM y TLC mostró que quedaba material de partida, por lo que más cantidad de monohidratado de hidrazina (0,275 ml, 8,75 mmol) se añadió y la solución se agitó adicionalmente bajo atmósfera de argón y se calentó a temperatura de reflujo durante 18 horas. A continuación, el disolvente se evaporó al vacío para dar el producto en 0,341 g. CLEM [M+H]<sup>+</sup> 141.0 @ 0.36 min (ciclo de 2 min).
- 20 **Compuesto intermedio 86 1,1-Dimetiletil 2-(1,2,5-tiadiazol-3-ilcarbonyl)hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (I88)**



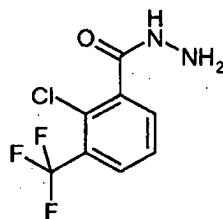
- 25 Una solución de ácido 1,2,5-tiadiazol-3-carboxílico (300 mg, 2,305 mmol, comercialmente disponible de Pharmlab, 3B Scientific o Anichem) en diclorometano seco (DCM) (7,685 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. EDC (530 mg, 2,77 mmol) y HOBt (177 mg, 1,153 mmol) se añadieron a la solución en agitación y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3/4 de hora más. Transcurrido este tiempo, Hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (366 mg, 2,77 mmol) se añadieron a la solución en agitación y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas más. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (~20 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (~20 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml) y la combinación de extractos orgánicos se lavó con solución saturada de salmuera (~ 50 ml), se secó con sulfato de sodio, se evaporó al vacío y se secó (horno de vacío, 40°C, 72 h) para dar como resultado el producto bruto en forma de una goma de color blanco brillante. Esta se purificó mediante Biotage SP4 (MeOH 2-20 % en MeOH/DCM; columna SNAP Biotage 100 g; 12 CV) para dar como resultado el producto necesario en forma de un aceite de color amarillo pálido en 266,2 mg, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 30
- 35 CLEM: [M-Boc+H]<sup>+</sup> m/z = 145; T.R. 0,65-0,66 min.

**Compuesto intermedio 87 1,2,5-Tiadiazol-3-carbohidrazida (I88)**



clorhidrato de trietilamina

**Compuesto intermedio 91 2-cloro-3-(trifluorometil)benzohidrazida (I99)**

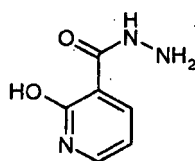


5 A una solución de cloruro de 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoilo (15 g, 61,7 mmol, comercialmente disponible de, por ejemplo, Apollo) y DIPEA (12,94 ml, 74,1 mmol) en diclorometano anhidro (DCM) (200 ml) enfriada a 0 °C en un baño de hielo se añadió lentamente hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (8,97 g, 67,9 mmol) bajo atmósfera de argón y se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente lentamente. Se inactivó con agua (100 ml), las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). La combinación de fracciones orgánicas se lavó con salmuera (50 ml) y se secó con MgSO<sub>4</sub>. El aceite de color naranja aislado (cerca de 25 g) fue la hidrazida impura protegido BOC.

10 A continuación se disolvió en 1,4-dioxano, (100 ml) y se trató con HCl (4 M en dioxano) (154 ml, 617 mmol) durante la noche a temperatura ambiente. La suspensión se concentró en el embudo buchi para obtener un sólido de color amarillo que se trituró con Et<sub>2</sub>O para dar como resultado un sólido de color blanco, a continuación se aplicó a cartuchos de SCX 4 x 10 g, se lavó con MeOH y finalmente se eluyó con NH<sub>3</sub> (2 M en MeOH). Las fracciones básicas se concentraron para dar como resultado el producto deseado en 3,5 g en forma de un sólido de color blanco.

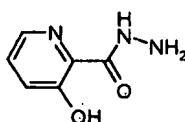
15 CL/EM: (M+H)<sup>+</sup>=239, tiempo de retención = 0,68 minutos (ciclo de 2 minutos).

**Compuesto intermedio 92 2-Oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarbohidrazida (I99)**



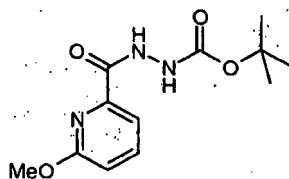
20 Hidrato de hidrazina (0,192 ml, 3,92 mmol) a una disolución de 2-hidroxi-3-piridinacarboxilato de metilo (400 mg, 2,61 mmol, comercialmente disponible de, por ejemplo, Apollo o Butt Park) en etanol (10 ml) y la reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 16 h. La reacción se enfrió y el disolvente se evaporó para dar como resultado un sólido de color crema en 395 mg. CLEM [M+H]<sup>+</sup> 154,1 @ 0,34 min (ciclo de 2 min).

**Compuesto intermedio 93 3-Hidroxi-2-piridinacarbohidrazida (I99)**



25 Hidrazina (0,248 ml, 7,91 mmol) se añadió bajo atmósfera de argón a una solución de 3-hidroxi-2-piridinacarbox-3-ilato de metilo (808 mg, 5,28 mmol) en etanol (25 ml). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura de reflujo (solución de color amarillo). Después de enfriarse, un sólido que se había triturado se filtró para dar como resultado el producto deseado en 826 mg en forma de un sólido de color amarillo. CLEM m/z 154,14 [M+H]<sup>+</sup> @ 0,34 min (ciclo de 2 min)

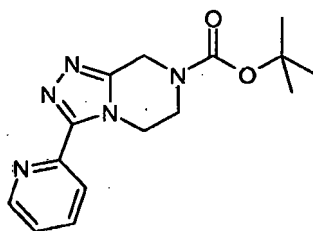
**Compuesto intermedio 94 2-[6-(Metiloxi)-2-piridinil]carbonil]hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (I99)**



30 Una solución de ácido of 6-(metiloxi)-2-piridinacarboxílico (1,00 g, 6,53 mmol) en diclorometano (DCM) (13,52 ml) se agitó y se enfrió a 0 °C. Cloruro de oxalilo (0,686 ml, 7,84 mmol) se añadió gota a gota seguido por DMF (5,06 µl, 0,065 mmol). La solución inmediatamente se volvió de color amarillo y la reacción se siguió mediante CLEM. La CLEM después de aproximadamente 1 hora mostró que estaba presente el éster metílico del cloruro de ácido. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno. El residuo se disolvió en

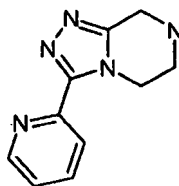
35





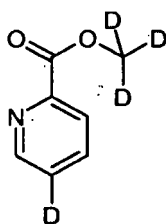
5 A una solución de 3-bromo-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-7(8H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (200 mg, 0,660 mmol, comercialmente disponible) en 1,4-dioxano (2 ml), se añadió 2-(tributylestannanil)piridina (364 mg, 0,990 mmol) y la mezcla se desgasificó con una corriente de argón durante algunos minutos. La Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (38,1 mg, 0,033 mmol) se añadió a continuación seguida por yoduro de cobre(I) (39,2 mg, 0,206 mmol) y la mezcla se sometió a irradiación de microondas con calentamiento a 130 °C durante 25 minutos hasta que la reacción se consideró completa según la CLEM. Los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (columna Snap 11 g NH) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo 0 a 100 % en isohexano (10 CV) y a continuación con un 100 % de acetato de etilo (7 CV). Se obtuvo un aceite incoloro. El producto seguía estando impuro, por lo que se purificó adicionalmente mediante cromatografía sobre gel de sílice (Si 5 g) eluyendo con acetato de etilo al 80 % en isohexano (5 CV) y a continuación con MeOH al 10 % en DCM (5 CV) a continuación a cromatografía sobre gel de sílice (columna de Si de 5 g) eluyendo primero con acetato de etilo (4 CV) y después con MeOH al 10 % en DCM (6 CV). Se obtuvo un aceite incoloro del producto deseado en 115 mg. CLEM m/z 301,9 [M+H] @ 0,84 min (ciclo de 2 min)

15 **Compuesto intermedio 101 3-(2-Piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (I111)**



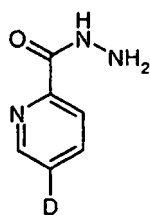
20 A una solución de 3-(2-piridinil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-7(8H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (I110) (115 mg, 0,382 mmol) en diclorometano (DCM) (1 ml), se añadió TFA (0,588 ml, 7,63 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 3 h. Los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó mediante un cartucho de SCX eluyendo primero con MeOH y después con NH<sub>3</sub> 2,0 N en MeOH. Las fracciones de amoniaco se concentraron a presión reducida proporcionando el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido, 60 mg. CLEM m/z 201,9 [M+H] @ 0,47 min (ciclo de 2 min)

**Compuesto intermedio 102 2-piridinacarboxilato de metilo-d<sub>4</sub> (I112)**



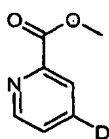
25 Una solución de 5-bromo-2-piridinacarboxilato de metilo (1 g), 4,63 mmol, comercialmente disponible de, por ejemplo, combi-3-blocks) en metanol-d<sub>4</sub> (9,26 ml) se purgó con argón y a continuación se hizo reaccionar con deuterio (globo relleno con D<sub>2</sub>) in en presencia de paladio al 10 % sobre carbón activo (0,246 g, 0,231 mmol) durante la noche. La CLEM mostró la conversión completa del material de partida en el producto deseado. Se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con metanol-d<sub>4</sub> y se concentró al vacío para dar como resultado aproximadamente 1 g del material en bruto en forma de un sólido amarillento. La RMN mostró señales amplias, lo que indicó que el producto estaba probablemente quelado al Pd. Se aplicó a una columna de SCX de 10 g, se lavó con MeOH y se eluyó con NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH. Tras concentrar las fracciones básicas, se aisló un aceite de color amarillo del material deseado en 700 mg. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 8,76 (1 H, d), 8,15 (1 H, d), 7,85 (1 H, dd), 4,02 (3H, s).

35 **Compuesto intermedio 103 2-Piridinacarbohidrazida-d<sub>1</sub> (I1103)**



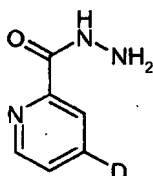
5 El 2-piridinacarboxilato de metilo-d4 (**I112**)(0,7 g, 4,96 mmol) que contiene un 5 % del isótopo  $^1\text{H}$  en lugar de deuterio en etanol (9,92 ml) se trató con monohidrato de hidrazina (0,486 ml, 9,92 mmol) a 85 °C durante 3 horas. La CLEM mostró la conversión completa en el producto deseado. Se concentró al vacío y el residuo se aplicó a una columna SCX de 10 g, se lavó con MeOH y se eluyó con  $\text{NH}_3$  2 M en MeOH. Las fracciones básicas se concentraron para dar como resultado el producto deseado en 400 mg (que contiene un 5 % del isótopo) en forma de un sólido de color crema. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,97 (1H, s a), 8,55 (1H, d), 8,16 (1H, dd), 7,85 (1H, dd), 4,06 (2H, s a).

**Compuesto intermedio 104 2-piridinacarboxilato de metilo-d<sub>1</sub> (I114)**



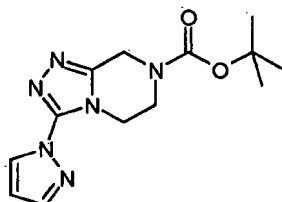
10 Una solución de 4-bromo-2-piridinacarboxilato de metilo (1 g), 4,63 mmol, comercialmente disponible de, por ejemplo, Apollo) en metanol-d4 (9,26 ml) se purgó con argón y a continuación se hizo reaccionar con deuterio (globo relleno con  $\text{D}_2$ ) en presencia de paladio al 10 % sobre carbón activo (0,246 g, 0,231 mmol) durante la noche. La CLEM mostró la conversión completa del material de partida en el producto deseado. Se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con metanol-d4 y se concentró al vacío para dar como resultado aproximadamente 1 g de los materiales en bruto en forma de un sólido amarillento. La RMN mostró señales amplias, lo que indicó que el producto estaba probablemente quelado al Pd. Se aplicó a una columna de SCX de 10 g, se lavó con MeOH y se eluyó con  $\text{NH}_3$  2 M en MeOH. Tras concentrar las fracciones básicas, se aisló un aceite de color amarillo del material deseado en 570 mg. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,76 (1H, d), 8,15 (1H, d), 7,49 (1H, d), 4,02 (3H, s).

**Compuesto intermedio 1,05 2-Piridinacarbohidrazida-d<sub>1</sub> (I105)**



20 El 2-piridinacarboxilato de metilo-d1 (**I114**)(0,57 g, 4,13 mmol) en etanol (8,25 ml) se trató con monohidrato de hidrazina (0,405 ml, 8,25 mmol) a 85 °C durante 3 horas. La CLEM mostró la conversión completa en el producto deseado. Se concentró al vacío y el residuo se aplicó a una columna SCX de 10 g, se lavó con MeOH y se eluyó con  $\text{NH}_3$  2 M en MeOH. Las fracciones básicas se concentraron para dar como resultado el producto deseado en 390 mg en forma de un sólido de color crema. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,98 (1 H, s a), 8,55 (1H, dd), 8,16 (1H, d), 7,44 (1H, dd), 4,08 (2H, s a).

**Compuesto intermedio 106 3-(1H-pirazol-1-il)-5,6-dihidro[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazina-7(8H)-carboxi-3-lato de 1,1-dimetiletilo (I116)**

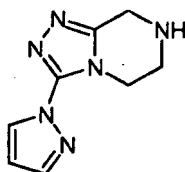


30 Una mezcla de pirazol (33,7 mg, 0,495 mmol) e hidrato de sodio (19,79 mg, 0,495 mmol) en *N,N*-dimetilfor-3-mamida (DMF) (1 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió 3-bromo-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-7(8H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (50 mg, 0,165 mmol, comercialmente disponible de, por ejemplo, Allichem, Ark Pharm o Bepharma). Tras finalizar la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después a 110 °C. Transcurridas 3 h, el DFM se evaporó y se añadieron unas pocas gotas de solución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  seguido por acetato de etilo (50 ml). La solución se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante MDAP para obtener el producto deseado en 24,1 mg.



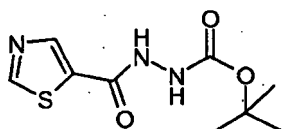
CLEM MH+ = 291 @ 0,79 min (ciclo de 2 min)

**Compuesto intermedio 107 3-(1H-Pirazo-1-il)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (I117)**



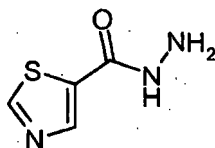
5 Una mezcla de 3-(1H-pirazol-1-il)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-7(8H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (I116) (24 mg, 0,083 mmol) y HCl (2 ml, 8,00 mmol) se agitó a temperatura ambiente a 40 min. El disolvente se evaporó y el producto se hizo pasar a través SCX (elución con NH<sub>3</sub> 2 M en etanol) para obtener el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 8,28 (1H, d), 7,76 (1H, d), 6,49 (1H, m), 4,33 (2H, t), 4,25 (2H, s), 3,36 (2H, t).

**Compuesto intermedio 108 2-(1,3-tiazol-5-ilcarbonil)hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (I118)**



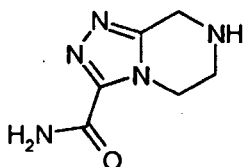
10 El ácido 1,3-tiazol-5-carboxílico (0,5 g, 3,87 mmol, comercialmente disponible de, por ejemplo, Apollo) se suspendió en diclorometano seco (DCM) (10 ml) bajo atmósfera de argón antes de añadir EDC (0,891 g, 4,65 mmol), seguido de HOBT (0,296 g, 1,936 mmol) y agitación durante 45 min antes de añadir hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,614 g, 4,65 mmol) y agitación durante la noche a TA. La reacción se elaboró mediante dilución con DCM (25 ml), lavando con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (25 ml). La capa acuosa se extrajo a continuación con DCM (2 x 25 ml) y la combinación de extractos orgánicos se lavó a continuación con solución saturada de salmuera (20 ml), se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para dar como resultado una goma de color amarillo de producto bruto que se purifica en un cartucho de SNAP de 100 g eluyendo con DCM (3 CV) a 100 % MeOH al 20 % sobre DCM con 12 CV. Las fracciones deseadas se aislaron y el disolvente se evaporó para dar como resultado una goma incolora, que solidificó durante la noche de producto deseado en 666 mg. CLEM m/z 243,98 @ 0,61 min (ciclo de 2 min).

**Compuesto intermedio 109 1,3-Tiazol-5-carbohidrazida (I109)**



25 El 2-(1,3-tiazol-5-ilcarbonil)hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (I108) (666 mg, 2,74 mmol) se suspendió en 1,4-dioxano (10 ml) antes de añadir HCl (4 M en 1,4-dioxano) (9 ml, 36,0 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 3 horas. La solución se enturbió inmediatamente. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar como resultado un sólido de color crema de la sal de diclorhidrato. El residuo se disolvió en MeOH (20 ml), introducido en una columna de SCX de 10 g prehumedecido y se lavó con MeOH (2 x 30 ml). El producto deseado se eliminó por elución con NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH (3 x 30 ml). Las fracciones deseadas se aislaron, y el disolvente se evaporó para dar como resultado un sólido de color amarillo pálido del producto deseado en 347 mg. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9,96 (1 H, s a), 9,21 (1 H, s), 8,41 (1 H, s), 4,55 (2H, s a).

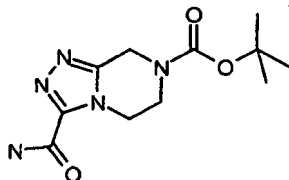
**Compuesto intermedio 110 Clorhidrato de 5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-3-carboxamida (I110)**



35 Una mezcla de 5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-3-carboxilato de etilo (930 mg, 4,00 mmol, comercialmente disponible de, por ejemplo, Activate Scientific) en amoniaco (30 ml, 1386 mmol) se agitó a temperatura ambiente a 1 h y a continuación se dejó reposar a ta durante la noche. El disolvente se evaporó, y el producto se trituró con éter y se secó para obtener un producto de color blanco -probablemente como una sal de clorhidrato en 814 mg.

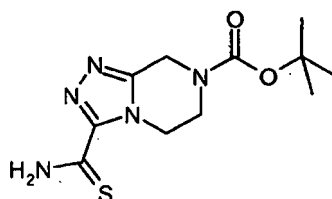
CLEM no cromóforo, pero se puede observar el MH+ = 168 en ELSD

**Compuesto intermedio 111 3-(amocarbonil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-7(8H)-carboxi-3-lato de 1,1-dimetiletilo (I111)**



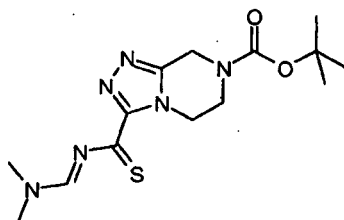
- 5 Una mezcla de clorhidrato de 5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-3-carboxamida (I110) (815 mg, 4 mmol) en diclorometano (DCM) (40 ml) se trató con Boc-anhídrido (1,022 ml, 4,40 mmol) y dietilaminometil poliestireno (1875 mg, 6,00 mmol). Después de 1 h se añadió *N,N*-dimetilformamida (DMF) (5 ml) y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante la noche. Resina de tris amina (2 g) se añadió para secuestrar el exceso de Boc-anhídrido y la mezcla se agitó durante 2 h. Las resinas se eliminaron mediante filtración y el filtrado se concentró
- 10 seguido por trituración con dietil éter para obtener un sólido de color blanco. CLEM observó el MH+ = 268 @ 0,63 min (ciclo mínimo).

**Compuesto intermedio 112 3-(aminocarbonotioil)-5,6-dihidro[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazina-7(8H)-car-3-boxilato de 1,1-dimetiletilo (I112)**



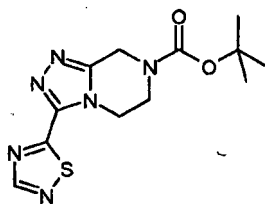
- 15 Una mezcla de 3-(aminocarbonotioil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-7(8H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (I111) (0,2 g, 0,748 mmol) y reactivo de Lawesson (0,151 g, 0,374 mmol) en benceno (7,48 ml) se calentó a 80 °C durante 2 h, se dejó reposar durante el fin de semana a TA y a continuación se calentó durante 6 h más a 80 °C. La mezcla se enfrió, se concentró y a continuación se sometió a cromatografía (MeOH 0-5 % en DCM) para obtener el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo in 99 mg. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 8,80 (1 H, s a), 7,46 (1 H, s a), 4,88 (2H, s), 4,65 (2H, t), 3,83 (2H, t), 1,50 (9H, s).
- 20

**Compuesto intermedio 113 3-(((1E)-(dimetilamino)metilideno)amino)carbonotioil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-7(8H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (I113)**



- 25 Una mezcla de 3-(aminocarbonotioil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-7(8H)-carbox-3-ilato de 1,1-dimetiletilo (I112) (99 mg, 0,349 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (DMF) dimetil acetal (3 ml, 22,41 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se volvió de color rojo/naranja y en ningún caso se volvió una solución transparente. El DMF dimetil acetal se evaporó, y el producto se trituró con éter para proporcionar un sólido de color naranja del
- 30 producto deseado en 118 mg. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 8,67 (1H, s), 4,90 (2H, s), 4,50 (2H, t), 3,80 (2H, t), 3,32 (3H, s), 3,27 (3H, s), 1,49 (9H, s).

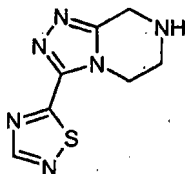
**Compuesto intermedio 114 3-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-7(8H)-car-3-boxilato de 1,1-dimetiletilo (I114)**



Una mezcla de 3-(((1E)-(dimetilamino)metilideno)amino)carbonotioil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-7(8H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (**I113**) (0,118 g, 0,349 mmol) y piridina (0,056 ml, 0,698 mmol) en etanol (2 ml) se agitó a 25 °C y se añadió ácido hidroxilamina O-sulfónico (0,043 g, 0,384 mmol) en metanol (1,2 ml) en una porción. La mezcla se agitó a TA y después de unos minutos la solución se volvió transparente. Después de 1 h, la mezcla se cambió de color naranja a amarillo claro. Los disolventes se evaporaron y la mezcla concentrada se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con agua (5 ml), NaOH 0,2 M (5 ml) y agua (5 ml) y la capa orgánica se secó y se concentró. La cromatografía (SP4, acetato de etilo 0-100 % en isohexano) proporcionó una espuma de color blanco (58 mg). La RMN mostró algunas impurezas a campo alto; por tanto, la espuma se trituró con isohexano para obtener un sólido de color blanco en 51,2 mg de producto deseado.

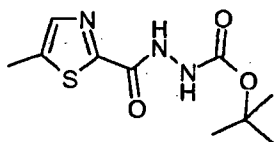
La CL-EM OK determinó impurezas, se observa  $MH^+ = 309 @ 0,81 \text{ min}$  (ciclo de 2 min).

#### Compuesto intermedio 115 3-(1,2,4-Tiadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4;3-a]pirazina (**I115**)



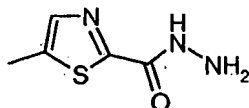
Una mezcla de 3-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-7(8H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (**I114**) (51,2 mg, 0,166 mmol) en HCl (3 ml, 99 mmol) se agitó a temperatura ambiente a 45 min (precipitó un sólido de la solución). Los disolventes se eliminaron y el producto se hizo pasar a través de un cartucho de SCX (elución con  $NH_3$  2 M en MeOH) para obtener el producto deseado en forma de un sólido de color blanco en 34,6 mg. CLEM observó el  $MH^+ = 209 @ 0,43 \text{ min}$  (ciclo de 2 min).

#### Compuesto intermedio 116 2-[(5-metil-1,3-tiazol-2-il)carbonil] hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (**I116**)

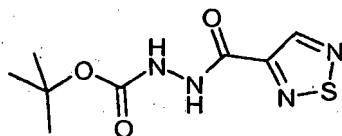


Una solución de ácido 5-metil-1,3-tiazol-2-carboxílico (500 mg, 3,49 mmol) en diclorometano seco (DCM) (17,500 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. EDC (803 mg, 4,19 mmol) y HOBT (267 mg, 1,746 mmol) se añadieron a la solución en agitación. Tras 15 minutos, Hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (554 mg, 4,19 mmol) se añadió a la solución en agitación. A continuación, la solución resultante se agitó durante 18 horas. Transcurrido este tiempo, la solución se diluyó con DCM (aprox 50 ml) y se lavó con agua (2 x aproximadamente 20 ml). La combinación de extractos orgánicos se secó con  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener un aceite de color amarillo del producto deseado en 451 mg. CLEM  $m/z$  257,93  $[M+H]^+ @ 0,79 \text{ min}$  (ciclo de 2 min).

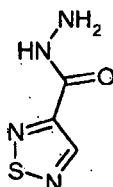
#### Compuesto intermedio 117 5-Metil-1,3-tiazol-2-carbohidrazida (**I117**)



Una mezcla de 2-[(5-metil-1,3-tiazol-2-il)carbonil] hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (**I116**) (451 mg, 1,753 mmol) en HCl (2,191 ml, 72,1 mmol) (solución 4 M en 1,4-dioxano) se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 18 horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener un sólido de color crema. El sólido se disolvió en MeOH y se hizo pasar por un cartucho de SCX, lavando inicialmente con MeOH y después con  $NH_3$  2 M en MeOH. Las fracciones que contienen  $NH_3$  se combinaron y se concentraron a presión reducida para obtener un sólido de color blanco en 224 mg. CLEM  $m/z$  158,01  $[M+H]^+ @ 0,40 \text{ min}$  (ciclo de 2 min).

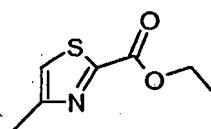
**Compuesto intermedio 118 1,1-Dimetiletil 2-(1,2,5-tiadiazol-3-ilcarbonil)hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (I118)**

5 EDC (1,700 g, 8,87 mmol) y HOBt (566 mg, 3,70 mmol) se añadieron a temperatura ambiente a una suspensión de color blanco de ácido 1,2,5-tiazol-3-carboxílico (961,7 mg, 7,39 mmol) en diclorometano seco (DCM) (24,5 ml) - tras la adición de EDC, la mezcla se volvió transparente y de color amarillo brillante. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h 15 minutos. Se añadió hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,172 g, 8,87 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. La mezcla se diluyó con DCM (200 ml) y se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 25 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica resultante se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH al 10 % en DCM, 10 CV) para dar como resultado el producto deseado en 1,29 g, como aceite. CLEM m/z 144,8 [M+H-BOC] @ 0,55 min (ciclo de 2 min).

**Compuesto intermedio 119 1,2,5-Tiadiazol-3-carbohidrazida (I119)**

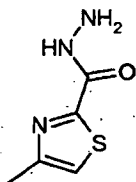
15 HCl 4 M (6,60 ml, 26,4 mmol) en 1,4-dioxano se añadió a 2-(1,2,5-tiadiazol-3-ilcarbonil)hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (I118) (1,29 g, 5,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante un cartucho de SCX (2 lotes de 500 mg cada uno - MeOH / NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH para dar como resultado el producto deseado en 361,4 mg en forma de un polvo de color blanco.

20 CLEM m/z 144,2 [M+H] @ 0,32 min (ciclo de 2 min).

**Compuesto intermedio 120 4-Metil-1,3-tiazol-2-carboxilato de etilo (I110)**

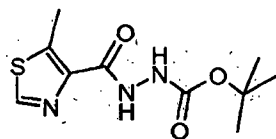
25 Una solución de amino(tio)acetato de etilo (500 mg, 3,75 mmol) en etanol (9,387 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. 1-Cloro-2-propanona (0,299 ml, 3,75 mmol) se añadió a lo anterior y la solución se calentó a temperatura de reflujo durante 48 horas. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida para obtener un sólido oleoso de color amarillo. El residuo se sometió a cromatografía [SiO<sub>2</sub>, EtOAc 0-100 % en hexano] para obtener un aceite oleoso de color amarillo identificado como producto en 208 mg.

CLEM m/z 171,99 [M+H] @ 0,79 min (ciclo de 2 min).

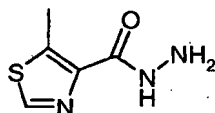
**Compuesto intermedio 121 4-Metil-1,3-tiazol-2-carbohidrazida (I111)**

35 Una solución de 4-metil-1,3-tiazol-2-carboxilato de etilo (I110) (208 mg, 1,215 mmol) en etanol (6,028 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. Hidrazina (0,046 ml, 1,458 mmol) se añadió a lo anterior y la solución se calentó a temperatura de reflujo durante 18 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y a continuación el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener un sólido de color amarillo pálido de producto deseado en 115 mg.

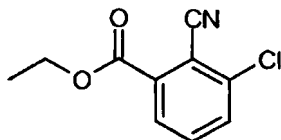
CLEM m/z 157,92 [M+H] @ 0,41 min (ciclo de 2 min).

**Compuesto intermedio 122 2-[(5-metil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (I112)**

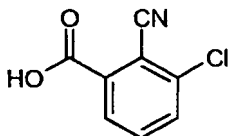
Una solución de ácido 5-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico (500 mg, 3,49 mmol) en diclorometano seco (DCM) (17,500 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. EDC (736 mg, 3,84 mmol) y HOBt (267 mg, 1,746 mmol) se añadieron a la solución en agitación y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1/2 hora. Transcurrido este tiempo, Hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (554 mg, 4,19 mmol) se añadió a lo anterior y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas (durante la noche) a temperatura ambiente. La solución se diluyó con DCM (aprox 50 ml) y se lavó con agua (2 x aproximadamente 25 ml). El combinado de fases orgánicas se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un sólido oleoso de color amarillo. El residuo se sometió a cromatografía [SiO<sub>2</sub>, MeOH al 0-5 % en DCM] para obtener un sólido de color amarillo de material deseado en 544 mg.

**Compuesto intermedio 123 5-Metil-1,3-tiazol-4-carbohidrazida (I113)**

Una mezcla de 2-[(5-metil-1,3-tiazol-4-il)carbonil] hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (544 mg, 2,114 mmol) en HCl (2643 µl, 10,57 mmol) (4 M in 1,4-dioxano) se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 17 horas (durante una noche). Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un sólido de color de color crema del material deseado en 162 mg. CLEM: m/z 158,02 [M+H] @ 0,34 min (ciclo de 2 min).

**Compuesto intermedio 124 3-Cloro-2-cianobenzoato de etilo (I124)**

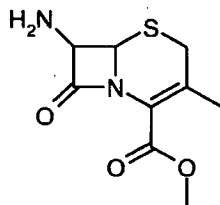
Se añadió ácido clorhídrico (4,57 ml, 150 mmol) a una suspensión de 2-amino-3-clorobenzoato de etilo (1,5 g, 7,51 mmol) en agua (40 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. [nota: el compuesto no se disolvió]. A esta mezcla enfriada se añadió nitrito de sodio (0,518 g, 7,51 mmol) en porciones, manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. Tras la adición, la reacción se agitó durante 40 min. Una pequeña cantidad de tolueno (3 ml) se añadió para auxiliar la disolución. La mezcla se basificó a continuación hasta pH~6 mediante adición de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. En un matraz separado, cianuro de potasio (2,202 g, 33,8 mmol) se añadió en porciones a una solución bifásica de sulfato de cobre(II) (1,439 g, 9,02 mmol) en agua (15 ml) y tolueno (15 ml) a 0 °C [nota: reacción exotérmica]. Tras la adición, la mezcla ahora de color marrón se calentó a 60 °C. A esto se añadió la sal de diazonio gota a gota mediante un embudo de adición (la mezcla se mantuvo a 0 °C durante la adición). Tras la adición, la reacción se agitó a 70 °C durante 1 h. La reacción se enfrió y se añadió EtOAc. Se recogió la capa orgánica, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se evaporó para dar como resultado un aceite bruto de color marrón oscuro. CLEM: 2 picos principales + 1 pico minoritario presentes. (Un pico principal corresponde al material de partida - no se observa ion másico). El material bruto se purificó mediante cromatografía, SP4, 100 g de SNAP, EtOAc 0 a 100 % en i-hexano (primero elución rápida). El producto deseado se identificó en 398 mg. CLEM (pH alto): 1,05 pico min, limpio (no se observó el ion másico).

**Compuesto intermedio 125 Ácido 3-cloro-2-cianobenzoico (I115)**

Se añadió hidróxido de litio (44,0 mg, 1,049 mmol) a una disolución de 3-cloro-2-cianobenzoato de etilo (200 mg, 0,954 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (2.000 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. CLEM: No queda material de partida. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en agua. Este se lavó con Et<sub>2</sub>O y a continuación se acidificó cuidadosamente (HCl 2 M) hasta pH ~1. Se recogió el sólido resultante de color rosa, se lavó con agua y se secó al vacío para dar como resultado el producto deseado en 153 mg).

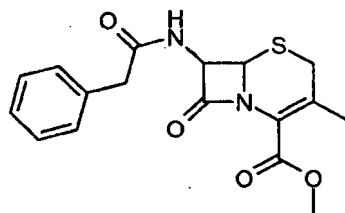
CLEM: 0,47 min (no se observa ion molecular) (ciclo de 2 min).

**Compuesto intermedio 126 7-Amino-3-metil-8-oxo-5-tia-1-arabiciclo[4,2.0]oct-2-eno-2-carboxilato de metilo (I116)**



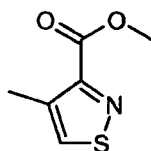
5 El ácido 7-amino-3-metil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4,2.0]oct-2-ene-2-carboxílico (1 g, 4,67 mmol) se suspendió en metanol (20 ml) antes de tratar con una solución concentrada de ácido sulfúrico (0,1 ml, 1,876 mmol) y se calentó a temperatura de reflujo (75 °C) durante 16 horas, bajo atmósfera de argón. Tras calentar durante 15 minutos, el resto del sólido se disolvió para formar una solución de color amarillo. La solución se volvió de color amarillo a marrón durante la noche. Se realizó una CLEM. Se observó el producto deseado. La reacción se enfrió a TA, la cantidad de disolvente se redujo al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (40 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (40 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La combinación de extractos se lavó con salmuera (30 ml), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para dar como resultado una goma de color marrón del producto deseado en 801 mg. CLEM: m/z 228 - 2 picos observados @ 0,41 y 0,53 min.

15 **Compuesto intermedio 127 3-Metil-8-oxo-7-[(fenilacetil)amino]-5-tia-1-azabicyclo[4,2.0]oct-2-eno-2-carboxilato de metilo (I117)**

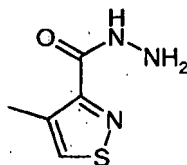


20 El 7-amino-3-metil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4,2.0]oct-2-eno-2-carboxilato de metilo (I116) (801 mg, 3,51 mmol) se disolvió en diclorometano seco (DCM) (20 ml), se enfrió a ~ 0 °C en un baño de hielo antes de añadir trietilamina (0,587 ml, 4,21 mmol) seguido de cloruro de fenilacetilo (0,514 ml, 3,86 mmol) en diclorometano (DCM) (5 ml) lentamente durante 5-10 min. A continuación, la reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 4 horas, después se dejó reposar durante la noche. Se realizó una CLEM, se observó el material deseado. Se diluyó con DCM (40 ml), se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (45 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 30 ml). La combinación de extractos se lavó con salmuera (45 ml), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para dar como resultado una goma de material bruto de color rojo. Se purificó en un cartucho de SNAP 100, eluyendo con DCM (3 CV) hasta 100 % MeOH al 10 % en DCM (12 CV). El compuesto se identificó, y el disolvente se eliminó para dar como resultado un producto deseado de color naranja en 972 mg. CLEM: m/z 368,9 [M+Na] @ 0,87 min (ciclo de 2 min).

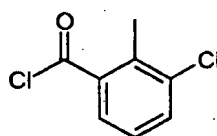
**Compuesto intermedio 128 4-Metil-3-isotiazolcarboxilato de metilo (I118)**



30 El 3-metil-8-oxo-7-[(fenilacetil)amino]-5-tia-1-azabicyclo[4,2.0]oct-2-eno-2-carboxilato de metilo (I117) (971 mg, 2,80 mmol) se disolvió en diclorometano seco (DCM) (37 ml), se trató con NCS (749 mg, 5,61 mmol) antes de añadir 2 gotas de TFA (0,05 ml, 0,649 mmol) y se agitó a TA durante 80 min. Se realizó una CLEM, y se observó el producto deseado. La reacción se dejó reposar durante 16 horas antes de elaborar mediante dilución con DCM. (20 ml), lacando con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml), después agua (40 ml), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> antes de la filtración y evaporación para dar como resultado un aceite. Se purificó en un cartucho de SNAP de 100 g eluyendo con cloroformo durante 10 CV. se aislaron 2 manchas, se identificó el producto deseado y el disolvente se evaporó para dar como resultado una goma de color naranja amarillento de material deseado en 57 mg. CLEM: 158,01 [M+H] @ 0,67 min (ciclo de 2 min).

**Compuesto intermedio 129 4-Metil-3-isotiazolcarbohidrazida (I119)**

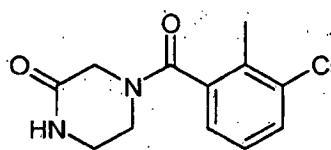
5 El 4-metil-3-isotiazolcarboxilato de metilo (I118) (57 mg, 0,363 mmol) se disolvió en metanol (3 ml), se trató con hidrato de hidrazina (0,027 ml, 0,544 mmol) y a continuación se calentó a temperatura de reflujo durante 18 horas. Se enfrió a TA y a continuación el disolvente se evaporó, se destiló azeotrópicamente con Et<sub>2</sub>O (3 ml), y se evaporó para dar como resultado un sólido de color amarillo pálido del producto deseado en 57 mg.  
CLEM: m/z 157,95 [M+H] @ 0,38 min (ciclo de 2 min).

**Compuesto intermedio 130 Cloruro de 3-cloro-2-metilbenzoilo (I110)**

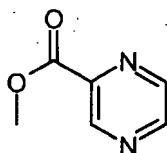
10 Se preparó de acuerdo con las siguientes rutas descritas a continuación:

1) Una mezcla de ácido 3-cloro-2-metilbenzoico (300 mg, 1,759 mmol) y diclorometano (DCM) (7 ml) se enfrió a 0 °C bajo atmósfera de argón y se trató con cloruro de oxalilo (0,154 ml, 1,759 mmol) seguido por DMF (10 ul) y la mezcla se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se evaporó, y el concentrado se destiló azeotrópicamente con tolueno para dar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo en 332 mg.  
15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 8,02 (1H, d), 7,62 (1H, d), 7,32-7,25 (1H, m), 2,59 (3H, s).

2) El ácido 3-cloro-2-metilbenzoico (2,71 g, 15,87 mmol) se suspendió en diclorometano seco (DCM) (60 ml), se enfrió a ~ 0 °C en un baño de hielo antes de añadir cloruro de oxalilo (1,528 ml, 17,46 mmol) gota a gota durante 5 min y finalmente DMF (0,01 ml, 0,129 mmol). Se observó inmediatamente efervescencia. Se retiró el baño de hielo y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se evaporó, y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (3 x 27 ml) para dar como resultado un aceite incoloro de producto deseado en 3 g.  
20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 8,01 (1H, d), 7,62 (1H, d), 7,32-7,25 (1H, m), 2,59 (3H, s).

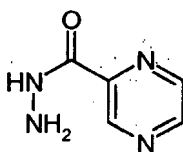
**Compuesto intermedio 131 4-[(3-cloro-2-metilfenil)carbonil]-2-piperazinona(I111)**

25 2-Oxopiperazina (1,5 g, 14,98 mmol, comercialmente disponible de, por ejemplo, Sigma-Aldrich) se suspendió en diclorometano seco (DCM) (40 ml), se enfrió en un baño de hielo antes de añadir trietilamina (3,13 ml, 22,47 mmol), seguido de cloruro de 3-cloro-2-metilbenzoilo (I110) (2,97 g, 15,73 mmol) en diclorometano (DCM) (15 ml) gota a gota durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó a continuación durante 16 horas a TA, bajo atmósfera de argón. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se repartió entre DCM (100 ml) y agua (60 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). La combinación de extractos se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (70 ml), salmuera (70 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido de color crema. El sólido se agitó en *N*-hexano (50 ml) a 55 °C durante 30 min, antes de la filtración y el secado en el horno de vacío a 40 °C durante 18 horas para dar como resultado el producto deseado en 3,39 g en forma de un sólido de color amarillo pálido.  
30 CLEM: m/z 252,87 [M+H] @ 0,67 min (ciclo de 2 min).

**Compuesto intermedio 132 2-Pirazinacarboxilato de metilo (I132)**

Se añadió cloruro de tionilo (0,146 ml, 1998 mmol) a metanol (1,5 l) gota a gota de  $-5^{\circ}$  a  $0^{\circ}$  C durante un periodo de 1 hora y se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente antes de añadir ácido 2-pirazina carboxílico (62 g, 500 mmol). La mezcla se calentó cuidadosamente a temperatura de reflujo durante 6 h y se dejaron enfriar a temperatura ambiente durante la noche. El CL/EM indicó que la reacción se había completado. Los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (500 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (500 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml), la combinación de capas orgánicas se lavó con agua (250 ml), salmuera (250 ml), se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío para dar como resultado un sólido bruto. El sólido se recrystalizó en -500 ml de pentano:ciclohexano 1:1, decantando la solución caliente dos veces para dar un aceite viscoso oscuro. Se tuvo cuidado para minimizar la cantidad de producto oleoso por enfriamiento, dando como resultado agujas de color crema. Los licores madre se concentraron al vacío y el residuo se recrystalizó en el mismo disolvente (-200 ml) dando una segunda cosecha, como agujas brillantes. Los análisis mediante CLEM y RMN indica que ambos materiales son consistentes con productos deseados y de pureza comparable. Ambos lotes se pueden combinar para dar como resultado el producto como 42,8 g de agujas de color beige. CL/EM = 139 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención = 0,40 minutos (procedimiento de 2 minutos).

### Compuesto intermedio 133 2-Pirazinacarbohidrazida (I113)



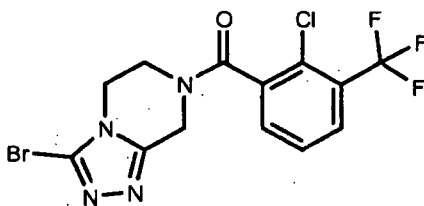
El 2-pirazinacarboxilato de metilo (I112) (42 g, 304 mmol) se disolvió en etanol (750 ml) y se trató con hidrato de hidrazina (22,17 ml, 456 mmol). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, después de lo cual comenzó a formarse un precipitado. La mezcla se calentó cuidadosamente a  $80^{\circ}$  C durante 5 h y se dejó enfriar a temperatura ambiente. A continuación, aproximadamente la mitad del disolvente se eliminó al vacío, la suspensión se calentó a temperatura de reflujo y la solución se enfrió a temperatura ambiente durante la noche. El sólido resultante se filtró, se lavó con un poco de etanol, dietil éter y se secó en un horno de vacío para dar como resultado el producto en 39,77 g en forma de agujas de color beige.

CL/EM = 139 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención = 0,32 minutos (procedimiento de 2 min (alto pH)).

### Ejemplos

Los procedimientos generales (a) a (e), junto con los procedimientos sintéticos detallados en los Esquemas 1 a 4 anteriores, para la preparación de compuestos o sales de la presente invención se ilustran adicionalmente mediante los siguientes ejemplos.

#### 30 Ejemplo 1 3-Bromo-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E1)



3-Bromo-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (preparada mediante la desprotección con Boc convencional de 3-bromo-5,6-dihidro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pirazina-7(8H)-carboxilato de terc-butilo, CAS [723286-80-4], comercialmente disponible, por ejemplo, de Allichem, Ark Pharm o Bepharma) (0,6 mmol) y dietilaminometil poliestireno (0,6 g, 1,92 mmol) se suspendieron en diclorometano (DCM) (7 ml) bajo atmósfera de argón. Cloruro de 2-cloro-3-(trifluorometil)-benzoilo (0,16 g, 0,66 mmol, (comercialmente disponible, por ejemplo, de Apollo Scientific o Shanghai FWD Chemicals) se añadió a la reacción. La mezcla se agitó durante 4 horas. La resina se filtró, se lavó con diclorometano (50 ml) y se concentró al vacío para dar como resultado el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante HPLC (preparativa) automatizada dirigida a masas (MDAP). Las fracciones que contenían los productos se evaporaron, se diluyeron con dietil éter y se trataron con 1 ml de HCl en dietil éter; las soluciones se agitaron durante 30 min. y el disolvente se evaporó para dar 3-bromo-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (0,268 g). CL/EM [M+H]<sup>+</sup> = 410,9, tiempo de retención = 2,07 minutos (procedimiento de los 5 minutos).

45 Como alternativa, la 3-bromo-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina también se podría preparar de la siguiente forma:

3-Bromo-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina HCl (1,5 g, 6,26 mmol) se trató con *N,N*-dimetilformamida



(DMF) (12 ml) y se enfrió a 0 °C.

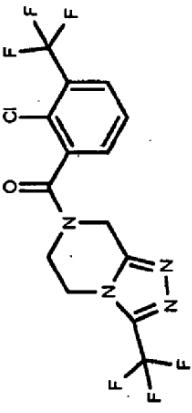
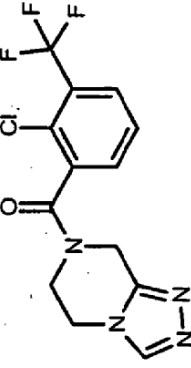
5 Se añadió trietilamina (1,790 ml, 12,84 mmol) y *N,N*-dimetil-4-piridinamina (DMAP) (0,077 g, 0,626 mmol) bajo atmósfera de argón y la mezcla se agitó durante 5 minutos; a continuación, el cloruro de 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoilo (1,674 g, 6,89 mmol, comercialmente disponible, por ejemplo, de Apollo Scientific o Shanghai FWD Chemicals) se añadió a lo anterior. La mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C durante 1/2 hora. La reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo (dos extracciones), y la combinación de fases orgánicas se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido por agua (cuatro lavados).  
 10 La fase orgánica se lavó, y se evaporó para dar un aceite de color amarillo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando 0-15 % de metanol en diclorometano como eluyente. El material resultante se trituró con una mezcla de dietil éter/isohecano para dar la 3-bromo-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina en forma de un sólido de color crema.  
 CLEM [M+H]<sup>+</sup>= 410,9, 412,9 Tiempo de retención = 2,08 (procedimiento de 5 min.)

### Ejemplos 2 a 9

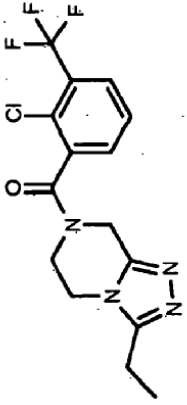
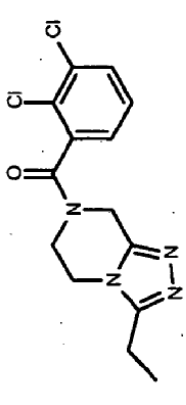
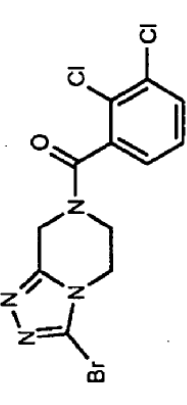
15 De una forma análoga a la descrita para el Ejemplo 1 anterior (la realización principal o la realización alternativa del mismo), se prepararon los compuestos tabulados a continuación (Tabla 2), en la creencia de estar sustancialmente en la forma de compuestos libres, sustituyendo las correspondientes 5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinas sustituidas (o no sustituidas) en la posición 3 y/o los correspondientes cloruros de benzoilo por la  
 20 3-bromo-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina y/o el cloruro de 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoilo utilizado en el procedimiento anterior, respectivamente. La etapa o etapas de purificación y/o la etapa de purificación posterior con trituración con disolvente o elaboración usadas en cada uno de los Ejemplos 2 a 9 se proporciona(n) en la siguiente Tabla 2.

Todas las 5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinas sustituidas (o no sustituidas) en la posición 3 y los cloruros de benzoilo sustituidos utilizados están disponibles de fuentes comerciales y/o se pueden preparar usando rutas descritas  
 25 anteriormente en la bibliografía química.

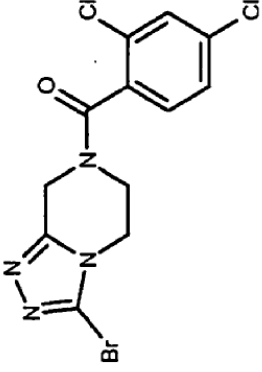
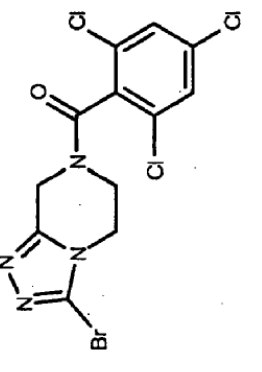
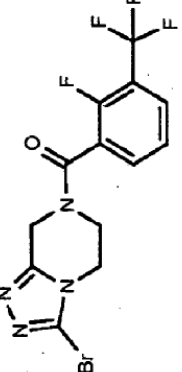
Tabla 2

Ejemplo n.º	Estructura química y nombre del producto (y etapas de purificación y/o trituración con disolvente o elaboración usadas)	Material(es) de partida y posible(s) fuente(s) comercial(es)	[M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
E2	 <p>7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (MDAP, después elaboración con HCl/dietil éster)</p>	3-(Trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piperazina por ejemplo, sal de clorhidrato disponible, por ejemplo, de Anichem, Princeton BioMolecular Research, o Shanghai Sinofluoro Scientific.	399, 401	2,38 <sup>a</sup>
E3	 <p>7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (MDAP, después elaboración con HCl/dietil éster)</p>	5,6,7,8-Tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina, disponible, por ejemplo, de Alchem Pharmtech, Bosche Scientific o D-L Chiral Chemicals.	331, 333	1,78 <sup>a</sup>

(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura química y nombre del producto (y etapas de purificación y/o trituration con disolvente o elaboración usadas)	Materia(es) de partida y posible(s) fuente(s) comercial(es)	[M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
E4	 <p>7-[(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)carbonyl]-3-etil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (MDAP, después trituration con isohexano/dietil éter)</p>	3-Etil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina, disponible, por ejemplo, de Allichem LLC, APAC Pharmaceutical o Lanzhou Chon Chemical.	359, 361	1,79 a
E5	 <p>7-[(2,3-diclorofenil)carbonyl]-3-7-[(2,3-diclorofenil)carbonyl]-3-etil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (MDAP, después trituration con isohexano/dietil éter)</p>	3-Etil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina; véase E4 para posibles fuentes. Cloruro de 2,3-diclorobenzoilo, disponible, por ejemplo, de ABCR, ChemPacific o UkrOrgSynthesis.	325, 329	1,69 <sup>a</sup>
E6	 <p>3-bromo-7-[(2,3-diclorofenil)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (MDAP)</p>	Cloruro de 2,3-diclorobenzoilo, disponible, por ejemplo, de ABCR, ChemPacific o UkrOrgSynthesis.	377	1,89 <sup>a</sup>

(continuación)

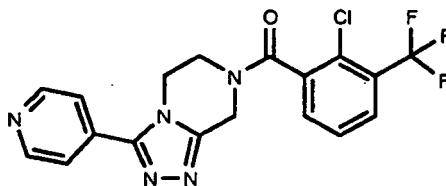
Ejemplo n.º	Estructura química y nombre del producto (y etapas de purificación y/o trituración con disolvente o elaboración usadas)	Material(es) de partida y posible(s) fuente(s) comercial(es)	[M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
E7	 <p>3-bromo-7-[(2,4-diclorofenil)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (MDAP, después trituración con dietil éter)</p>	Cloruro de 2,4-diclorobenzoino, disponible, por ejemplo, de Sigma-Aldrich o Maybridge.	377	1,94 <sup>a</sup>
E8	 <p>3-bromo-7-[(2,4,6-triclorofenil)carbonyl]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después trituración con dietil éter)</p>	Cloruro de 2,4,6-triclorobenzoino, disponible, por ejemplo, de Sigma-Aldrich o Shanghai PI Chemicals.		2,08 <sup>a</sup>
E9		Cloruro de 2-fluoro-3-(trifluorometil)-benzoino, disponible, por ejemplo, de Sigma-Aldrich o Shanghai PI Chemicals.	393	2,01 <sup>a</sup>

(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura química y nombre del producto (y etapas de purificación y/o trituración con disolvente o elaboración usadas)	Material(es) de partida y posible(s) fuente(s) comercial(es)	[M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
	3-bromo-7-[(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (MDAP, después trituración con dietil éter)			
<sup>a</sup>	Tiempo de retención obtenido con el procedimiento de HPLC en 5 minutos			
<sup>b</sup>	Tiempo de retención obtenido con el procedimiento de HPLC en 2 minutos			

**Ejemplo**

10

**7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(4-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E10)**

5 3-(4-Piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (0,150 g, 0,745 mmol, por ejemplo, preparada como se describe a continuación) se trató con *N,N*-dimetilformamida (DMF) (3 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadieron trietilamina (0,109 ml, 0,783 mmol) y *N,N*-dimetil-4-piridinamina (DMAP) (0,009 g, 0,075 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de argón y la mezcla se agitó durante 5 minutos; a continuación, el cloruro de 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoilo (0,199 g, 0,820 mmol, comercialmente disponible, por ejemplo, de Apollo Scientific o Shanghai FWD Chemicals) se añadió a lo anterior. La mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C durante 1/2 hora. La reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo (dos extracciones), y la combinación de fases orgánicas se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido por agua (cuatro lavados). La fase orgánica se lavó, y se evaporó para dar un aceite de color amarillo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando metanol 0-20 % en diclorometano como eluyente y después se trituró con dietil éter para dar la

10 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(4-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina en forma de un sólido de color blanco. El sólido se secó a 50 °C con alto vacío durante 1 día.

15 CLEM: [M+H]<sup>+</sup> = 408, 410 tiempo de retención = 1,74 (procedimiento de 5 min.)

La 3-(4-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina preparada en el procedimiento anterior se puede preparar de la siguiente forma:

20 i) 2-Cloropirazina (7,79 ml, 87 mmol, comercialmente disponible, por ejemplo, de Sigma-Aldrich o Haiso PharmChem) se disolvió en etanol (50 ml), y se añadió hidrato de hidrazina (6,85 ml, 218 mmol). La solución se calentó a temperatura de reflujo durante 6 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó parcialmente. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con una solución de 2-propanol al 10 % (v/v) en diclorometano (5 extracciones). La combinación de fases orgánicas se secó a continuación y se evaporó para dar un sólido de color amarillo que se trituró con dietil éter para dar la 2-hidrazinopirazina en forma de un sólido de color

25 amarillo (3,32 g).

ii) A la 2-hidrazinopirazina (2 g, 18,16 mmol) se añadió ácido isonicotínico (ácido piridina-4-carboxílico, 4,47 g, 36,3 mmol, comercialmente disponible, por ejemplo, de Sigma-Aldrich o Allichem LLC) seguido por ácido fosfórico (50 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 155 °C durante 18 horas. La solución caliente se añadió a hielo y se neutralizó por adición de amoniaco 0,88. La solución acuosa se extrajo a continuación con acetato de etilo (3 extracciones), se lavó con salmuera, y se secó. El sólido de color amarillo así obtenido se trató con diclorometano, y el posible sólido restante se eliminó mediante filtración y se dejó de lado. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando 0-10 % de metanol en diclorometano como eluyente. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para dar ~260 mg de un sólido de color amarillo que se combinó con el material descartado anteriormente para obtener 0,538 g de

30 3-(4-piridinil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina.

35 CLEM: [M+H]<sup>+</sup> = 198 tiempo de retención = 0,35 minutos (procedimiento de 2 min)

iii) 3-(4-Piridinil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (538 mg, 2,73 mmol) se hidrogenó con hidrógeno a presión atmosférica con Pd al 10 %/C como catalizador en etanol a temperatura ambiente durante 36 horas. El catalizador se eliminó por filtración y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando 0-20 % de metanol 2 M en amoniaco - diclorometano como eluyente para dar

40 3-(4-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (0,288 g).

CLEM [M+H]<sup>+</sup> = 202, 203 tiempo de retención = 0,18 minutos (procedimiento de 2 min)

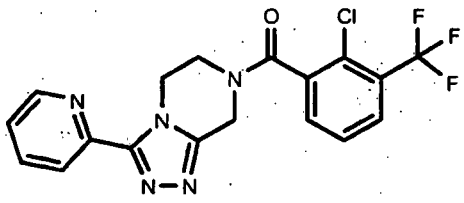
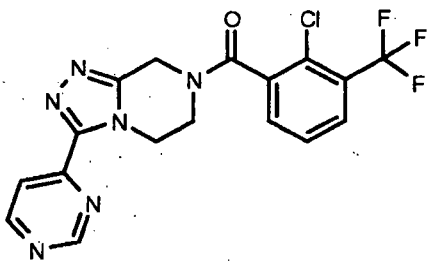
**Ejemplos 11 a 12**

45 De una forma análoga a la descrita para el Ejemplo 10 anterior, se prepararon los compuestos tabulados a continuación (Tabla 3), en la creencia de estar sustancialmente en la forma de compuestos libres, sustituyendo las correspondientes 5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinas sustituidas en la posición 3 por la 3-bromo-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina usada en el procedimiento anterior. Para cada uno de los Ejemplos 11 y 12, se utilizó la trituración con dietil éter, en lugar de la cromatografía en gel de sílice y la trituración con dietil éter utilizada en el Ejemplo 10 anterior.

50 Todas las 5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinas sustituidas en la posición 3 se pueden preparar de una manera análoga a la descrita en las etapas (i)-(iii) del Ejemplo 10 pero usando el correspondiente ácido carboxílico en lugar del ácido isonicotínico. Todos los materiales de partida necesarios están disponibles de fuentes comerciales y/o

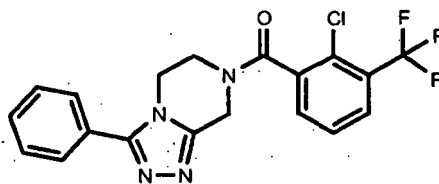
se pueden preparar usando rutas anteriormente descritas en la bibliografía química.

**Tabla 3**

Ejemplo n.º	Estructura química y nombre del producto	Material de partida y posible(s) fuente(s) comercial(es)	[M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
E11	 <p>7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina</p>	Ácido 2-picolínico (ácido piridina-2-carboxílico), disponible, por ejemplo, de Sigma-Aldrich o Maybridge.	408, 410	2,25 <sup>a</sup>
E12	 <p>7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(4-pirimidinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina</p>	Ácido pirimidina-4-carboxílico, disponible, por ejemplo, de Bridge Organics, Indofine Chemical o Ryan Scientific.	408,9, 410,9	0,86 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Tiempo de retención obtenido con el procedimiento de HPLC en 5 minutos  
<sup>b</sup> Tiempo de retención obtenido con el procedimiento de HPLC en 2 minutos

5 **Ejemplo 13** 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E13)

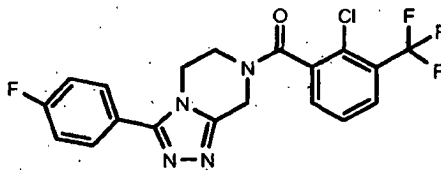


10 A 3-bromo-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (0,150 g, 0,366 mmol, por ejemplo, véase el Ejemplo 1 para los procedimientos de preparación) en 1,2-dimetoxietano (DME) (3 ml) se añadió una solución acuosa de carbonato de sodio (1,9 ml, 1 M) seguido de ácido fenilborónico (0,067 g, 0,549 mmol, comercialmente disponible, por ejemplo, de Sigma-Aldrich o Strem Chemicals) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,013 g, 0,018 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 7 horas. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (dos veces). La combinación de fracciones orgánicas se secó, se filtró y se evaporó. Un intento de purificar el material bruto mediante cromatografía en gel de sílice utilizando metanol en diclorometano (0-20 %) como eluyente no tuvo éxito. A continuación, el residuo se purificó usando mediante HPLC (preparativa) automatizada dirigida a masas (MDAP) para obtener la

15 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (0,076 g) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: [M+H]<sup>+</sup>= 407, 409 tiempo de retención = 2,31 minutos. (procedimiento de 5 min.)

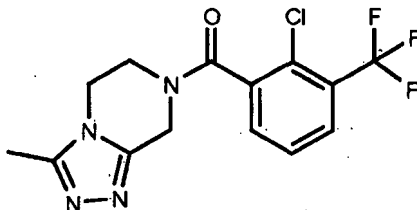
**Ejemplo**

14

**7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E14)**

5 La 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina se preparó de una manera análoga a la descrita anteriormente para la 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (Ejemplo 13), pero usando ácido (4-fluorofenil)borónico (comercialmente disponible, por ejemplo, de Alfa Aesar o ABCR) en lugar del ácido fenilborónico, y usando MDAP seguida de trituración con isohexano en lugar de MDAP.  
CLEM: [M+H]<sup>+</sup> = 425, 426,9 tiempo de retención = 2,35 minutos. (procedimiento de 5 min.)

10 **Ejemplo 15 7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E15)**

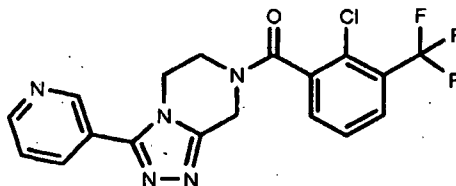


15 3-Bromo-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (150 mg, 0,366 mmol, por ejemplo, véase el Ejemplo 1 para los procedimientos de preparación) se disolvió en 1,4-dioxano (3 ml) y se trató con trimetilboroxina (55,2 mg, 0,439 mmol, comercialmente disponible, por ejemplo, de Sigma-Aldrich o Thermo Fischer Scientific), carbonato de potasio (76 mg, 0,549 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (42,3 mg, 0,037 mmol). Se preparó la mezcla de reacción, bajo atmósfera de argón, se calentó a 110 °C durante 20 horas. A continuación, la mezcla se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (tres veces). La fase orgánica se secó y se evaporó. el residuo se purificó usando mediante HPLC (preparativa) automatizada dirigida a masas (MDAP)  
20 y el residuo se trituró con isohexano para dar 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (0,028 g) en forma de un sólido de color blanco.  
CLEM: [M+H]<sup>+</sup> = 345, 347 tiempo de retención = 1,75 minutos. (procedimiento de 5 min.)

**Ejemplo**

16

25 **7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(3-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E16)**



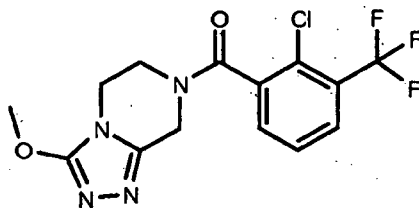
30 7-[[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (0,160 g, 0,484 mmol, por ejemplo, véase el Ejemplo 3 para el procedimiento de preparación), 3-bromopiridina (0,084 g, 0,532 mmol, comercialmente disponible, por ejemplo, de Sigma-Aldrich o Ryan Scientific), acetato de paladio(N) (0,011 g, 0,048 mmol) y carbonato de cesio (0,159 g, 0,489 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (2,5 ml) se calentaron, bajo atmósfera de argón, a 90 °C durante 18 horas. La mezcla se enfrió, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo (tres veces). La combinación de fases orgánicas se lavó con agua (dos veces), se secó y se evaporó. El residuo se purificó usando mediante HPLC (preparativa) automatizada dirigida a masas (MDAP) para dar  
35 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(3-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (0,015 g).  
CLEM: [M+H]<sup>+</sup> = 408, 410 tiempo de retención = 1,88 minutos. (procedimiento de 5 min.)



**Ejemplo**

17

7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(metiloxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E17)



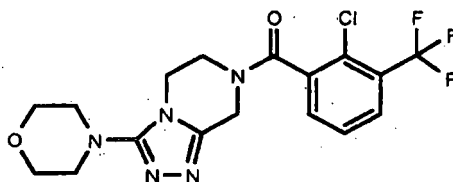
5 3-Bromo-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (0,250 g, 0,610 mmol, véase el Ejemplo 1 para los procedimientos de preparación) se añadió a una solución de sodio (0,042 g, 1,831 mmol) en metanol (8 ml), bajo atmósfera de argón y se calentó durante 1 hora a temperatura de reflujo. Se añadió más sodio (~0,040 g) y la reacción se calentó durante 22 horas a temperatura de reflujo. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano (tres veces), la combinación de extractos orgánicos se secó y se evaporó, y el residuo se purificó usando mediante HPLC (preparativa) automatizada dirigida a masas (MDAP) y se trituró con dietil éter para dar

10 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(metiloxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (0,082 g) en forma de un sólido de color blanco.  
CLEM: [M+H]<sup>+</sup> = 361, 363 tiempo de retención = 1,95 minutos. (procedimiento de 5 min.)

**Ejemplo**

18

7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(4-morfolinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E18)



15 3-Bromo-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (0,075 g, 0,183 mmol, por ejemplo, véase el Ejemplo 1 para los procedimientos de preparación) se trató con morfolina (1,5 ml) y se calentó en un reactor de microondas a 110 °C durante un total de 7 horas. El disolvente se evaporó al vacío reducido y el residuo se purificó usando mediante HPLC (preparativa) automatizada dirigida a masas (MDAP) y se trituró con isohexano para dar como resultado la

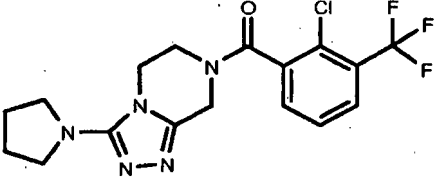
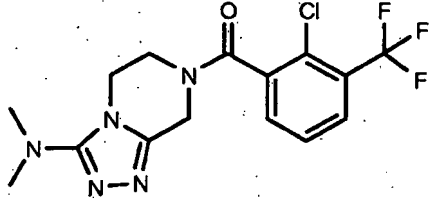
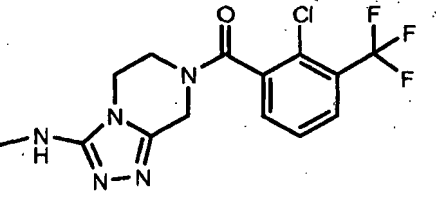
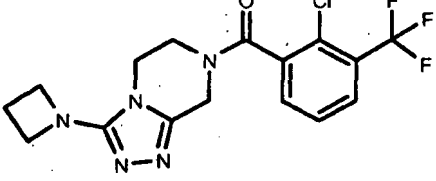
20 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(4-morfolinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (0,012 g) en forma de un sólido de color blanco.  
CLEM: [M+H]<sup>+</sup> = 416, 418 tiempo de retención = 1,87 minutos. (procedimiento de 5 min.)

**Ejemplos 19 a 23**

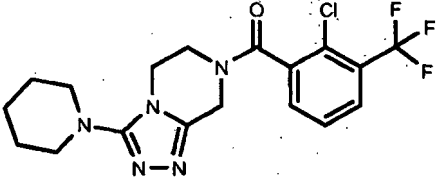
25 De una forma análoga a la descrita para el Ejemplo 18 anterior, se prepararon los compuestos tabulados a continuación (Tabla 4), tanto en forma de base libre y/o como sal(es) de los mismos, sustituyendo la correspondiente amina (o una solución de la amina en etanol) por la morfolina utilizada en el procedimiento anterior. La etapa o etapas de purificación y/o la etapa de purificación posterior con trituración con disolvente o elaboración usadas en cada uno de los Ejemplos 19 a 23 (en lugar de MDAP seguido de trituración con isohexano usada en el Ejemplo 18) se resumen en

30 la siguiente tabla. Todos los materiales de partida necesarios están disponibles de fuentes comerciales y/o se pueden preparar usando rutas anteriormente descritas en la bibliografía química.

Tabla 4

Ejemplo n.º	Estructura química y nombre del producto (y etapas de purificación y trituración con disolvente usadas)	Amina de partida; y posible(s) fuente(s)	[M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
E19	 <p>7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(1-pirrolidini)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después MDAP, después trituración con isohexano)</p>	pirrolidina	400, 402	1,4 <sup>a</sup>
E20	 <p>7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-<i>N,N</i>-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-amina (gel de sílice, después MDAP, después trituración con isohexano)</p>	<i>N,N</i> -dimetilamina	374, 376	1,52 <sup>a</sup>
E21	 <p>7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-<i>N</i>-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-amina (MDAP, después trituración con dietil éter)</p>	<i>N</i> -metilamina	360, 362	1,25 <sup>a</sup>
E22	 <p>3-(1-azetidini)-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (MDAP, después trituración con dietil éter)</p>	azetidina; disponible, por ejemplo, de Sigma-Aldrich o Apollo Scientific	386, 388	1,5 <sup>a</sup>

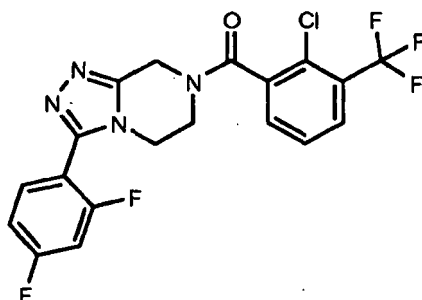
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura química y nombre del producto (y etapas de purificación y trituración con disolvente usadas)	Amina de partida; y posible(s) fuente(s)	[M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
E23	 <p>7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(1-piperidinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (MDAP, después trituración con dietil éter)</p>	piperidina	414, 416	1,97 <sup>a</sup>
<sup>a</sup> Tiempo de retención obtenido con el procedimiento de HPLC en 5 minutos <sup>b</sup> Tiempo de retención obtenido con el procedimiento de HPLC en 2 minutos				

**Ejemplo**

24

5 **7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(2,4-difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E24)**



10 Una mezcla de 1-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5-(etilo)-1,2,3,6-tetrahidropirazina (0,167 g, 0,5 mmol, por ejemplo, véase la preparación siguiente) y 2,4-difluorobenzohidrazida (0,086 g, 0,500 mmol, CAS [118737-62-5], comercialmente disponible, por ejemplo, de Matrix Scientific o ABCR) en 1-butanol (1 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 1 hora. Tras enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó usando mediante HPLC (preparativa) automatizada dirigida a masas (MDAP). El residuo se trituró con dietil éter / isohexano y el sólido se recogió y se secó para dar  
 15 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(2,4-difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (0,032 g) en forma de un sólido de color blanco. El sólido se secó a 50 °C con alto vacío durante 1 día.  
 CLEM: [M+H]<sup>+</sup> = 443 tiempo de retención = 2,42 (procedimiento de 5 min)

La 1-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5-(etilo)-1,2,3,6-tetrahidropirazina usada en el procedimiento anterior se puede preparar de la siguiente forma:

20 A una solución de 4-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-piperazinona (0,613 g, 2 mmol, por ejemplo, preparada en el Compuesto intermedio 1) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente se añadió tetrafluoroborato de trietiloxonio (950 mg, 5,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas. Se añadieron diclorometano (20 ml) y agua helada (10 ml) y el pH se ajustó a pH 7 con hidrogenocarbonato de sodio sólido. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó y se evaporó para dar la  
 25 1-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5-(etilo)-1,2,3,6-tetrahidropirazina bruta que se utilizó sin purificación adicional.

**Ejemplos 25 a 29**

De una forma análoga a la descrita para el Ejemplo 24 anterior, se prepararon los compuestos tabulados a continuación (Tabla 5), en forma de compuestos libres y/o en forma de sales de clorhidrato de los mismos, sustituyendo la correspondiente hidrazida por la 2,4-difluorobenzohidrazida utilizada en el procedimiento anterior. Los

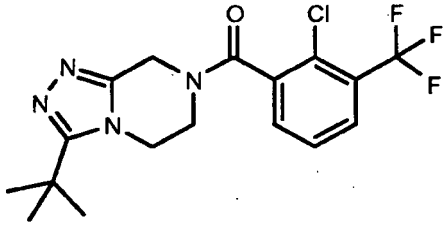
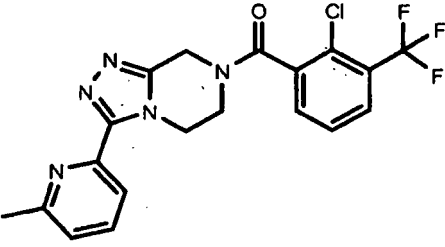
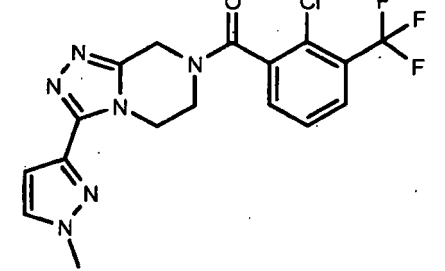
tiempos de reacción variaron de 1 h a 18 h en 1-butanol a temperatura de reflujo. La etapa o etapas de purificación y/o la etapa de purificación posterior con trituración con disolvente o elaboración usadas en cada uno de los Ejemplos 25 a 29 (en lugar de MDAP seguido de trituración con isohexano usada en el Ejemplo 24) se resumen en la siguiente Tabla 5.

- 5 En una realización alternativa, algunos o todos de los productos, por ejemplo, los productos que contienen piridina, se aislaron como sales de adición de ácido (por ejemplo, como clorhidratos).

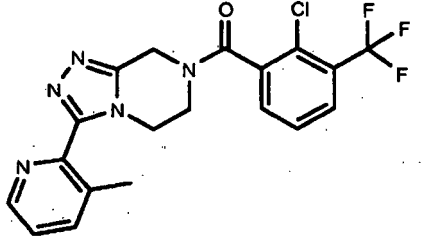
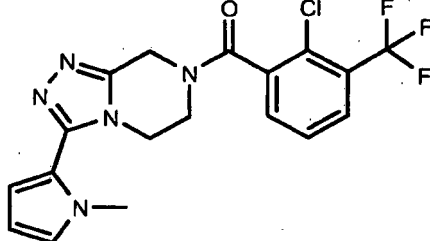
Todas las hidrazidas necesarias están disponibles de fuentes comerciales y/o se pueden preparar usando rutas anteriormente descritas en la bibliografía química y/o usando rutas descritas en la sección de Compuestos intermedios anterior (por ejemplo, el Ejemplo 28 se puede preparar usando el Compuesto intermedio 22).

10

Tabla 5

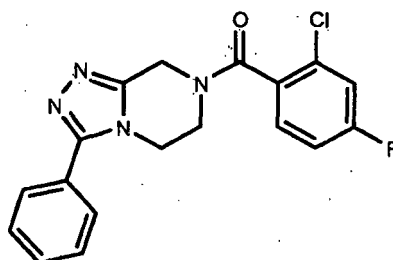
Ejemplo n.º	Estructura química y nombre del producto (y etapas de purificación y trituración con disolvente o elaboración usadas)	Material de partida de hidrazida; y posible(s) fuente(s)	[M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
E25	 <p>7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(1,1-dimetiletil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (MDAP, después trituración con isohexano)</p>	pivaloil hidrazida t <sub>Bu</sub> -C(O)-NH-NH <sub>2</sub> ; disponible, por ejemplo, de Thermo Fischer Scientific o ABCR	387	2,15 <sup>a</sup>
E26	 <p>7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(6-metil-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (MDAP, después elaboración con HCl/dietil éter)</p>	6-metil-piridina-2-carbohidrazida, disponible, por ejemplo, de UkrOrgSynthesis, Aurora Fine Chemicals o AKos Consulting	421,77	1,01 <sup>b</sup>
E27	 <p>7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después MDAP, después trituración con isohexano/dietil éter)</p>	1-metil-1H-pirazol-3-carbohidrazida; disponible, por ejemplo, de Matrix Scientific, Ryan Scientific o TimTec	410,99	0,87 <sup>b</sup>

(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura química y nombre del producto (y etapas de purificación y trituración con disolvente o elaboración usadas)	Material de partida de hidrazida; y posible(s) fuente(s)	[M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
E28	 <p>7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(3-metil-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después MDAP, después elaboración con HCl/dietil éter)</p>	3-metil-2-piridina-carbohidrazida; por ejemplo, como se ha preparado en el Compuesto intermedio 22	421,75	0,97 <sup>b</sup>
E29	 <p>7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (MDAP, después trituración con isohexano/dietil éter)</p>	1-metil-1H-pirrol-2-carbohidrazida; disponible, por ejemplo, de Ryan Scientific, AKos Consulting o Shanghai Specbiochem	409,99	0,95 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Tiempo de retención obtenido con el procedimiento de HPLC en 5 minutos

<sup>b</sup> Tiempo de retención obtenido con el procedimiento de HPLC en 2 minutos

**Ejemplo 30 7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E30)**

- 5 Una mezcla de 1-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-5-(etiloxi)-1,2,3,6-tetrahidropirazina (0,228 g, 0,8 mmol, por ejemplo, véase la preparación siguiente) y benzohidrazida (benzoilhidrazina, 0,109 g, 0,800 mmol, CAS [613-94-5], comercialmente disponible, por ejemplo, de Sigma-Aldrich o ABCR) en 1-butanol (1 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 18 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó usando mediante HPLC (preparativa) automatizada dirigida a masas (MDAP). A continuación se llevó a cabo una trituración con dietil éter para obtener la 7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (0,053 g).
- 10 CL/EM [M+H]<sup>+</sup> = 357, tiempo de retención = 0,85 min. (procedimiento de 2 min)

La 1-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-5-(etiloxi)-1,2,3,6-tetrahidropirazina usada en el procedimiento anterior se puede preparar de la siguiente forma:

5 4-[(2-Cloro-4-fluorofenil)carbonil]-2-piperazinona (0,770 g, 3 mmol, por ejemplo, como se prepara en el Compuesto intermedio 2) se disolvió en diclorometano (8 ml) y a esto se añadió tetrafluoroborato de trietiloxonio (1,425 g, 7,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Se añadieron diclorometano (30 ml) y agua helada (15 ml) y el pH se ajustó a pH 7 con hidrogenocarbonato de sodio sólido. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó y se evaporó para dar la 1-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-5-(etiloxi)-1,2,3,6-tetrahidropirazina (0,556 g) bruta que se utilizó sin purificación adicional.

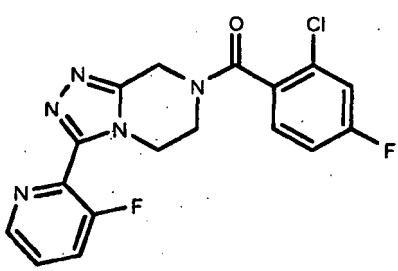
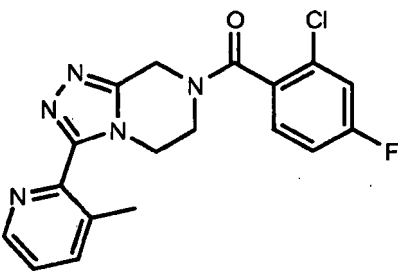
### Ejemplos 31 a 33

10 De una forma análoga a la descrita para el Ejemplo 30 anterior, se prepararon los compuestos tabulados a continuación (Tabla 6), en forma de compuestos libres y/o en forma de sales de clorhidrato de los mismos, sustituyendo la correspondiente hidrazida por la benzohidrazida utilizada en el procedimiento anterior. Los tiempos de reacción variaron de 1 h a 18 h en 1-butanol a temperatura de reflujo. La etapa o etapas de purificación y/o la etapa de purificación posterior con trituración con disolvente o elaboración usadas en cada uno de los Ejemplos 31 a 33 (en lugar de MDAP seguido de trituración con dietil éter usada en el Ejemplo 30) se resumen en la siguiente Tabla 6.

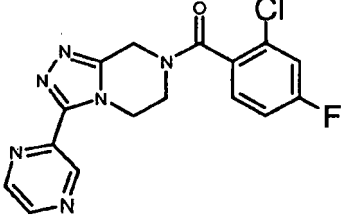
15 En una realización alternativa, algunos o todos de los productos, por ejemplo, los productos que contienen piridina, se aislaron como sales de adición de ácido (por ejemplo, como clorhidratos).

20 Todas las hidrazidas necesarias están disponibles de fuentes comerciales y/o se pueden preparar usando rutas anteriormente descritas en la bibliografía química y/o de la forma descrita en la sección de Compuestos intermedios anterior (por ejemplo, el Ejemplo 31 se puede preparar usando el Compuesto intermedio 31; Ejemplo 32 se puede preparar usando el Compuesto intermedio 22).

Tabla 6

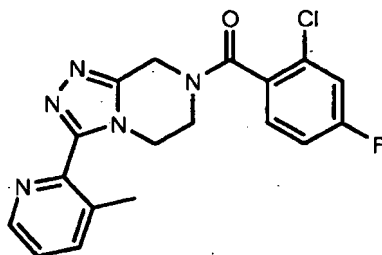
Ejemplo n.º	Estructura química y nombre del producto (y etapas de purificación y trituración con disolvente o elaboración usadas)	Material de partida de hidrazida; y posible(s) fuente(s)	[M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
E31	 <p>7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(3-fluoro-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después MDAP, después elaboración con HCl/dietil éter)</p>	3-Fluoro-2-piridina-carbohidrazida; por ejemplo, como se ha preparado en el Compuesto intermedio 31	375,95	0,79 <sup>b</sup>
E32	 <p>7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(3-metil-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después MDAP, después elaboración con HCl/dietil éter)</p>	3-Metil-2-piridina-carbohidrazida; por ejemplo, como se ha preparado en el Compuesto intermedio 22	372,01	0,82 <sup>b</sup>

(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura química y nombre del producto (y etapas de purificación y trituración con disolvente o elaboración usadas)	Material de partida de hidrazida; y posible(s) fuente(s)	[M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
E33	 <p>7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(4-pirimidinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después MDAP, después elaboración con HCl/dietil éter)</p>	Hidrazida del ácido pirimidina-4-carboxílico; disponible, por ejemplo, de Anichem, J&W Pharm lab o Bepfarm.	359	0,74 <sup>b</sup>
<sup>a</sup> Tiempo de retención obtenido con el procedimiento de HPLC en 5 minutos <sup>b</sup> Tiempo de retención obtenido con el procedimiento de HPLC en 2 minutos				

**Ejemplo**

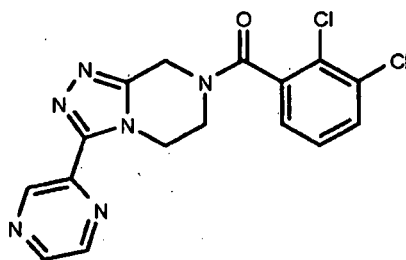
32

**7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(3-metil-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E32)**

5

Una solución de 4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-2-piperazinona (0,257 g, 1 mmol, por ejemplo, preparada como se describe en el Compuesto intermedio 2) en diclorometano seco (DCM) (2 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. Se añadió tetrafluoroborato de trietiloxonio (0,190 g, 1,000 mmol) y la solución de reacción se agitó a 45°C durante 3 horas. 3-Metil-2-piridinacarbohidrazida (0,166 g, 1,100 mmol, por ejemplo, preparada como se describe en el Compuesto intermedio 22) se añadió a la solución y se agitó durante 1 h. El disolvente se evaporó al vacío y se añadió al residuo *N*-butanol (2,000 ml). La solución se calentó a temperatura de reflujo durante 18 h y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Al continuación el disolvente se evaporó al vacío y el residuo se repartió entre diclorometano y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío para obtener un sólido de color amarillo. A continuación, el sólido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, cartucho 25 + M) usando un gradiente de MeOH 0 a 10 % en NH<sub>3</sub> en diclorometano como eluyente. A continuación, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo restante se purificó usando mediante HPLC (preparativa) automatizada dirigida a masas -(MDAP) para obtener el producto bruto. A continuación, el producto se disolvió en metanol (2 ml) y a esto se añadió HCl en dietil éter (1 ml), a continuación, el disolvente se evaporó al vacío y se secó en un horno de vacío proporcionando la 7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(3-metil-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (0,108 g). CL/EM [M+H]<sup>+</sup> = 372, tiempo de retención = 0,9 min (procedimiento de los 2 minutos).

20

**Ejemplo 34 7-[(2,3-Diclorofenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E34)**

Una mezcla de 1-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-5-(etiloxi)-1,2,3,6-tetrahidropirazina (0,48 g, 1,594 mmol, por ejemplo, preparada como se describe a continuación) y 2-pirazinacarbohidrazida (0,242 g, 1,753 mmol, CAS [768-05-8], comercialmente disponible, por ejemplo, de TimTec, J & W Pharmlab o AKos Consulting) en *N*-butanol anhidro (3,19 ml) se calentó a temperatura de reflujo bajo atmósfera de argón. Después de 2 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se purificó usando mediante HPLC (preparativa) automatizada dirigida a masas (MDAP) para dar la 7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina pura (0,260 g). CL/EM [M+H]<sup>+</sup> = 374,95, tiempo de retención = 0,81 min. (procedimiento de 2 min)

La 1-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-5-(etiloxi)-1,2,3,6-tetrahidropirazina usada en el procedimiento anterior se puede preparar de la siguiente forma:

A una suspensión de 4-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-2-piperazinona (1 g, 3,66 mmol, por ejemplo, preparada como se describe en el Compuesto intermedio 3) en diclorometano seco (DCM) (9,15 ml) se añadió tetrafluoroborato de trietiloxonio (1,739 g, 9,15 mmol). La suspensión se volvió rápidamente en una solución de color amarillo que se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. Después de 5 minutos, la mezcla se diluyó con diclorometano (20 ml) y se trató con hielo (15 ml). El pH se ajustó a aproximadamente 7 con una solución saturada de bicarbonato, las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml). La combinación de fracciones orgánicas se lavó con salmuera y se secó con MgSO<sub>4</sub>. La evaporación proporcionó la 1-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-5-(etiloxi)-1,2,3,6-tetrahidropirazina (0,98 g) en forma de un aceite de color naranja que se utilizó sin purificación adicional.

Nota: Esta memoria descriptiva no incluye el Ejemplo 35.

#### Ejemplos 36 a 109

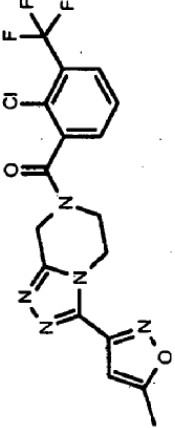
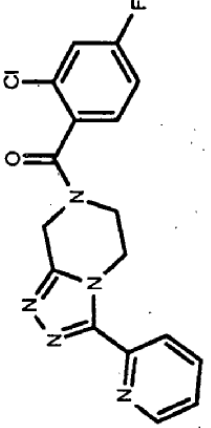
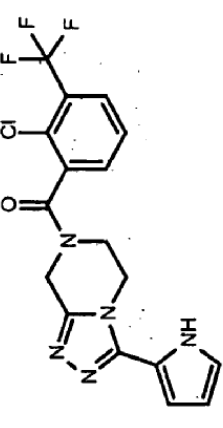
De una forma análoga a la descrita para el Ejemplo 35 anterior, se prepararon los compuestos tabulados a continuación (Tabla 7), en forma de compuestos libres y/o en forma de sales de clorhidrato de los mismos, sustituyendo la correspondiente hidrazida por la 3-metil-2-piridinacarbohidrazida y/o sustituyendo la correspondiente acil piperazinona (por ejemplo, véanse los Compuestos intermedios 1-21 para las preparaciones) por la 4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-2-piperazinona usada en el procedimiento del Ejemplo 35 anterior. La etapa o etapas de purificación (en su caso) y la etapa de purificación posterior con trituración con disolvente o elaboración (en su caso) usadas en cada uno de los Ejemplos 36 a 109 (en lugar de la cromatografía ultrarrápida, la MDAP, y después la elaboración con HCl/disolvente, que se utilizó en el Ejemplo 35) se citan brevemente en la siguiente Tabla 7.

En una realización alternativa, algunos o todos de los productos, por ejemplo, los productos que contienen piridina, se aislaron como sales de adición de ácido (por ejemplo, como clorhidratos) o en forma de base libre.

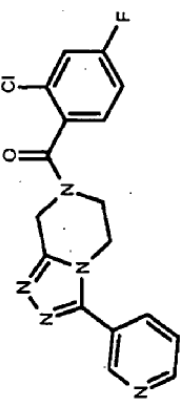
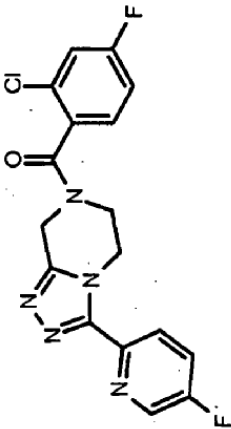
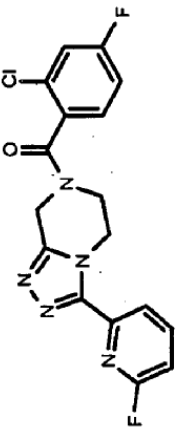
Todas las hidrazidas necesarias están disponibles de fuentes comerciales y/o se pueden preparar usando rutas anteriormente descritas en la bibliografía química y/o de la forma descrita en la sección de Compuestos intermedios anterior (por ejemplo, los Ejemplos 40 y 45 se pueden preparar usando el Compuesto intermedio 24; el Ejemplo 41 se puede preparar usando el Compuesto intermedio 23; el Ejemplo 44 se puede preparar usando el Compuesto intermedio 25; el Ejemplo 47 se puede preparar usando el Compuesto intermedio 26).



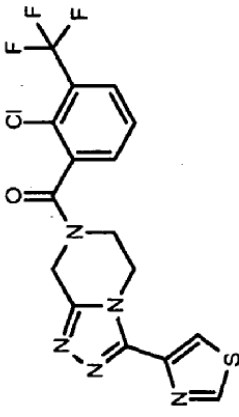
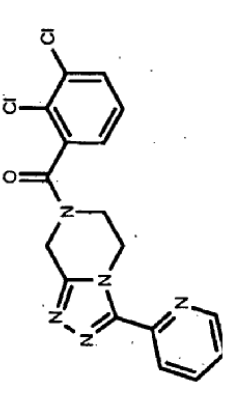
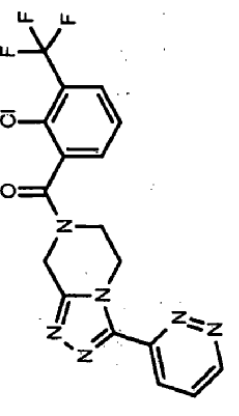
Tabla 7

Ejemplo n.º	Estructura química y nombre del producto (y etapa(s) de purificación y/o trituración con disolvente o elaboración usadas)	Materia(es) de partida de hidrazida o acil piperazinona; y posible(s) fuente(s)	[M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
E36	 <p>7-[(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)carbonil]-3-(5-metil-3-isoxazolil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después trituración con isohexano/dietil éter)</p>	5-Metil-isoxazol-3-carbohidrazida; disponible, por ejemplo, de Matrix Scientific, ChemBridge o Maybridge. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 1 para la acil piperazinona.	411,99	0,96 <sup>b</sup>
E37	 <p>7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después MDAP, después elaboración con HCl/dietil éster)</p>	Hidrazida del ácido 2-piridinacarbóxico; disponible, por ejemplo, de TimTec, Ryan Scientific o Akos Consulting.	357,97	0,83 <sup>b</sup>
E38	 <p>7-[(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)carbonil]-3-(1H-pirrol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (trituración con isohexano/dietil éter)</p>	1H-Pirrol-2-carbohidrazida; disponible, por ejemplo, de Maybridge, AKos o ABCR. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 1 para la acil piperazinona.	396, 398	0,91 <sup>b</sup>

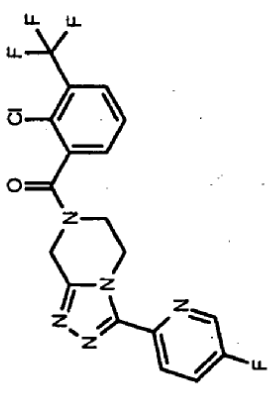
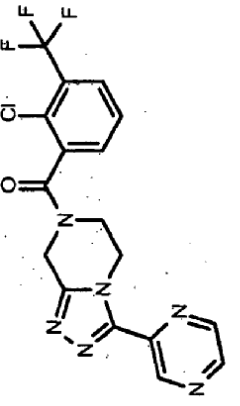
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura química y nombre del producto (y etapa(s) de purificación y/o trituración con disolvente o elaboración usadas)	Material(es) de partida de hidrazida o acil piperazinona; y posible(s) fuente(s)	[M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
E39	 <p>7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(3-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después elaboración con HCl/dietil éster)</p>	Hidrazida del ácido nicotínico; disponible, por ejemplo, de Sigma-Aldrich o Praltz & Bauer.	358	0,66 <sup>b</sup>
E40	 <p>7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(5-fluoro-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después MDAP, después elaboración con HCl/dietil éster)</p>	5-Fluoro-2-piridina-carbohidrazida; por ejemplo, véase el Compuesto intermedio 24.	375,95	0,88 <sup>b</sup>
E41	 <p>7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(6-fluoro-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después MDAP, después elaboración con HCl/dietil éster)</p>	6-Fluoro-2-piridina-carbohidrazida; por ejemplo, véase el Compuesto intermedio 23.	375,95	0,89 <sup>b</sup>

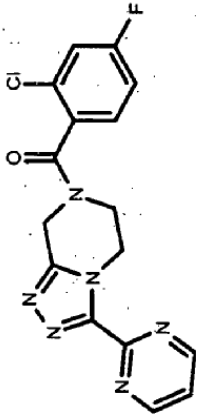
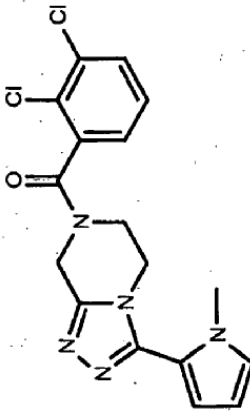
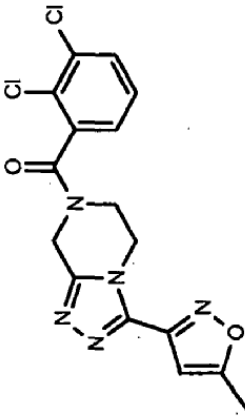
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura química y nombre del producto (y etapa(s) de purificación y/o trituration con disolvente o elaboración usadas)	Material(es) de partida de hidrazida o acil piperazina; y posible(s) fuente(s)	[M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
E42	 <p>7-[(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(1,3-tiazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después trituration con isohexano/dietil éter, después MDAP)</p>	Hidrazida del ácido 4-tiazol-carboxílico; disponible por ejemplo, de Princeton BioMolecular, Tyger Scientific o Bepfarm. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 1 para la acil piperazina.	414, 416	0,88 <sup>b</sup>
E43	 <p>7-[(2,3-diclorofenil]carbonil]-3-(2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después MDAP, después elaboración con HCl/dietil éster)</p>	Hidrazida del ácido 2-piridinacarboxílico; disponible, por ejemplo, de TimTec, Ryan Scientific o AKos Consulting. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 3 para la acil piperazina.	374, 376, 378	0,89 <sup>b</sup>
E44	 <p>3-Piridazina-carbohidrazida; por ejemplo, véase el Compuesto intermedio 25. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 1 para la acil piperazina.</p>	3-Piridazina-carbohidrazida; por ejemplo, véase el Compuesto intermedio 25. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 1 para la acil piperazina.	408	0,81 <sup>b</sup>

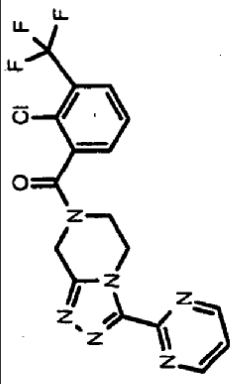
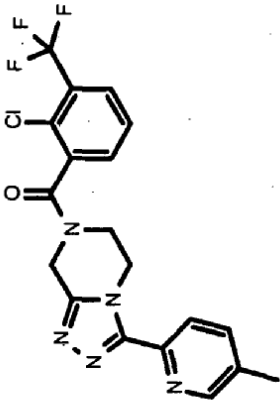
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura química y nombre del producto (y etapa(s) de purificación y/o trituración con disolvente o elaboración usadas)	Material(es) de partida de hidrazida o acil piperazinona; y posible(s) fuente(s)	[M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
E45	<p>7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonyl]-3-(3-piridazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después MDAP, después elaboración con HCl/dietil éster)</p> 	<p>5-Fluoro-2-piridina-carbohidrazida; por ejemplo, véase el Compuesto intermedio 24. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 1 para la acil piperazinona.</p>	425	0,93 <sup>b</sup>
E46	<p>7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonyl]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después MDAP, después elaboración con HCl/dietil éster)</p> 	<p>2-Pirazina-carbohidrazida; disponible, por ejemplo, de TimTec, J &amp; W Phar mlab o Akos Consulting. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 1 para la acil piperazinona.</p>	408	0,81 <sup>b</sup>

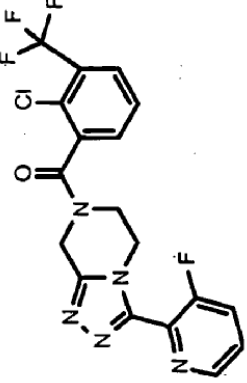
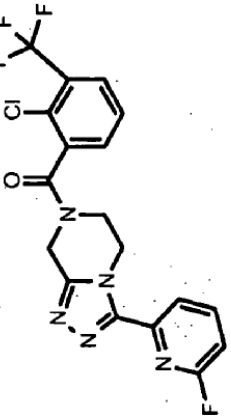
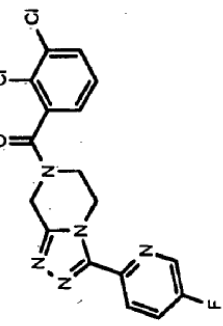
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura química y nombre del producto (y etapa(s) de purificación y/o trituración con disolvente o elaboración usadas)	Material(es) de partida de hidrazida o acil piperazinona; y posible(s) fuente(s)	[M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
E47	 <p>7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(2-pirimidinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (MDAP, después elaboración con HCl/dietil éter)</p>	Véase, por ejemplo, el Compuesto intermedio 26 para la hidrazida.	358,97	0,72 <sup>b</sup>
E48	 <p>7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después trituración con dietil éter)</p>	1-Metil-1 H-pirrol-2-carbohidrazida; por ejemplo, de Ryan, AKos o Shanghai Specbiochem. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 3 para la acil piperazinona.	376, 379	0,90 <sup>b</sup>
E49	 <p>5-Metilisoxazol-3-carbohidrazida; disponible, por ejemplo, de Matrix, ChemBridge o Maybridge. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 3 para la acil piperazinona.</p>		378, 382	0,91 <sup>b</sup>

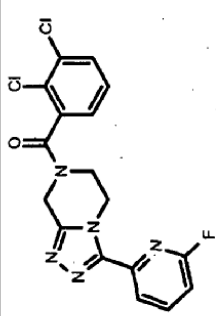
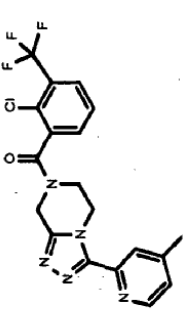
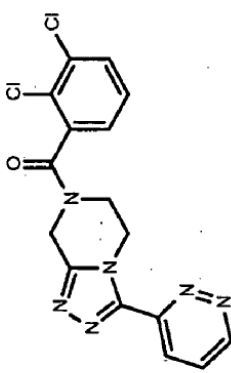
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura química y nombre del producto (y etapa(s) de purificación y/o trituración con disolvente o elaboración usadas)	Material(es) de partida de hidrazida o acil piperazinona; y posible(s) fuente(s)	[M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
E50	<p>7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-3-(5-metil-3-isoxazolil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después trituración con dietil éter)</p>  <p>7-[(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)carbonil]-3-(2-pirimidinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después elaboración con HCl/dietil éster)</p> 	<p>Véase, por ejemplo, el Compuesto intermedio 26 para la hidrazida. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 1 para la acil piperazinona.</p>	<p>408,99 410,99</p>	<p>0,85<sup>b</sup></p>
E51	<p>7-[(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)carbonil]-3-(5-metil-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después MDAP, después elaboración con HCl/dietil éster)</p>	<p>Véase, por ejemplo, el Compuesto intermedio 27 para la hidrazida. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 1 para la acil piperazinona.</p>	<p>421,95, 423,95</p>	<p>0,98<sup>b</sup></p>

(continuación)

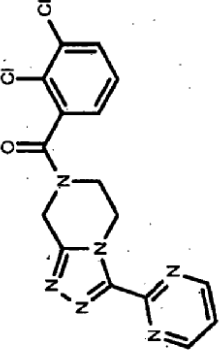
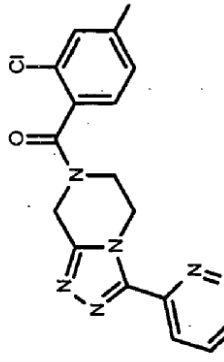
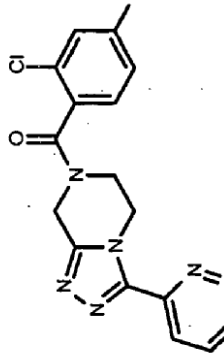
Ejemplo n.º	Estructura química y nombre del producto (y etapa(s) de purificación y/o trituración con disolvente o elaboración usadas)	Material(es) de partida de hidrazida o acil piperazinona; y posible(s) fuente(s)	[M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
E52	 <p>7-[(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(3-fluoro-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después elaboración con HCl/dietil éster)</p>	Véase, por ejemplo, el Compuesto intermedio 31 para la hidrazida. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 1 para la acil piperazinona.	425,95 427,95	0,89 <sup>b</sup>
E53	 <p>7-[(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(6-fluoro-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después elaboración con HCl/dietil éster)</p>	Véase, por ejemplo, el Compuesto intermedio 23 para la hidrazida. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 1 para la acil piperazinona.	425,91, 427,91	0,97-0,99 <sup>b</sup>
E54	 <p>7-[(2-cloro-3-(4-cloro-2-piridinil)fenil]carbonil]-3-(4-fluoro-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después elaboración con HCl/dietil éster)</p>	Véase, por ejemplo, el Compuesto intermedio 24 para la hidrazida. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 3 para la acil piperazinona.	393	0,93 <sup>b</sup>

(continuación)

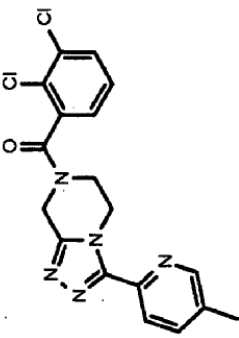
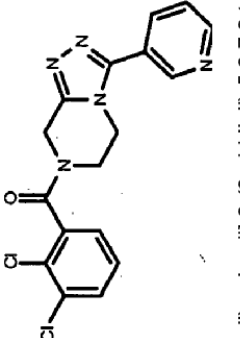
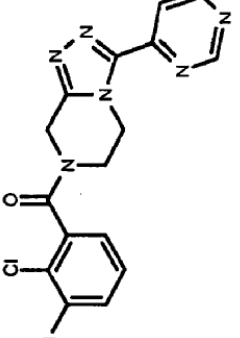
Ejemplo n.º	Estructura química y nombre del producto (y etapa(s) de purificación y/o trituración con disolvente o elaboración usadas)	Material(es) de partida de hidrazida o acil piperazinona; y posible(s) fuente(s)	[M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
E55	<p>7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-3-(5-fluoro-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después MDAP, después elaboración con HCl/dietil éster)</p> 	<p>Véase, por ejemplo, el Compuesto intermedio 23 para la hidrazida. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 3 para la acil piperazinona.</p>	393	0,94 <sup>b</sup>
E56	<p>7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(4-metil-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después elaboración con HCl/dietil éster)</p> 	<p>Véanse, por ejemplo, los Compuestos intermedios 28 para la hidrazida. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 1 para la acil piperazinona.</p>	421,95, 423,95	0,94-0,97 <sup>b</sup>
E57		<p>Véase, por ejemplo, el Compuesto intermedio 25 para la hidrazida. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 3 para la acil piperazinona.</p>	374,95	1,82 <sup>a</sup>



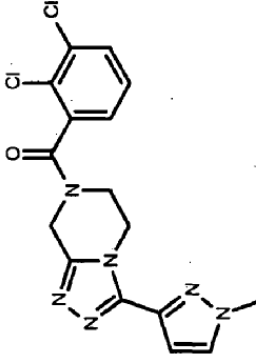
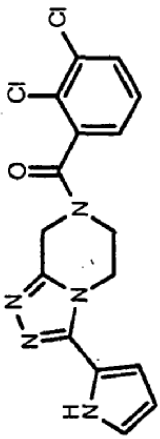
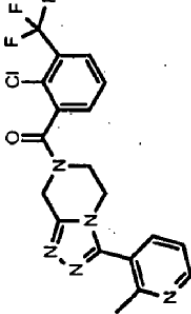
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura química y nombre del producto (y etapa(s) de purificación y/o trituration con disolvente o elaboración usadas)	Material(es) de partida de hidrazida o acil piperazinona; y posible(s) fuente(s)	[M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
E58	<p>7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-3-(3-piridazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después MDAP, después trituration con dietil éter)</p>  <p>7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-3-(2-pirimidinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después MDAP, después elaboración con HCl/dietil éster)</p> 	<p>Véase, por ejemplo, el Compuesto intermedio 26 para la hidrazida. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 3 para la acil piperazinona.</p>	376	0,78 <sup>b</sup>
E59	<p>7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(3-piridazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después MDAP, después elaboración con HCl/dietil éster)</p> 	<p>Véase, por ejemplo, el Compuesto intermedio 25 para la hidrazida.</p>	358,97	1,65 <sup>^</sup>



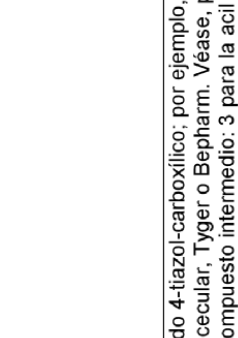
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura química y nombre del producto (y etapa(s) de purificación y/o trituración con disolvente o elaboración usadas)	Material(es) de partida de hidrazida o acil piperazina; y posible(s) fuente(s)	[M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
E60	 <p>7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-3-(5-metil-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después MDAP, después elaboración con HCl/dietil éster)</p>	<p>Véase, por ejemplo, el Compuesto intermedio 27 para la hidrazida. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 3 para la acil piperazina.</p>	389	0,95 <sup>b</sup>
E61	 <p>7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-3-(3-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después MDAP, después elaboración con HCl/dietil éster)</p>	<p>Hidrazida del ácido nicotínico; disponible, por ejemplo, de Sigma-Aldrich o Pfaltz &amp; Bauer. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 3 para la acil piperazina.</p>	375	0,73 <sup>b</sup>
E62		<p>Hidrazida del ácido pirimidina-4-carboxílico; disponible, por ejemplo, de Anichem, J &amp; W Phar mlab o Bepfarm. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 3 para la acil piperazina.</p>	376	0,80 <sup>b</sup>

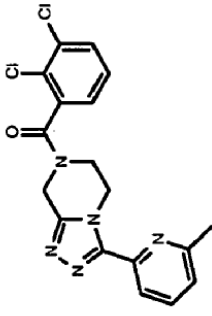
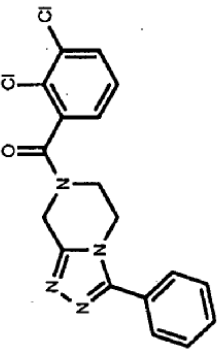
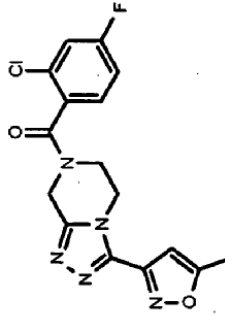
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura química y nombre del producto (y etapa(s) de purificación y/o trituración con disolvente o elaboración usadas)	Material(es) de partida de hidrazida o acil piperazinona; y posible(s) fuente(s)	[M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
E63	<p>7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-3-(4-pirimidinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después MDAP, después elaboración con HCl/dietil éter)</p>  <p>7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después trituración con dietil éter)</p>  <p>7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-3-(1H-pirrol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después MDAP, después trituración con dietil éter)</p> 	<p>1-Metil-1H-pirazol-3-carbohidrazida; disponible, por ejemplo, de Matrix Scientific, RyanScientific o TimTec. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 3 para la acil piperazinona.</p>	377, 381	0,82 <sup>b</sup>
E64		1H-Pirrol-2-carbohidrazida; por ejemplo, de Maybridge, AKos o ABCR. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 3 para la acil piperazinona.	361,96, 365,03	0,86 <sup>b</sup>
E65		Véase, por ejemplo, el Compuesto intermedio 29 para la hidrazida. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 1 para la acil piperazinona.	421,95, 423,89	0,71-0,73 <sup>b</sup>

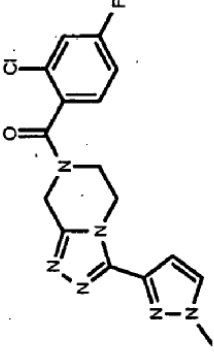
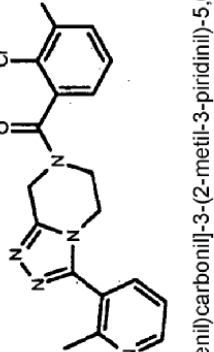
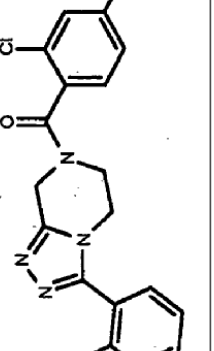
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura química y nombre del producto (y etapa(s) de purificación y/o trituración con disolvente o elaboración usadas)	Material(es) de partida de hidrazida o acil piperazinona; y posible(s) fuente(s)	[M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
E66	<p>7-[(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)carbonyl]-3-(2-metil-3-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después MDAP, después elaboración con HCl/dietil éster)</p> 	<p>Véase, por ejemplo, el Compuesto intermedio 22 para la hidrazida. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 3 para la acil piperazinona.</p>	<p>387,9, 390,9</p>	<p>0,83-0,86<sup>b</sup></p>
E67	<p>7-[(2,3-diclorofenil)carbonyl]-3-(3-metil-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después MDAP, después elaboración con HCl/dietil éster)</p> 	<p>Hidrazida del ácido 4-tiazol-carboxílico; por ejemplo, de Princeton BioMolecular, Tyger o Bepfarm. Véase, por ejemplo, el Compuesto intermedio: 3 para la acil piperazinona.</p>	<p>380, 384</p>	<p>0,83<sup>b</sup></p>
E68	<p>7-[(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)carbonyl]-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después MDAP)</p> 	<p>1-Metil-1H-pirazol-5-carbohidrazida, disponible, por ejemplo, de Matrix, AKos u Oakwood. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 1 para la acil piperazinona.</p>	<p>411, 413</p>	<p>0,85<sup>b</sup></p>

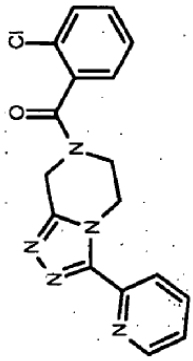
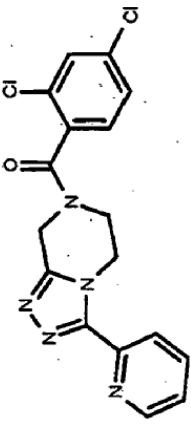
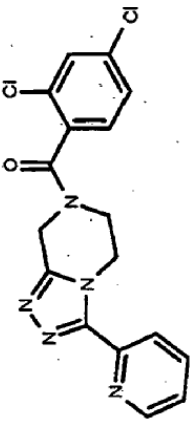
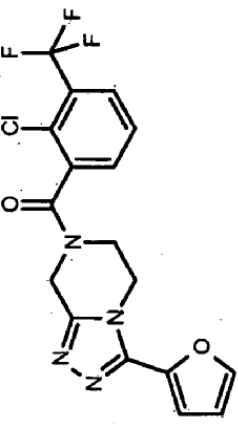
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura química y nombre del producto (y etapa(s) de purificación y/o trituración con disolvente o elaboración usadas)	Material(es) de partida de hidrazida o acil piperazinona; y posible(s) fuente(s)	[M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
E69	 <p>7-[(2,3-diclorofenil)carbonyl]-3-(6-metil-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después MDAP, después elaboración con HCl/dietil éster)</p>	6-Metilpiridina-2-carbohidrazida, por ejemplo, de UkrOrg Synthesis, Aurora Fine Chemicals o AKos. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 3 para la acil piperazinona.	389	0,94 <sup>b</sup>
E70	 <p>7-[(2,3-diclorofenil)carbonyl]-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazina (gel de sílice, después MDAP, después elaboración con HCl/dietil éster)</p>	Benzohidrazida (benzoilhidrazina), disponible, por ejemplo, de Sigma-Aldrich o ABCR. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 3 para la acil piperazinona.	374	0,91 <sup>b</sup>
E71	 <p>5-metilisoxazol-3-carbohidrazida, disponible, por ejemplo, de Matrix Scientific, ChemBridge o Maybridge.</p>	5-Metilisoxazol-3-carbohidrazida; disponible, por ejemplo, de Matrix Scientific, ChemBridge o Maybridge.	361,91, 363,90	0,79-0,83 <sup>b</sup>

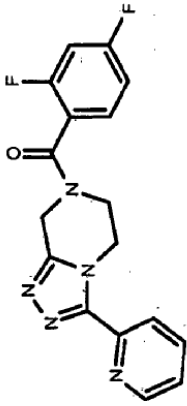
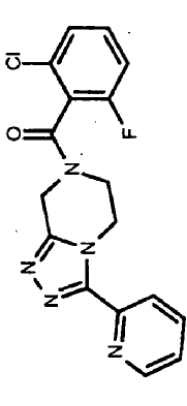
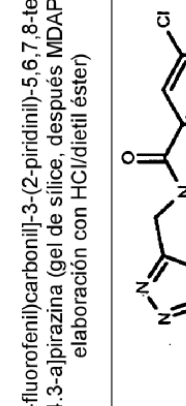
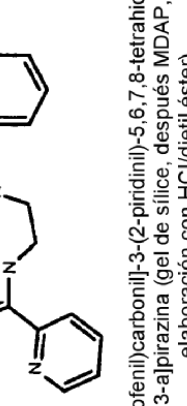
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura química y nombre del producto (y etapa(s) de purificación y/o trituración con disolvente o elaboración usadas)	Material(es) de partida de hidrazida o acil piperazina; y posible(s) fuente(s)	[M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
E72	<p>7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(5-metil-3-isoxazolil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después MDAP, después elaboración con HCl/dietil éster)</p> 	<p>1-Metil-1H-pirazol-3-carbohidrazida; disponible, por ejemplo, de Matrix Scientific, Ryan Scientific o TimTec.</p>	<p>360,96, 362,96</p>	<p>0,76<sup>b</sup></p>
E73	<p>7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después MDAP, después elaboración con HCl/dietil éster)</p> 	<p>Véase, por ejemplo, el Compuesto intermedio 29 para la hidrazida. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 3 para la acil piperazina.</p>	<p>388</p>	<p>0,69<sup>b</sup></p>
E74	<p>7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-3-(2-metil-3-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después MDAP, después elaboración con HCl/dietil éster)</p> 	<p>Véase, por ejemplo, el Compuesto intermedio 29 para la hidrazida.</p>	<p>372</p>	<p>0,62<sup>b</sup></p>

(continuación)

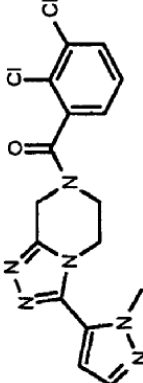
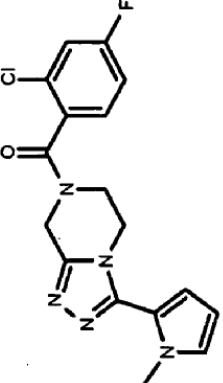
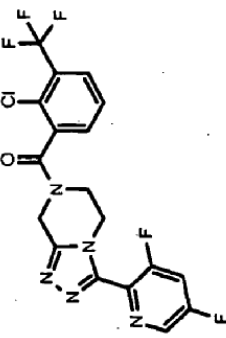
Ejemplo n.º	Estructura química y nombre del producto (y etapa(s) de purificación y/o trituración con disolvente o elaboración usadas)	Material(es) de partida de hidrazida o acil piperazinona; y posible(s) fuente(s)	[M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
E75	<p>7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(2-metil-3-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después MDAP, después elaboración con HCl/dietil éster)</p>  <p>7-[(2-clorofenil)carbonil]-3-(2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después MDAP, después elaboración con HCl/dimetiléter)</p> 	<p>Hidrazida del ácido 2-piridinacarbóxico; disponible, por ejemplo, de TimTec, Ryan Scientific o AKos. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 4 para la acil piperazinona</p>	340	0,76 <sup>b</sup>
E76	<p>7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-3-(2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después MDAP, después elaboración con HCl/dietil éster)</p> 	<p>Hidrazida del ácido 2-piridinacarbóxico; disponible, por ejemplo, de TimTec, Ryan Scientific o AKos. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 6 para la acil piperazinona.</p>	374	0,89 <sup>b</sup>
E77		<p>Hidrazida del ácido 2-furoico (2-furoilhidrazina); disponible, por ejemplo, de Sigma-Aldrich o Maybridge. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 1 para la acil piperazinona.</p>	397	0,90 <sup>b</sup>

(continuación)

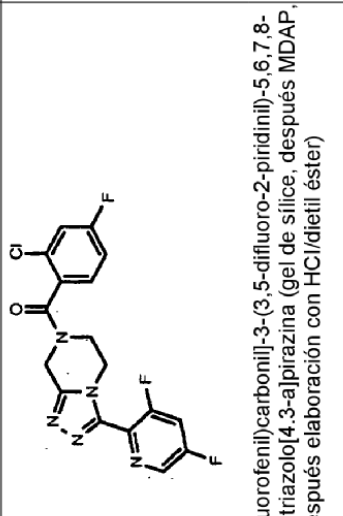
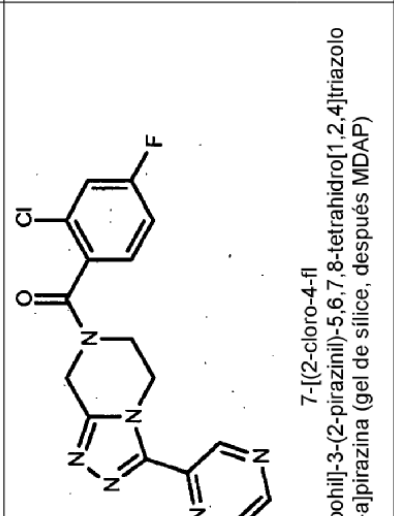
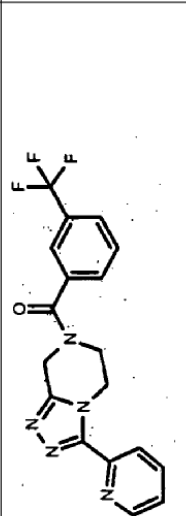
Ejemplo n.º	Estructura química y nombre del producto (y etapa(s) de purificación y/o trituración con disolvente o elaboración usadas)	Material(es) de partida de hidrazida o acil piperazinona; y posible(s) fuente(s)	[M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
E78	<p>7-[(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)carbonil]-3-(2-furanyl)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (MDAP)</p>  <p>7-[(2,4-difluorofenil)carbonil]-3-(2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después MDAP, después elaboración con HCl/dietil éster)</p>  <p>7-[(2-cloro-6-fluorofenil)carbonil]-3-(2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después MDAP, después elaboración con HCl/dietil éster)</p>  <p>7-[(3-clorofenil)carbonil]-3-(2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después MDAP, después elaboración con HCl/dietil éster)</p> 	<p>Hidrazida del ácido 2-piridinacarboxílico; disponible, por ejemplo, de TimTec, Ryan Scientific o AKos. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 8 para la acil piperazinona.</p> <p>Hidrazida del ácido 2-piridinacarboxílico; disponible, por ejemplo, de TimTec, Ryan Scientific o AKos. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 9 para la acil piperazinona.</p> <p>Hidrazida del ácido 2-piridinacarboxílico; disponible, por ejemplo, de TimTec, Ryan Scientific o AKos. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 10 para la acil piperazinona.</p>	342	0,78 <sup>b</sup>
E79			358	0,80 <sup>b</sup>
E80			340	0,84 <sup>b</sup>



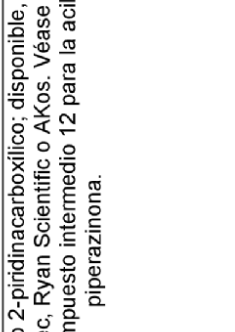
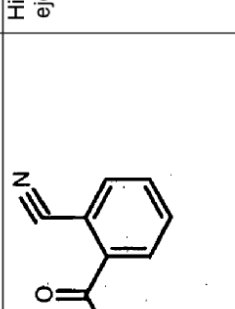
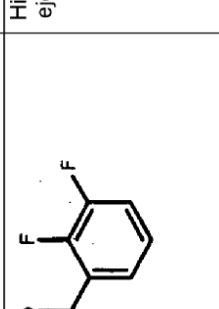
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura química y nombre del producto (y etapa(s) de purificación y/o trituración con disolvente o elaboración usadas)	Material(es) de partida de hidrazida o acil piperazinona; y posible(s) fuente(s)	[M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
E81	 <p>7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después MDAP, después trituración con dietil éter)</p>	1-Metil-1 H-pirazol-5-carbohidrazida, por ejemplo, de Matrix, AKos u Oakwood. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 3 para la acil piperazinona.	377, 380	0,80 <sup>b</sup>
E82	 <p>7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después elaboración con HCl/dietil éter)</p>	1-Metil-1H-pirrol-2-carbohidrazida; por ejemplo, de Ryan Scientific, AKos Consulting o Shanghai Specbiochem.	359,91, 361,91	0,79-0,82 <sup>b</sup>
E83	 <p>7-[(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)carbonil]-3-(3,5-difluoro-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después MDAP, después elaboración con HCl/dietil éter)</p>	Véase, por ejemplo, el Compuesto intermedio 30 para la hidrazida. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 1 para la acil piperazinona.	443,90, 445,90	0,94-0,95 <sup>b</sup>

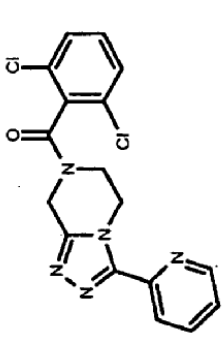
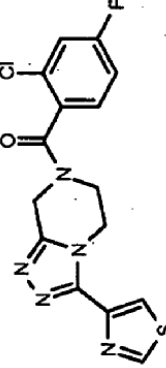
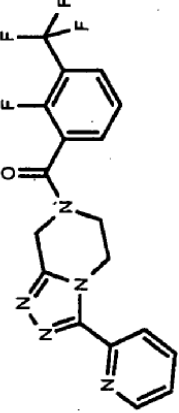
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura química y nombre del producto (y etapa(s) de purificación y/o trituración con disolvente o elaboración usadas)	Material(es) de partida de hidrazida o acil piperazinona, y posible(s) fuente(s)	[M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
E84	 <p>7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonyl]-3-(3,5-difluoro-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después MDAP, después elaboración con HCl/dietil éter)</p>	Véase, por ejemplo, el Compuesto intermedio 30 para la hidrazida.	393,87 395,94	0,84-0,86 <sup>b</sup>
E85	 <p>7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonyl]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después MDAP)</p>	2-Pirazina-carbohidrazida; disponible, por ejemplo, de TimTec, J Phar mlab o AKos Consulting.	359	0,74 <sup>b</sup>
E86	 <p>7-[(2,4,6-trifluorofenil)carbonyl]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después MDAP)</p>	Hidrazida del ácido 2-piridinacarboxílico; disponible, por ejemplo, de TimTec, Ryan Scientific o AKos. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 11 para la acil piperazinona.	374	0,89 <sup>b</sup>

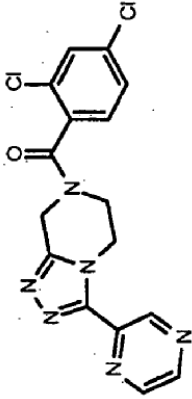
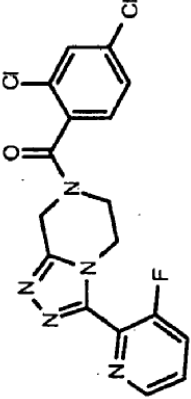
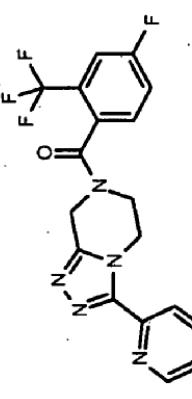
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura química y nombre del producto (y etapa(s) de purificación y/o trituración con disolvente o elaboración usadas)	Material(es) de partida de hidrazida o acil piperazinona, y posible(s) fuente(s)	[M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
	<p>3-[(2-piridinil)-7-[[3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después MDAP, después elaboración con HCl/dietil éster)</p> 			
	<p>2-[[3-(2-piridinil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]carbonil]benzotriol (gel de sílice, después MDAP, después elaboración con HCl/dietil éster)</p> 	<p>Hidrazida del ácido 2-piridinacarboxílico; disponible, por ejemplo, de TimTec, Ryan Scientific o AKos. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 12 para la acil piperazinona.</p>	331	0,70 <sup>b</sup>
E88	<p>7-[(2,3-difluorofenil)carbonil]-3-(2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después MDAP, después elaboración con HCl/dietil éster)</p> 	<p>Hidrazida del ácido 2-piridinacarboxílico; disponible, por ejemplo, de TimTec, Ryan Scientific o AKos. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 13 para la acil piperazinona.</p>	342	0,79 <sup>b</sup>

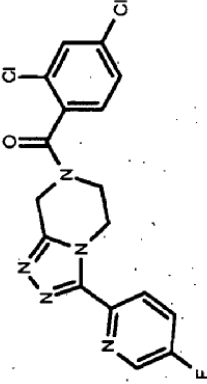
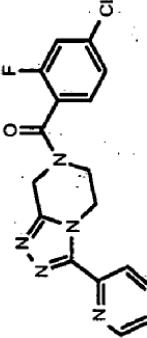
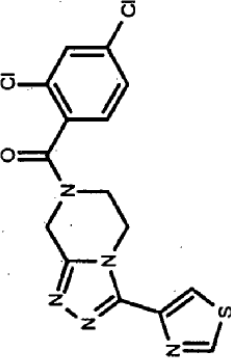
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura química y nombre del producto (y etapa(s) de purificación y/o trituración con disolvente o elaboración usadas)	Material(es) de partida de hidrazida o acil piperazinona; y posible(s) fuente(s)	[M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
E89	 <p>7-[(2,6-diclorofenil)carbonil]-3-(2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después elaboración con HCl/dietil éster)</p>	Hidrazida del ácido 2-piridinacarboxílico; disponible, por ejemplo, de TimTec, Ryan Scientific o AKos. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 14 para la acil piperazinona.	373,95	0,81-0,84 <sup>b</sup>
E90	 <p>7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(1,3-tiazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después elaboración con HCl/dietil éster)</p>	Hidrazida del ácido 4-tiazolcarboxílico; por ejemplo, de Princeton BioMolecular, Tyger Scientific o BePharm.	363,9	0,76 <sup>b</sup>
E91	 <p>7-[(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)carbonil]-3-(2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después MDAP)</p>	Hidrazida del ácido 2-piridinacarboxílico; disponible, por ejemplo, de TimTec, Ryan Scientific o AKos. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 15 para la acil piperazinona.	392	0,91 <sup>b</sup>

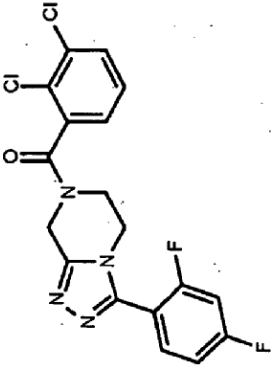
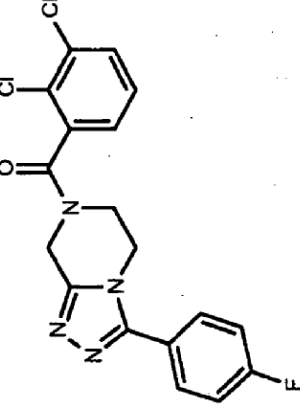
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura química y nombre del producto (y etapa(s) de purificación y/o trituración con disolvente o elaboración usadas)	Materia(es) de partida de hidrazida o acil piperazinona, y posible(s) fuente(s)	[M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
E92	 <p>7-[(2,4-diclorofenil)carbonyl]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después MDAP, después trituración con dietil éter)</p>	2-Pirazina-carbohidrazida; disponible, por ejemplo, de TimTec, J&WPharmlab o AKos. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 6 para la acil piperazinona.	375	0,83 <sup>b</sup>
E93	 <p>7-[(2,4-diclorofenil)carbonyl]-3-(3-fluoro-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después MDAP, después trituración con dietil éter)</p>	Véase, por ejemplo, el Compuesto intermedio 31 para la hidrazida. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 6 para la acil piperazinona.	392	0,97 <sup>b</sup>
E94	 <p>7-[(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)carbonyl]-3-(2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después MDAP, después trituración con dietil éter)</p>	Hidrazida del ácido 2-piridinacarboxílico; disponible, por ejemplo, de TimTec, Ryan Scientific o AKos. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 16 para la acil piperazinona.	392	0,88 <sup>b</sup>

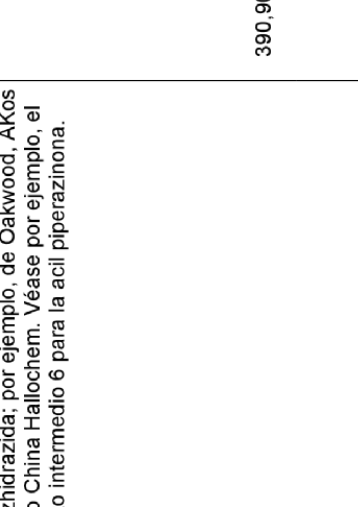
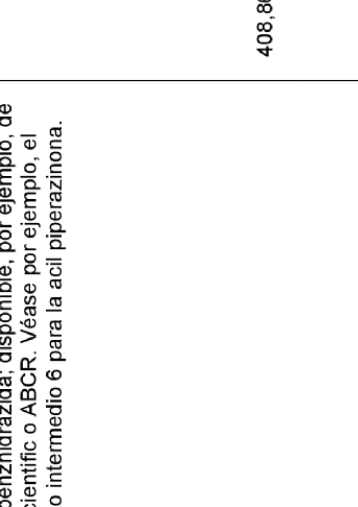
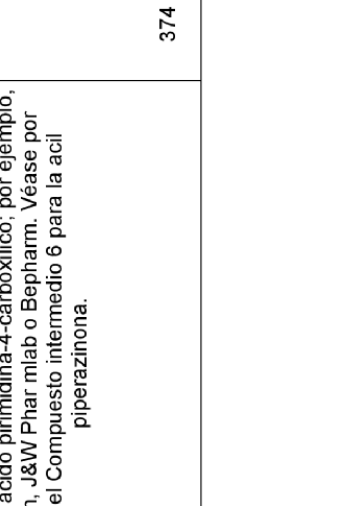
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura química y nombre del producto (y etapa(s) de purificación y/o trituración con disolvente o elaboración usadas)	Material(es) de partida de hidrazida o acil piperazinona; y posible(s) fuente(s)	[M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
E95	 <p>7-[(2,4-diclorofenil)carbonyl]-3-(5-fluoro-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después MDAP, después trituración con dietil éter)</p>	Véase, por ejemplo, el Compuesto intermedio 24 para la hidrazida. Véase, por ejemplo, el Compuesto intermedio 6 para la acil piperazinona.	392	0,96 <sup>b</sup>
E96	 <p>7-[(4-cloro-2-fluorofenil)carbonyl]-3-(2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después MDAP, después elaboración con HCl/dietil éter)</p>	Hidrazida del ácido 2-piridinacarboxílico; disponible, por ejemplo, de TimTec, Ryan Scientific o AKos. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 17 para la acil piperazinona.	357,85, 359,85	0,79-0,83 <sup>b</sup>
E97	 <p>7-[(2,4-diclorofenil)carbonyl]-3-(1,3-tiazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después MDAP, después trituración con dietil éter)</p>	Hidrazida del ácido 4-tiazolacarboxílico; por ejemplo, de Princeton, BioMoecular, Tyger Scientific o Bepham. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 6 para la acil piperazinona.	381	0,85 <sup>b</sup>

(continuación)

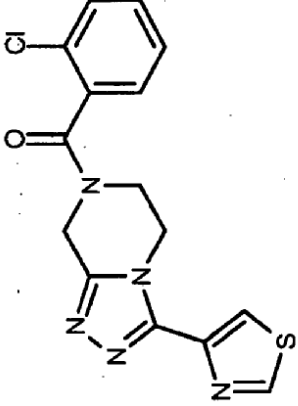
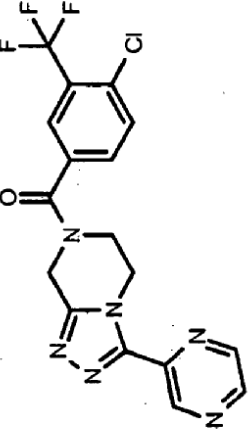
Ejemplo n.º	Estructura química y nombre del producto (y etapa(s) de purificación y/o trituración con disolvente o elaboración usadas)	Material(es) de partida de hidrazida o acil piperazinona; y posible(s) fuente(s)	[M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
E98	 <p>7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-3-(2,4-difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después MDAP)</p>	2,4-Difluoro-benzhidrazida; disponible, por ejemplo, de Matrix Scientific o ABCR. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 3 para la acil piperazinona.	408,89	0,93-0,95 <sup>b</sup>
E99	 <p>7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-3-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después MDAP)</p>	4-Fluorobenzhidrazida; por ejemplo, de Oakwood, AKos Consulting o China Hallochem. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 3 para la acil piperazinona.	390,87	0,93-0,94 <sup>b</sup>

(continuación)

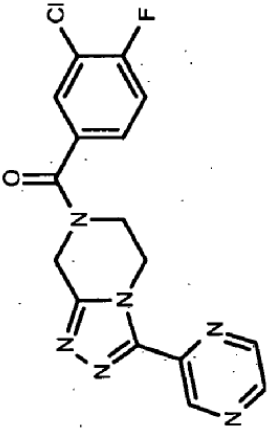
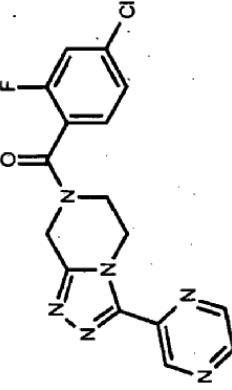
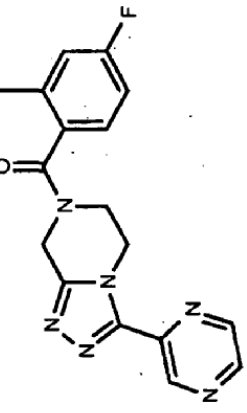
Ejemplo n.º	Estructura química y nombre del producto (y etapa(s) de purificación y/o trituración con disolvente o elaboración usadas)	Material(es) de partida de hidrazida o acil piperazinona; y posible(s) fuente(s)	[M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
E100	 <p>7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-3-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después MDAP)</p>	4-Fluoro-benzhidrazida; por ejemplo, de Oakwood, AKos Consulting o China Hallochem. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 6 para la acil piperazinona.	390,90	0,94-0,97 <sup>b</sup>
E101	 <p>7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-3-(2,4-difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después MDAP)</p>	2,4-Difluorobenzhidrazida; disponible, por ejemplo, de Matrix Scientific o ABCR. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 6 para la acil piperazinona.	408,86	0,96-0,97 <sup>b</sup>
E102		Hidrazida del ácido pirimidina-4-carboxílico; por ejemplo, de Anichem, J&W Phar miab o Bepham. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 6 para la acil piperazinona.	374	0,82 <sup>b</sup>



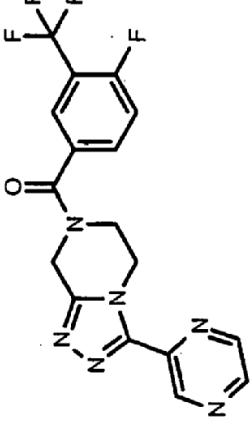
(continuación)

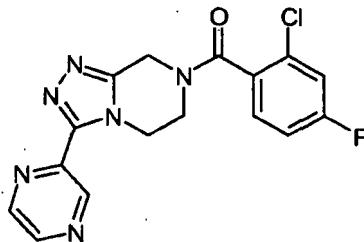
Ejemplo n.º	Estructura química y nombre del producto (y etapa(s) de purificación y/o trituración con disolvente o elaboración usadas)	Material(es) de partida de hidrazida o acil piperazinona; y posible(s) fuente(s)	[M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
E103	<p>7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-3-(4-pirimidinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice, después MDAP, después trituración con dietil éter)</p>  <p>7-[(2-clorofenil)carbonil]-3-(1,3-triazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (MDAP)</p>	Hidrazida del ácido 4-tiazolocarboxílico; por ejemplo, de Princeton BioMolecular, Tyger Scientific o Bepfarm. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 4 para la acil piperazinona.	345,91	0,71-0,73 <sup>b</sup>
E104	 <p>7-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (MDAP)</p>	2-Pirazina-carbohidrazida; disponible, por ejemplo, de TimTec, J&W Pharmlab o AKos. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 18 para la acil piperazinona.	409	0,91 <sup>b</sup>

(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura química y nombre del producto (y etapa(s) de purificación y/o tinturación con disolvente o elaboración usadas)	Material(es) de partida de hidrazida o acil piperazinona, y posible(s) fuente(s)	[M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
E105	 <p data-bbox="639 1193 699 1832">7-[(3-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (MDAP)</p>	2-Pirazinacarbohidrazida; disponible, por ejemplo, de TimTec, J&W Pharmlab o AKos. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 19 para la acil piperazinona.	359	0,79 <sup>b</sup>
E106	 <p data-bbox="979 1193 1038 1832">7-[(4-cloro-2-fluorofenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (MDAP)</p>	2-Pirazinacarbohidrazida; disponible, por ejemplo, de TimTec, J&W Pharmlab o AKos. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 17 para la acil piperazinona.	359	0,79 <sup>b</sup>
E107		2-Pirazinacarbohidrazida; disponible, por ejemplo, de TimTec, J&W Pharmlab o AKos. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 20 para la acil piperazinona.	339	0,74 <sup>b</sup>

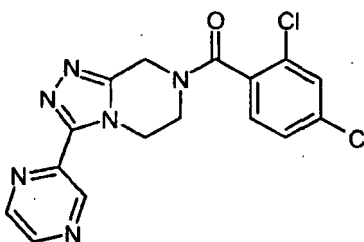
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura química y nombre del producto (y etapa(s) de purificación y/o trituración con disolvente o elaboración usadas)	Material(es) de partida de hidrazida o acil piperazinona; y posible(s) fuente(s)	[M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
E108	<p data-bbox="336 1167 421 1839">7-[(4-fluoro-2-metilfenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (MDAP)</p>  <p data-bbox="715 1167 783 1839">7-[[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (MDAP)</p>	2-Pirazinacarbohidrazida; disponible, por ejemplo, de TimTec, J&W Pharmlab o AKos. Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 21 para la acil piperazinona.	393	0,86 <sup>b</sup>
<p data-bbox="788 1211 815 1957"><sup>a</sup> Tiempo de retención obtenido con el procedimiento de HPLC en 5 minutos</p> <p data-bbox="815 1211 852 1957"><sup>b</sup> Tiempo de retención obtenido con el procedimiento de HPLC en 2 minutos</p>				

**Ejemplo 85 7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E85)**

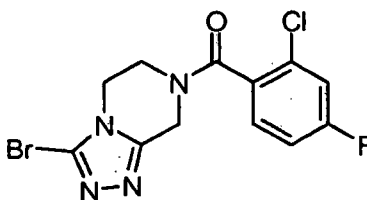
5 A una suspensión de 4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-2-piperazinona (13)(0,78 g, 3,04 mmol) en diclorometano (DCM) (7,60 ml) se añadió tetrafluoroborato de trietiloxonio (0,606 g, 3,19 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. Después de 5-10 minutos se convirtió en una solución de color amarillo. La TLC mostró la formación del imidato (algunos materiales de partida quedaban presentes debido a la inestabilidad del imidato en la TLC). Después de 1 hora se añadió 2-pirazinacarbohidrazida (0,504 g, 3,65 mmol, comercialmente disponible), pero era insoluble. Después de 15 minutos el disolvente se evaporó al vacío y el residuo se capturó en *N*-butanol (7,60 ml) y se calentó a temperatura de reflujo (120 °C). Después de 2 horas, la CLEM mostró un pico principal que es consistente con el producto deseado. Se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, cartucho 40 + M) con un gradiente de amoniaco 2 M en MeOH 0 a 10 % en DCM. El producto bruto de disolvió a continuación en EtOAc (50 ml), el precipitado se eliminó por filtración off (50 mg de impurezas según CLEM) y la solución se lavó con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (30 ml), agua (30 ml) y salmuera (30 ml) y finalmente se secó con MgSO<sub>4</sub> para dar como resultado un sólido de color crema que se purificó adicionalmente con MDAP para aislar el producto deseado en 310 mg en forma de un sólido de color blanco.

10 CL/EM: (M+H)<sup>+</sup> = 359, tiempo de retención = 0,74 minutos (ciclo de 2 minutos).  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9,37 (1 H, d), 8,74 (2H, m), 7,65 (1 H, m), 7,63 (1 H, dd), 7,37 (1 H, td), 5,28 (1 H, d), 4,94 (1 H, d), 4,43 (2H, m), 3,67 (2H, m).

**Ejemplo 92 7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E92)**

20 Una solución de 4-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-2-piperazinona (16) (0,273 g, 1 mmol) en diclorometano seco (DCM) (3 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. Se añadió tetrafluoroborato de trietiloxonio (0,199 g, 1,050 mmol) y la solución de reacción se agitó durante 10 minutos. 2-Pirazinacarbohidrazida (0,166 g, 1,200 mmol, comercial) se añadió posteriormente a lo anterior, y la solución se dejó en agitación durante 1 hora más. A continuación se concentró el disolvente antes de añadir *N*-butanol (3,00 ml) y a continuación se agitó, a temperatura de reflujo bajo atmósfera de argón, durante 4 horas. CLEM confirmó la ubicación del producto, así la solución se enfrió a temperatura ambiente antes de evaporar el disolvente al vacío. El residuo restante se purificó a continuación mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, cartucho 25 M) con un gradiente de NH<sub>3</sub> 0 a 10 % en MeOH en DCM. La TLC confirmó la localización del producto y el disolvente de la combinación de fracciones se evaporó al vacío. El residuo restante se purificó adicionalmente mediante HPLC automatizada dirigida a masas. A continuación, el disolvente se evaporó al vacío, y el sólido restante se trituró con éter, y se secó en un horno de vacío para dar el producto en 0,137 g.

25 CLEM: m/z = 375 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención = 0,83 minutos (2 minutos). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9,37 (1H, d), 8,75 (1H, m), 8,74 (1H, m), 7,79 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,57 (1 H, dd), 5,27 (1 H, d), 4,94 (1H, d), 4,47 (1H, m), 4,38 (1H, m), 3,69 (2H, m).

**Ejemplo 109 3-Bromo-7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E109)**

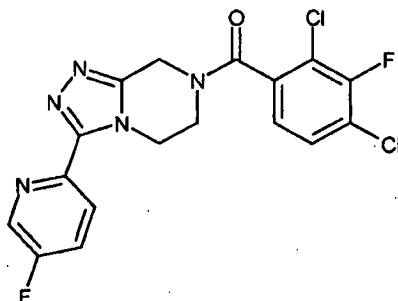
La 3-Bromo-7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina se preparó de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1 pero sustituyendo el cloruro de 2-cloro-4-fluorobenzoilo (comercialmente

disponible, por ejemplo, de Maybridge, Alfa Aesar o ABCR) por el cloruro de 2-cloro-3-(trifluorometil)benzoilo usado en el Ejemplo 1. CL/EM [M+H]<sup>+</sup> = 359, 361,363, tiempo de retención = 0,73 minutos (procedimiento de los 2 minutos).

**Ejemplo**

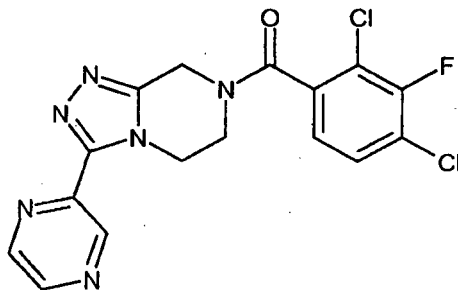
110

5 **7-[(2,4-Dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(5-fluoro-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E110)**



10 A una solución de 4-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-2-piperazinona (137) (0,146 g, 0,5 mmol) en diclorometano (DCM) (3 ml) se añadió tetrafluoroborato de trietiloxonio (0,100 g, 0,525 mmol). La solución se agitó después, bajo atmósfera de argón, durante 10 minutos, antes de añadir 5-fluoro-2-piridinacarbhidrazida (**122**) (0,093 g, 0,600 mmol).  
 15 A continuación la solución se agitó durante una hora más antes de concentrar el disolvente y de añadir *N*-butanol (3,00 ml). La solución se agitó después, bajo atmósfera de argón y a temperatura de reflujo, durante 3 horas antes de enfriarse a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a continuación al vacío, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, cartucho 25 M) con un gradiente de NH<sub>3</sub> 0-10 % en MeOH en DCM. La TLC confirmó la localización del producto y el disolvente de la combinación de fracciones se evaporó al vacío. El residuo restante se purificó adicionalmente mediante HPLC automatizada dirigida a masas, y el disolvente se evaporó al vacío. El sólido restante después se trituró con éter y se secó en un horno de vacío para dar el producto en 0,045 g. CLEM: m/z = 409 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención = 0,93 minutos (2 minutos)

**Ejemplo 111 7-[(2,4-Dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(2-pirazmil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E111)**

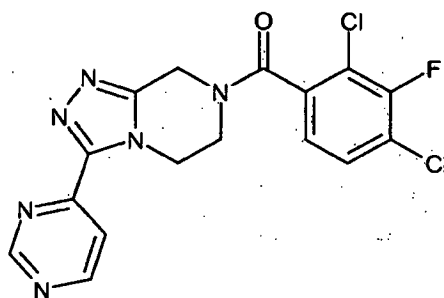


20 A una solución de 4-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-2-piperazinona (**133**) (0,146 g, 0,5 mmol) en diclorometano (DCM) (3 ml) se añadió tetrafluoroborato de trietiloxonio (0,100 g, 0,525 mmol). La solución se agitó después, bajo atmósfera de argón, durante 10 minutos antes de añadir 2-pirazinacarbhidrazida (comercialmente disponible de, por ejemplo, TimTec, J& W Phar mlab y Akos Consulting, 0,083 g, 0,600 mmol). A continuación la solución se agitó durante una hora más antes de concentrar el disolvente y de añadir *N*-butanol (3,00 ml). La solución se agitó después, bajo atmósfera de argón y a temperatura de reflujo, durante 3 horas antes de enfriarse a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a continuación al vacío, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, cartucho 25 M) con un gradiente de NH<sub>3</sub> 0-10 % en MeOH en DCM. La TLC confirmó la localización del producto y el disolvente de la combinación de fracciones se evaporó al vacío. El residuo restante se purificó adicionalmente mediante HPLC automatizada dirigida a masas, antes de evaporar el disolvente al vacío de nuevo. El sólido restante después se trituró con éter antes de secarse en un horno de vacío para dar el producto en 0,056 g. CLEM: m/z = 392 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención = 0,80 minutos (2 minutos)

**Ejemplo**

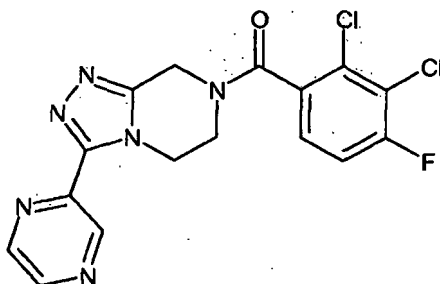
112

**7-[(2,4-Dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(4-pirimidmil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E112)**



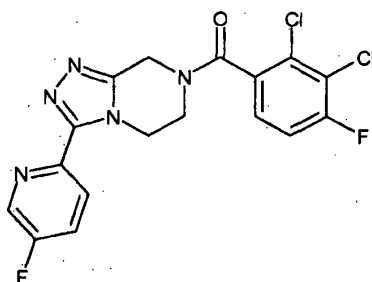
5 A una solución de 4-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-2-piperazinona (**133**) (0,364 g, 1,25 mmol) en diclorometano (DCM) (3 ml) se añadió tetrafluoroborato de trietiloxonio (0,249 g, 1,313 mmol). La solución se agitó después, bajo atmósfera de argón, durante 10 minutos antes de añadir 4-pirimidinacbohidrazida (comercialmente disponible de, por ejemplo, Anichem, J&W Phar mlab o Bepfarm, 0,207 g, 1,500 mmol). A continuación la solución se agitó durante una hora más antes de concentrar el disolvente y de añadir *N*-butanol (3,00 ml). La solución se agitó después, bajo atmósfera de argón y a temperatura de reflujo, durante 3 horas antes de enfriarse a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a continuación al vacío, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, cartucho 25 M) con un gradiente de NH<sub>3</sub> 0-10 % en MeOH en DCM. La TLC confirmó la localización del producto y el disolvente de la combinación de fracciones se evaporó al vacío. El residuo restante se purificó adicionalmente mediante HPLC automatizada dirigida a masas, antes de evaporar el disolvente al vacío de nuevo. El sólido restante después se trituró con éter antes de secarse en un horno de vacío para dar el producto en 0,132 g. CLEM: m/z = 392 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención = 0,79 minutos (2 minutos).

15 **Ejemplo 113 7-[(2,3-Dicloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E113)**



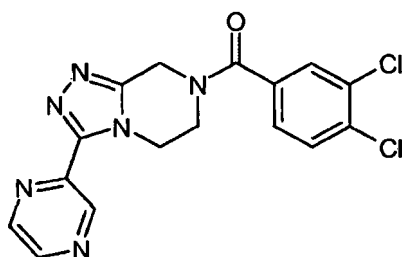
20 4-[(2,3-Dicloro-4-fluorofenil)carbonil]-2-piperazinona (**133**) (0,210 g, 0,721 mmol) se disolvió en diclorometano (DCM) (3 ml), y a esto se añadió tetrafluoroborato de trietiloxonio (0,144 g, 0,757 mmol), la solución se agitó durante 20 minutos antes de añadir 2-pirazinacbohidrazida (comercialmente disponible de, por ejemplo, TimTec, J&W Phar mlab o AKos Consulting, 0,120 g, 0,866 mmol). A continuación, la solución se dejó en agitación durante 30 minutos más antes de concentrar el disolvente y de añadir *N*-butanol (3 ml). La solución se agitó después, bajo atmósfera de argón y a temperatura de reflujo, durante 3 horas antes de dejar enfriar a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a continuación al vacío, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, cartucho 25 M) con un gradiente de NH<sub>3</sub> 0-10 % en MeOH en DCM. La TLC confirmó la localización del producto y el disolvente de la combinación de fracciones se evaporó al vacío. El residuo restante se purificó adicionalmente mediante HPLC automatizada dirigida a masas, y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo restante después se trituró con éter y se secó en un horno de vacío para dar el producto en 0,112 g. CLEM: m/z = 392 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención = 0,78 minutos (2 minutos).

30 **Ejemplo 114 7-[(2,3-Dicloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(5-fluoro-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E114)**



A una solución de 4-[(2,3-dicloro-4-fluorofenil)carbonil]-2-piperazinona (**133**) (5,08 g, 17,45 mmol) en diclorometano (DCM) (80 ml) se añadió tetrafluoroborato de trietiloxonio (3,48 g, 18,32 mmol). La solución se agitó después bajo atmósfera de argón durante 20 minutos antes de añadir 5-fluoro-2-piridinacarbhidrazida (**122**) (3,25 g, 20,94 mmol). La solución se agitó bajo atmósfera de argón durante 3 horas más, antes de concentrar el disolvente y de que se añadiera *N*-butanol (80 ml). La solución se agitó después, a temperatura de reflujo bajo atmósfera de argón, durante 3 horas antes de enfriarse a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó se evaporó después al vacío y el residuo restante se repartió entre DCM (100 ml) y agua (50 ml), antes de secar con sulfato de sodio anhidro. El sulfato de sodio se eliminó seguidamente mediante filtración, y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo restante se purificó adicionalmente mediante cromatografía ultrarrápida (cartucho Isolera 340 g) con un gradiente de MeOH 0-10 % en DCM. La TLC confirmó la localización del producto y el disolvente de la combinación de fracciones se evaporó al vacío. El sólido restante después se recrystalizó en acetato de etilo para dar el producto en 2,067 g. CLEM:  $m/z = 410$  (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención = 0,93 minutos (2 minutos); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 8,50 (0,6H, d), 8,43 - 8,35 (1,4H, m), 7,6-7,54 (1H, m), 7,31-7,19 (2H, m), 5,26 (1H, q), 4,82-4,64 (2,4H, m), 4,60 - 4,53 (0,4H, m), 4,36-4,14 (1,2H, m), 3,77-3,62 (1H, m).

15 **Ejemplo 115 7-[(3,4-diclorofenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E115)**



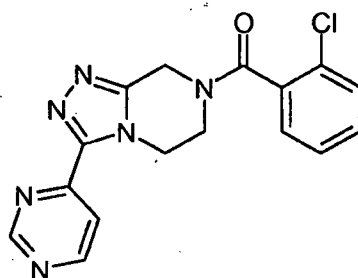
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento descrito para el Ejemplo 111.

20 A una suspensión de 4-[(3,4-diclorofenil)carbonil]-2-piperazinona (**133**) (0,165 g, 1,3 mmol) en diclorometano (DCM) (3,5 ml) se añadió tetrafluoroborato de trietiloxonio (0,259 g, 1,365 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. Después de 30 minutos se añadió 2-pirazinacarbhidrazida (0,215 g, 1,560 mmol, comercialmente disponible de, por ejemplo, TimTec, J&W Phar mlab o AKos Consulting) y la mezcla se mantuvo en agitación a TA durante 15 minutos. El disolvente se evaporó y el residuo se capturó en *N*-butanol (3,50 ml) y se calentó a temperatura de reflujo (120 °C) durante 3 horas después de lo cual el disolvente se evaporó a sequedad en el buchi.

25 La mezcla bruta se trató con metanol, las impurezas insolubles se eliminaron por filtración y la solución se concentró y se purificó mediante autpreparación dirigida a masas.

CL/EM: (M+H)<sup>+</sup> = 375, tiempo de retención = 0,86 minutos (ciclo de 2 minutos).

**Ejemplo 116 7-[(2-clorofenil)carbonil]-3-(4-pirimidinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E116)**



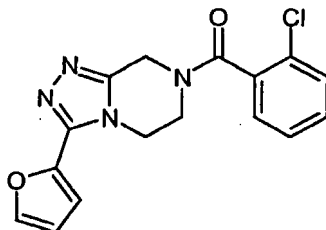
30 El compuesto del título se preparó de una forma análoga al Ejemplo E111. A una solución de 4-[(2-clorofenil)carbonil]-2-piperazinona (**14**) (269 mg, 1,127 mmol) en diclorometano (5 ml) agitada durante bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente se añadió tetrafluoroborato de trietiloxonio (214 mg, 1,127 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. 4-Pirazinacarbhidrazida sólida (171 mg, 1,240 mmol, comercialmente disponible de, por ejemplo, Anichem, J&W Phar mlab o Bepfarm) se añadió a lo anterior y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. El disolvente se evaporó al vacío, y el residuo se disolvió en *N*-butanol (5 ml) y se agitó a 120 °C durante 3 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se repartió entre diclorometano (~ 50 ml) y una disolución acuosa saturada de salmuera (~ 25 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 25 ml) y la combinación de extractos orgánicos se lavó con solución saturada de salmuera (2 x 25 ml), se secó con sulfato de sodio y se evaporó al vacío para dar el producto bruto (-Z1) en forma de un aceite de color amarillo. Este se disolvió en MeOH:DMSO 1:1 y se purificó mediante Open Access Mass Directed AutoPrep en una columna Sunfire C18 usando acetonitrilo acuoso con un modificador de ácido fórmico. El disolvente se evaporó al vacío, y el residuo se lavó con éster (~10 ml) y se secó durante la noche en un horno de vacío a 40 °C para dar como resultado el producto

35

40

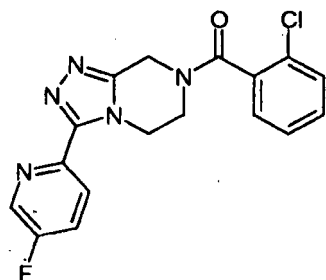
necesario en forma de un sólido de color amarillo en 74,1 mg.  
CLEM: MH+ m/z = 340,86; Tr = 0,63-0,67 min. 2 minute de ciclo en MeCN.

**Ejemplo 117 7-[(2-clorofenil)carbonil]-3-(2-furanil)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E117)**



- 5 4-[(2-clorofenil)carbonil]-2-piperazinona hidrazona (140) (715 mg, 2,83 mmol) y trietilamina (0,986 ml, 7,08 mmol) se disolvió en diclorometano (DCM) (10 ml). Se añadió cloruro de 2-furancarboilo (0,306 ml, 3,11 mmol, comercialmente disponible de, por ejemplo, Sigma-Aldrich, Apollo o Acros) y la solución se agitó a 25 °C durante 4 horas. Los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en *N*-butanol (10,00 ml). La solución se calentó a temperatura de reflujo durante 4 horas y los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (25 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml), y la combinación de orgánicos se lavó con agua (3 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar un producto bruto in 925 mg. TEI producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Isolera, 100 g, metanol al 0-100 % en diclorometano (1:9)/diclorometano) para dar como resultado el producto en 85 mg.
- 10
- 15 CL/EM = 329/331 (M+H)+, tiempo de retención = 0,70 minutos (procedimiento de 2 minutos).

**Ejemplo 118 7-[(2-clorofenil)carbonil]-3-(5-fluoro-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E118)**



- 20 El compuesto del título se preparó por un procedimiento análogo al descrito en E111. A una solución de 4-[(2-clorofenil)carbonil]-2-piperazinona (14) (225 mg, 0,943 mmol) en diclorometano (5 ml) agitada durante bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente se añadió tetrafluoroborato de trietiloxonio (179 mg, 0,943 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. 5-Fluoro-2-piridinacarbohidrazida sólida (124) (161 mg, 1,037 mmol) se añadió a lo anterior y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. El disolvente se evaporó al vacío, y el residuo se disolvió en *N*-butanol (5 ml) y se agitó a 120 °C durante 4 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se repartió entre diclorometano (~ 25 ml) y una disolución acuosa saturada de salmuera (~ 25 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 25 ml) y la combinación de extractos orgánicos se lavó con solución saturada de salmuera (~ 25 ml), se secó con sulfato de sodio, y se evaporó al vacío para obtener el producto bruto en forma de un aceite de color amarillo. Este se disolvió en MeOH:DMSO 1:1 y se purificó mediante Open Access Mass Directed AutoPrep en una columna Sunfire C18 usando acetonitrilo acuoso con un modificador de ácido fórmico. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se secó durante la noche en un horno de vacío a 40 °C para dar el producto necesario en forma de un polvo de color blanco en 126,4 mg. CLEM: ciclo de 2 min en MeCN. MH+ m/z = 358,03; Tr = 0,80-0,82 min.
- 25
- 30

**Ejemplos 119 a 163**

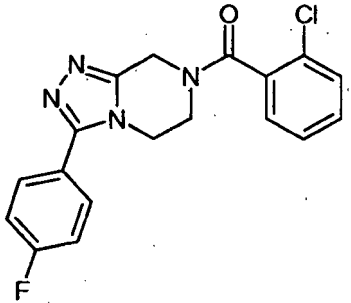
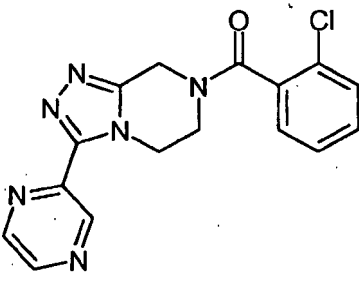
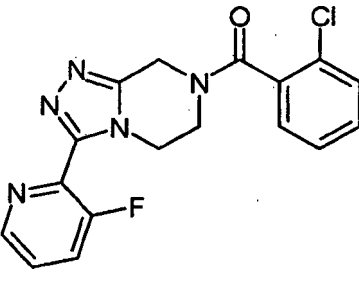
- 35 De una forma análoga a la descrita para el Ejemplo 118 anterior, se prepararon los compuestos tabulados a continuación (Tabla 8), en forma de compuestos libres y/o en forma de sales de clorhidrato de los mismos, sustituyendo la correspondiente hidrazida por la benzohidrazida utilizada en el procedimiento anterior. Los tiempos de reacción variaron de 1 h a 18 h en 1-butanol a temperatura de reflujo. La etapa o etapas de purificación y/o la etapa de purificación posterior con trituración con disolvente o elaboración usadas en cada uno de los Ejemplos 119 a 163 (en lugar de MDAP usado en el Ejemplo 118) se resumen en la siguiente Tabla 8.
- 40 En una realización alternativa, algunos o todos de los productos, por ejemplo, los productos que contienen piridina, se aislaron como sales de adición de ácido (por ejemplo, como clorhidratos).



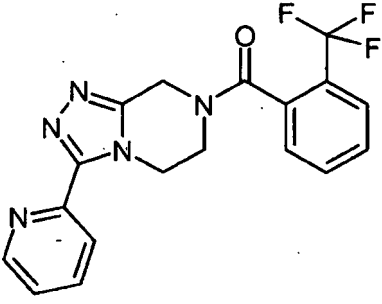
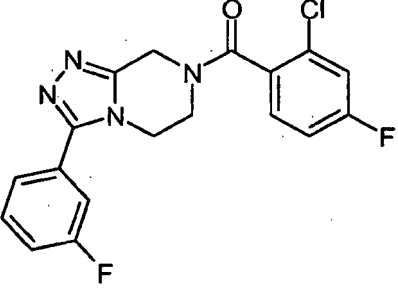
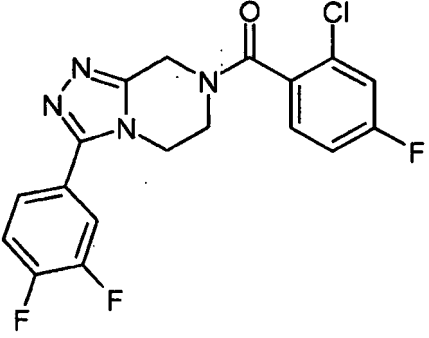
Todas las hidrazidas necesarias están disponibles de fuentes comerciales y/o se pueden preparar usando rutas anteriormente descritas en la bibliografía química y/o de la forma descrita en la sección de Compuestos intermedios anterior (por ejemplo, el Ejemplo 120 se puede preparar usando el Compuesto intermedio 4; el Ejemplo 123 se puede preparar usando el Compuesto intermedio 2).

5

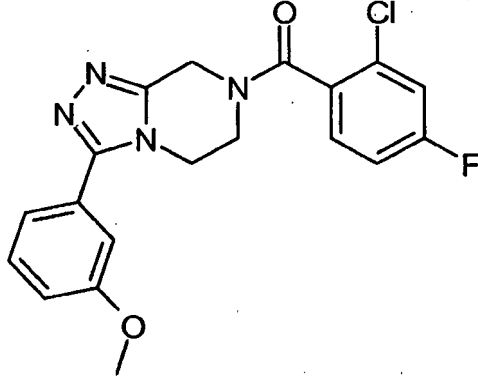
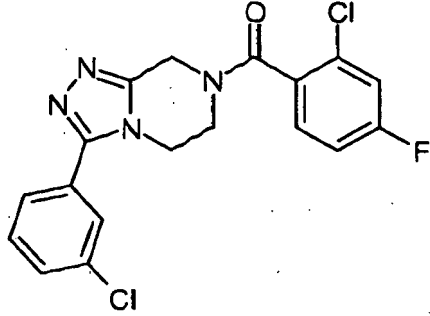
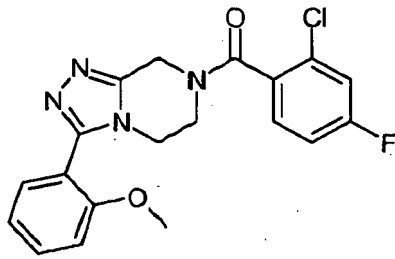
Tabla 8

Ejemplo n.º	Estructura química y nombre del producto (y etapa(s) de purificación y/o trituración con disolvente o elaboración usadas)	Material(es) de partida de hidrazida o acil piperazinona; y posible(s) fuente(s)	[M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
E119	 <p>7-[(2-clorofenil)carbonyl]-3-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (MDAP)</p>	4-fluorobenzoil hidrazona disponible de, por ejemplo, Simga-Aldrich o Apollo; véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 4 para la acil piperazinona	357,03	0,79-0,82
E120	 <p>7-[(2-clorofenil)carbonyl]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (MDAP)</p>	2-pirazinacarbhidrazida disponible, por ejemplo, de TimTec, J&W Pharmlab o AKos Consulting; véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 4 para la acil piperazinona	340,98	0,66-0,68
E121	 <p>7-[(2-clorofenil)carbonyl]-3-(3-fluoro-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (MDAP)</p>	Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 31 para la hidrazida; Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 4 para la acil piperazinona	358,03	0,70-0,72

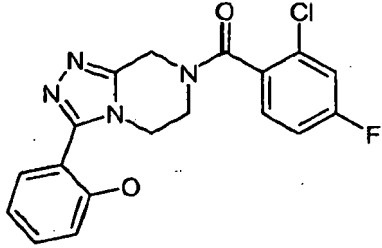
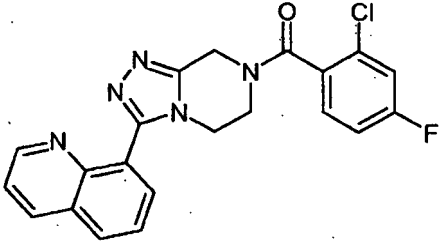
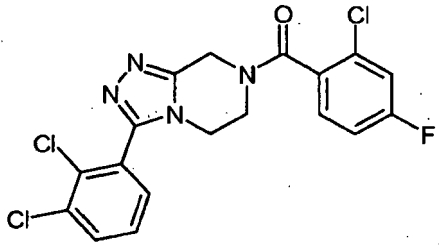
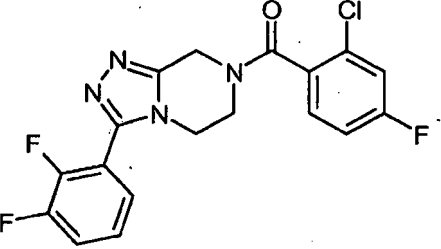
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura química y nombre del producto (y etapa(s) de purificación y/o trituración con disolvente o elaboración usadas)	Material(es) de partida de hidrazida o acil piperazinona; y posible(s) fuente(s)	[M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
E122	 <p>3-(2-piridinil)-7-[(2-(trifluorometil)fenil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice/ MDAP/ trituración con dietil éter)</p>	2-piridinacarbhidrazida disponible, por ejemplo, de TimTec, Ryan Scientific o AKos Consulting; Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 5 para la acil piperazinona	374	0,80
E123	 <p>7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(3-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina gel de sílice/ MDAP/ trituración con dietil éter)</p>	3-fluorobenzohidrazida disponible, por ejemplo, de Sigma-Aldrich, Apollo; Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 2 para la acil piperazinona	374	0,82
E124	 <p>7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(3,4-difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina gel de sílice/ MDAP/ trituración con dietil éter)</p>	3,4-difluorobenzohidrazida disponible, por ejemplo, de Apollo, Maybridge; Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 2 para la acil piperazinona	392	0,85

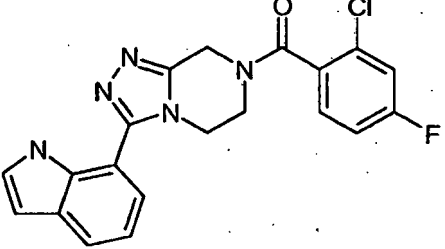
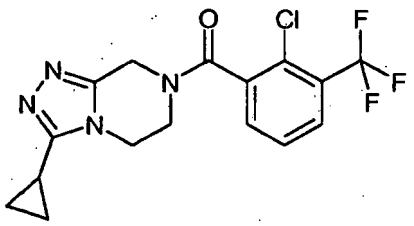
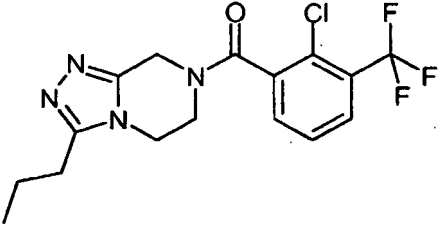
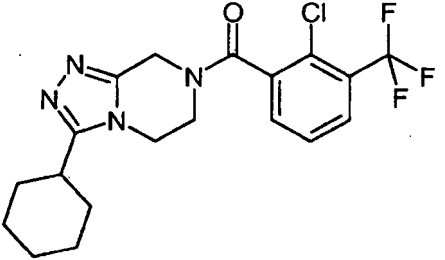
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura química y nombre del producto (y etapa(s) de purificación y/o trituración con disolvente o elaboración usadas)	Material(es) de partida de hidrazida o acil piperazinona; y posible(s) fuente(s)	[M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
E125	 <p>7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-[3-(metiloxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E128) gel de sílice/ MDAP/ trituración con diel éter)</p>	3-(metiloxi)benzohidrazida disponible, por ejemplo, de Sigma-Aldrich, maybridge; Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 2 para la acil piperazinona	386	0,82
E126	 <p>7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(3-clorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (MDAP)</p>	Hidrazida del ácido 3-clorobenzoico disponible, por ejemplo, de Apollo, ABCR, Acros; Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 2 para la acil piperazinona	390,83 392,84	0,88-0,91
E127	 <p>7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-[2-(metiloxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (MDAP)</p>	Hidrazida del ácido 2-metoxibenzoico disponible, por ejemplo, de Alfa Aesar, Apollo, ABCR; Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 2 para la acil piperazinona	386,83	0,79-0,81

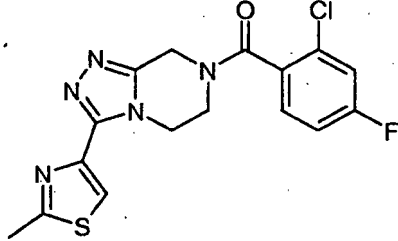
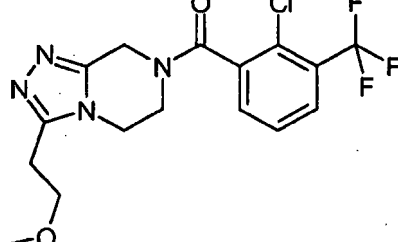
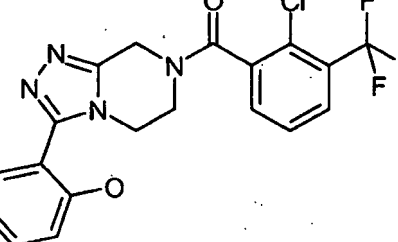
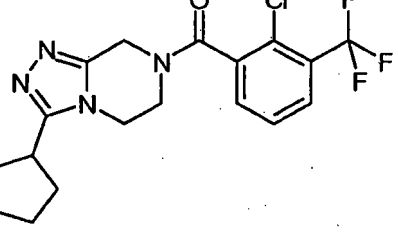
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura química y nombre del producto (y etapa(s) de purificación y/o trituración con disolvente o elaboración usadas)	Material(es) de partida de hidrazida o acil piperazinona; y posible(s) fuente(s)	[M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
E128	 <p>2-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il]fenol gel de sílice/ MDAP/ trituración con dietil éter)</p>	2-hidroxibenzohidrazida disponible, por ejemplo, de Sigma-Aldrich, Maybridge; Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 2 para la acil piperazinona	372	0,75
E129	 <p>8-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il]quinolina (MDAP)</p>	Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 42 para la hidrazida; Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 2 para la acil piperazinona	408,15	0,77-0,78
E130	 <p>7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(2,3-diclorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina gel de sílice/ MDAP/ trituración con dietil éter)</p>	2,3-diclorobenzohidrazida disponible, por ejemplo, de Matrix, Tim Tec o ChemBridge; Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 2 para la acil piperazinona	424,75	0,92
E131	 <p>7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(2,3-difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina gel de sílice/ MDAP/ trituración con dietil éter)</p>	2,3-difluorobenzohidrazida disponible, por ejemplo, de Apollo, Butt Park; Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 2 para la acil piperazinona	392,89	0,93

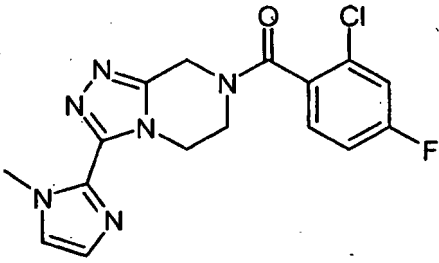
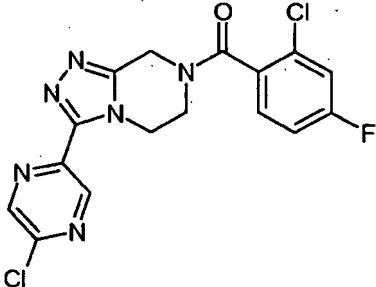
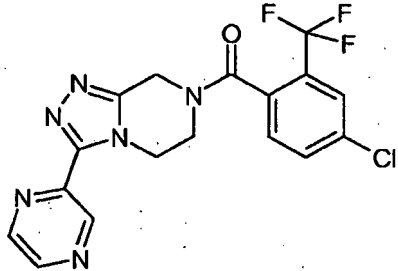
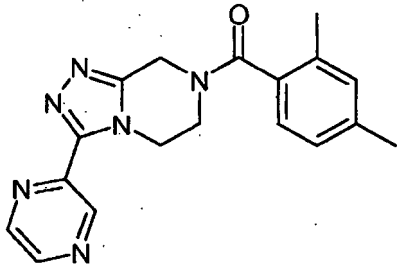
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura química y nombre del producto (y etapa(s) de purificación y/o trituración con disolvente o elaboración usadas)	Material(es) de partida de hidrazida o acil piperazinona; y posible(s) fuente(s)	[M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
E132	 <p>7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(1H-indol-7-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice/ MDAP/ trituración con dietil éter)</p>	Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 44 para la hidrazida; Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 2 para la acil piperazinona	392	0,92
E133	 <p>7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice/ MDAP/ trituración con hexano)</p>	ciclopropano carbohidrazida disponible de Fluorochem, AKos Consulting o ASDI; Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 1 para la acil piperazinona	371, 373	0,76
E134	 <p>7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-propil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice/ MDAP/ después dietil éter/trituración con hexano)</p>	butanohidrazida disponible, por ejemplo, de Alfa Aesar o Pfaltz & Bauer; Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 1 para la acil piperazinona	373  375	0,82
E135	 <p>7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-ciclohexil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice/ MDAP/ trituración con hexano)</p>	ciclohexanocarbohidrazida disponible, por ejemplo, de ABCR o Bepham; Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 1 para la acil piperazinona	413  415	0,94

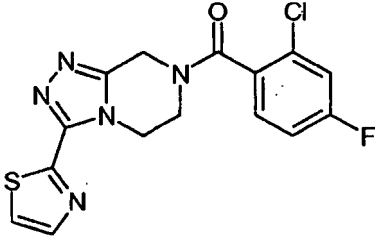
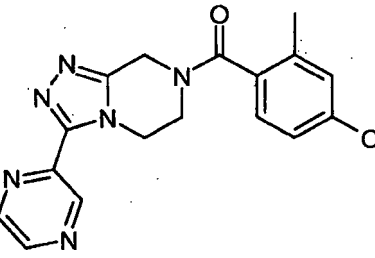
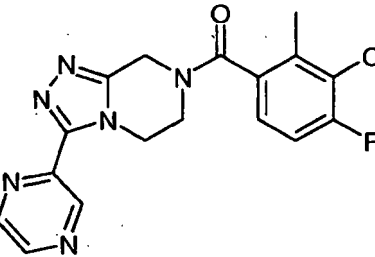
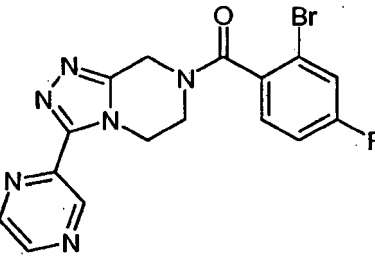
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura química y nombre del producto (y etapa(s) de purificación y/o trituración con disolvente o elaboración usadas)	Material(es) de partida de hidrazida o acil piperazinona; y posible(s) fuente(s)	[M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
E136	 <p>7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice/ MDAP)</p>	2-metil-1,3-tiazol-4-carbohidrazida disponible, por ejemplo, de Fluorochem, Apollo o Bepfarm; véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 2 para la acil piperazinona	377,84	0,77-0,80
E137	 <p>7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-[2-(metiloxi)etil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina gel de sílice/ MDAP/ trituración con hexano)</p>	3-(metiloxi)propanohidrazida disponible de Fluorochem o ABCR; Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 1 para la acil piperazinona	389	0,76
E138	 <p>2-(7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)fenol (MDAP)</p>	2-hidroxibenzohidrazida disponible, por ejemplo, de Sigma-Aldrich o Maybridge; véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 1 para la acil piperazinona	422,88	0,79-0,90
E139	 <p>7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice/ después trituración con hexano)</p>	ciclopentano carbohidrazida disponible, por ejemplo, de Matrix o Bepfarm; Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 1 para la acil piperazinona	399	0,89

(continuación)

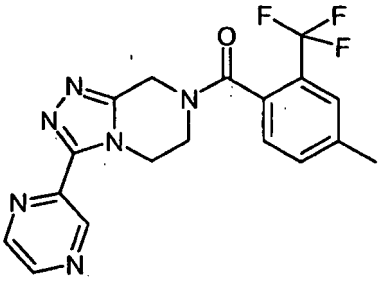
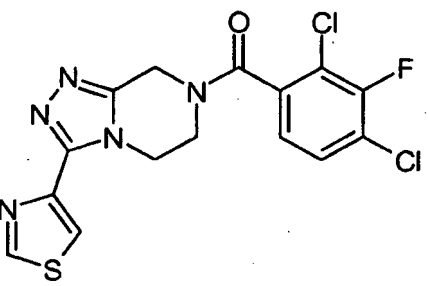
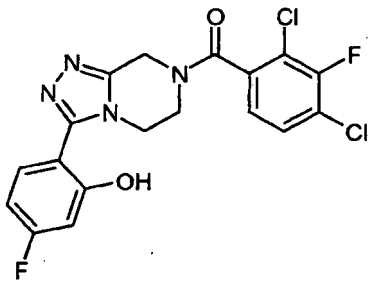
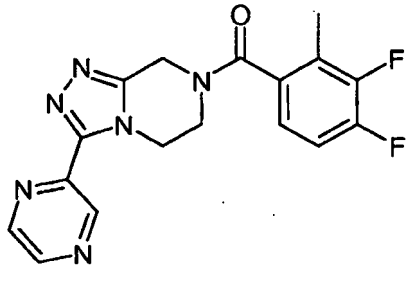
Ejemplo n.º	Estructura química y nombre del producto (y etapa(s) de purificación y/o trituración con disolvente o elaboración usadas)	Material(es) de partida de hidrazida o acil piperazinona; y posible(s) fuente(s)	[M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
E140	 <p>7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (MDAP)</p>	Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 46 para la hidrazida; Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 2 para la acil piperazinona	360,91	0,64-0,68
E141	 <p>7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(5-cloro-2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice)</p>	Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 49 para la hidrazida; Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 2 para la acil piperazinona	393 395  397	0,85
E142	 <p>7-[[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice/SCX/ después MDAP/ después trituración con dietil éter)</p>	2-pirazinacarbhidrazida disponible, por ejemplo, de TimTec, J&W Pharmlab o AKos Consulting; Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 52 para la acil piperazinona	409	0,84
E143	 <p>7-[(2,4-dimetilfenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (Silica gel/ MDAP después trituración con dietil éter)</p>	2-pirazinacarbhidrazida disponible, por ejemplo, de TimTec, J&W Pharmlab o AKos Consulting; Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 54 para la acil piperazinona	335	0,75

(continuación)

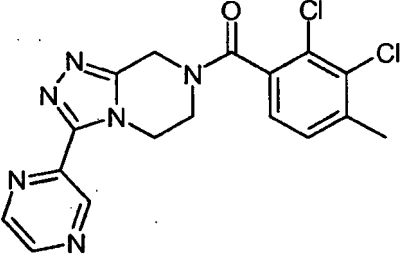
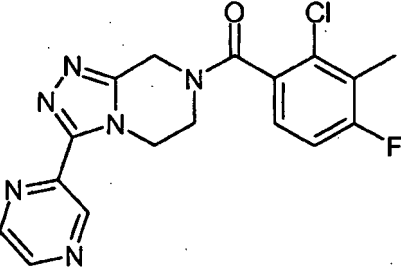
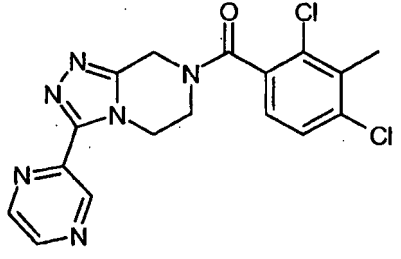
Ejemplo n.º	Estructura química y nombre del producto (y etapa(s) de purificación y/o trituración con disolvente o elaboración usadas)	Material(es) de partida de hidrazida o acil piperazinona; y posible(s) fuente(s)	[M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
E144	 <p>7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(1,3-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (MDAP)</p>	Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 51 para la hidrazida; Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 2 para la acil piperazinona	363,84	0,76-0,79
E145	 <p>7-[(4-cloro-2-metilfenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice/ después MDAP/ después trituración con dietil éter)</p>	2-pirazinacarbohidrazida disponible, por ejemplo, de TimTec, J&W Pharmlab o AKos Consulting; Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 56 para la acil piperazinona	355	0,79
E146	 <p>7-[(3-cloro-4-fluoro-2-metilfenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice/ después MDAP/ después trituración con dietil éter)</p>	2-pirazinacarbohidrazida disponible, por ejemplo, de TimTec, J&W Pharmlab o AKos. Consulting; Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 59 para la acil piperazinona	373	0,80
E147	 <p>7-[(2-bromo-4-fluorofenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice/ después MDAP/ después trituración con dietil éter)</p>	2-pirazinacarbohidrazida disponible, por ejemplo, de TimTec, J&W Pharmlab o AKos Consulting; Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 61 para la acil piperazinona	403	0,72



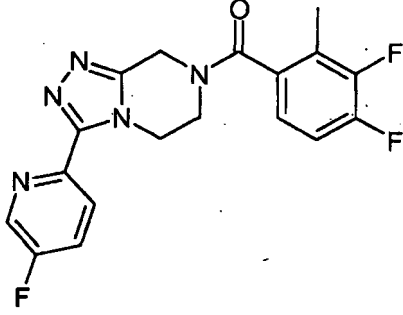
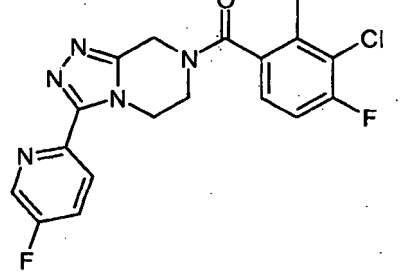
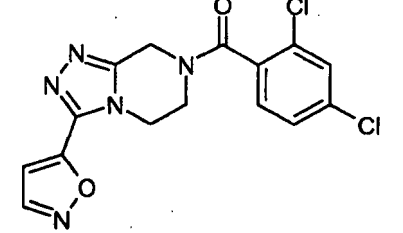
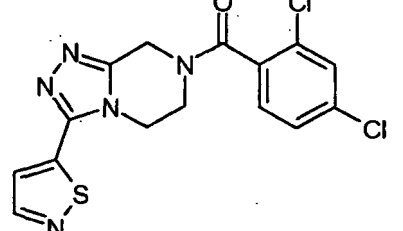
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura química y nombre del producto (y etapa(s) de purificación y/o trituración con disolvente o elaboración usadas)	Material(es) de partida de hidrazida o acil piperazinona; y posible(s) fuente(s)	[M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
E148	 <p>7-[[4-metil-2-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (MDAP)</p>	2-pirazinacarbhidrazida disponible, por ejemplo, de TimTec, J&W Pharmlab o AKos Consulting; Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 63 para la acil piperazinona	388,96	0,78-0,81
E149	 <p>7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(1,3-tiazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (MDAP)</p>	Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 65 para la hidrazida; Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 37 para la acil piperazinona	397,82	0,82-0,84
E150	 <p>2-{7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il}-5-fluorofenol (MDAP)</p>	Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 66 para la hidrazida; Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 37 para la acil piperazinona	424,9	0,92-0,93
E151		2-pirazinacarbhidrazida disponible, por ejemplo, de TimTec, J&W Pharmlab o AKos Consulting; véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 69 para la acil piperazinona	357	0,75

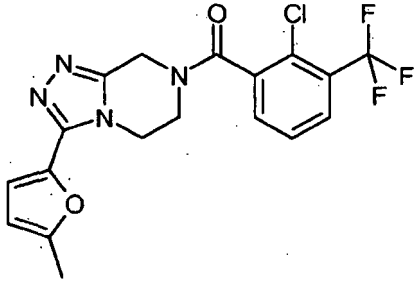
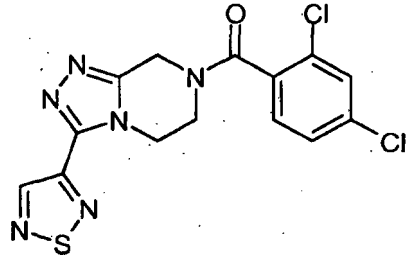
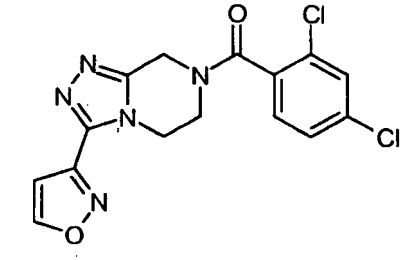
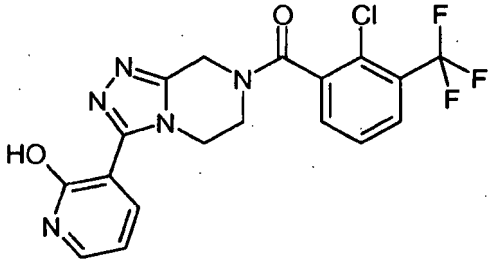
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura química y nombre del producto (y etapa(s) de purificación y/o trituración con disolvente o elaboración usadas)	Material(es) de partida de hidrazida o acil piperazinona; y posible(s) fuente(s)	[M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
	7-[(3,4-difluoro-2-metilfenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice después MDAP después trituración con dietil éter)			
E152	 <p>7-[(2,3-dicloro-4-metilfenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E161) (gel de sílice después MDAP después trituración con dietil éter)</p>	2-pirazinacarbohidrazida disponible, por ejemplo, de TimTec, J&W Pharmlab o AKos Consulting; Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 72 para la acil piperazinona	389	0:85
E153	 <p>7-[(2-cloro-4-fluoro-3-metilfenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice después MDAP después trituración con dietil éter)</p>	2-pirazinacarbohidrazida disponible, por ejemplo, de TimTec, J&W Pharmlab o AKos Consulting; Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 75 para la acil piperazinona	373	0,78
E154	 <p>7-[(2,4-dicloro-3-metilfenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice después MDAP después trituración con dietil éter)</p>	2-pirazinacarbohidrazida disponible, por ejemplo, de TimTec, J&W Pharmlab o AKos Consulting; véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 77 para la acil piperazinona	389	0,86

(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura química y nombre del producto (y etapa(s) de purificación y/o trituración con disolvente o elaboración usadas)	Material(es) de partida de hidrazida o acil piperazinona; y posible(s) fuente(s)	[M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
E155	 <p>7-[(3,4-difluoro-2-metilfenil)carbonil]-3-(5-fluoro-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice/ después MDAP/ después trituración con dietil éter)</p>	Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 24 para la hidrazida; Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 69 para la acil piperazinona	374	0,88
E156	 <p>7-[(3-cloro-4-fluoro-2-metilfenil)carbonil]-3-(5-fluoro-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E167) (gel de sílice/ después MDAP/ después trituración con dietil éter)</p>	Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 24 para la hidrazida; Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 59 para la acil piperazinona	389,9	0-93
E157	 <p>7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-3-(5-isoxazolil)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice/ después gel de sílice en fase invertida)</p>	Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 82 para la hidrazida; Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 6 para la acil piperazinona	363,9	0,80
E158		Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 84 para la hidrazida; Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 6 para la acil piperazinona	380,09	0,84-0,85

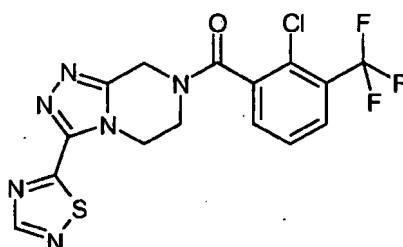
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura química y nombre del producto (y etapa(s) de purificación y/o trituración con disolvente o elaboración usadas)	Material(es) de partida de hidrazida o acil piperazinona; y posible(s) fuente(s)	[M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
	7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-3-(5-isotiazolil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice/ gel de sílice en fase invertida)			
E159	 <p>7-[(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(5-metil-2-furanil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (gel de sílice/ después MDAP/ después trituración con dietil éter)</p>	Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 85 para la hidrazida; Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 1 para la acil piperazinona	411	0,92
E160	 <p>7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-3-(1,2,5-tiadiazol-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (MDAP)</p>	Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 87 para la hidrazida; Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 6 para la acil piperazinona	380,9	0,87-0,88
E161	 <p>7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-3-(3-isoxazolil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (MDAP)</p>	Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 89 para la hidrazida; Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 6 para la acil piperazinona	363,9	0,84-0,88
E163		Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 92 para la hidrazida; Véase por ejemplo, el Compuesto intermedio 1 para la acil piperazinona	423,9	0,75

(continuación)

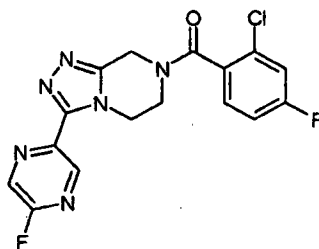
Ejemplo n.º	Estructura química y nombre del producto (y etapa(s) de purificación y/o trituración con disolvente o elaboración usadas)	Material(es) de partida de hidrazida o acil piperazinona; y posible(s) fuente(s)	[M+H] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
	3-(7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-2-piridinol  (MDAP después trituración con dietil éter)			
Nota: Esta memoria descriptiva no incluye el Ejemplo 162.				

**Ejemplo 164**  
**7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E164)**



5 A una solución de 4-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-piperazinona (**11**) (0,307 g, 1 mmol) en diclorometano seco (DCM) (3 ml) se añadió tetrafluoroborato de trietiloxonio (0,209 g, 1,100 mmol). A continuación la solución se agitó a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón durante 30 minutos. 1,2,4-Tiadiazol-5-carbohidrazida (**188**) (0,144 g, 1,000 mmol) se añadió a continuación, y la solución se agitó adicionalmente durante 1 hora, antes de concentrar el disolvente y de que se añadiera BuOH (3,00 ml). La solución se agitó después bajo atmósfera de argón y temperatura de reflujo durante 3 horas más. A continuación la solución se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de evaporar el disolvente al vacío. El residuo restante se purificó a continuación mediante cromatografía ultrarrápida (cartucho Isolera 50 g con cierre a presión) con un gradiente de MeOH 0-10 % en DCM. La TLC confirmó la localización del producto y el disolvente de la combinación de fracciones se evaporó al vacío. El residuo restante se purificó adicionalmente mediante HPLC automatizada dirigida a masas. El disolvente se evaporó una vez más al vacío y el sólido restante se trituró con éter y se secó en un horno de vacío para dar el producto en 54 mg.  
 10 CLEM: m/z = 414 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención = 0,90 minutos (2 minutos). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 8,81 (1 H, s), 7,84 (1H, m), 7,54 (2H, m), 4,84 (1H, d), 4,79 (1 H, m), 4,74 (1H, d), 4,69 (1H, m), 4,54 (1H, dt), 4,24 (2H, ddd).

**Ejemplo 165**  
 20 **7-[[2-cloro-4-fluorofenil]carbonil]-3-(5-fluoro-2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E165)**

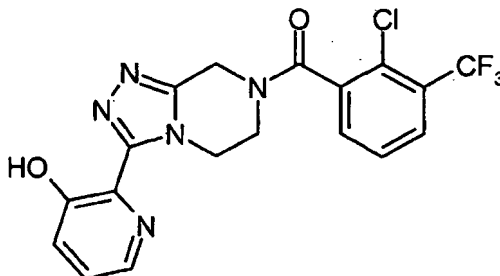


7-[[2-cloro-4-fluorofenil]carbonil]-3-(5-cloro-2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E141) (393 mg, 1 mmol) y fluoruro de plata(I) (381 mg, 3,00 mmol) se calentaron a 80 °C durante 24 h en acetonitrilo (5 ml). Se filtraron los sólidos, se lavaron con acetonitrilo (30 ml) y el filtrado se concentró para dar un sólido bruto. El sólido bruto se purificó mediante MDAP para dar como resultado el producto en 24 mg.  
 25 CL/EM = 377 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención = 0,79 minutos (procedimiento de 2 minutos).

**Ejemplo**

166

2-(7-{[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-3-piridinol (E166)



5

Se añadió tetrafluoroborato de trietiloxonio (204 mg, 1,076 mmol) a una solución de la 4-{[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil}-2-piperazinona (**11**) (300 mg, 0,978 mmol) en diclorometano (DCM) (6 ml) y la reacción se agitó durante 1 h. A esto se añadió la 3-hidroxi-2-piridinacarbohidrazida (**199**) (180 mg, 1,174 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h. El disolvente se evaporó y se añadió 1-butanol (6,00 ml). La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 3 h. Tras enfriar, el disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre agua / EtOAc. La capa orgánica se hizo pasar por un cartucho de separación de fases y el disolvente se evaporó para dar como resultado un aceite de color ámbar. Esto se purificó mediante MDAP para dar como resultado un sólido incoloro de material deseado en 90 mg.

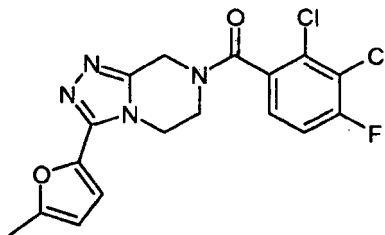
10

CLEM: m/z 423,9 [M+H] @ 0,89 min (ciclo de 2 min).

**Ejemplo**

167

7-[(2,3-Dicloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(5-metil-2-furanil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E167)



20

Se añadió tetrafluoroborato de trietiloxonio (197 mg, 1,039 mmol) a una solución de 4-[(2,3-dicloro-4-fluorofenil)carbonil]-2-piperazinona (**133**) (275 mg, 0,945 mmol) en diclorometano (DCM) (6 ml) y la reacción se agitó durante 1 h. A esto se añadió la 5-metil-2-furancarbohidrazida (**188**) (159 mg, 1,134 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h. El disolvente se evaporó y se añadió 1-butanol (6,00 ml). La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 3 h. CLEM: Se observó el pico del producto. Tras enfriar, el disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre agua / EtOAc. La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se evaporó para dar como resultado un aceite de color marrón. Esto se purificó mediante MDAP para dar como resultado un sólido incoloro de material deseado en 38 mg.

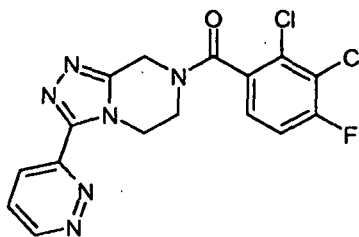
25

CLEM: m/z 394,9 [M+H] @ 0,96 min (ciclo de 2 min).

**Ejemplo**

168

7-[(2,3-Dicloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(3-piridazmil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E168)



30

4-[(2,3-Dicloro-4-fluorofenil)carbonil]-2-piperazinona (**133**) (.23 g, 0,790 mmol) se disolvió en diclorometano (DCM) (1,975 ml) y se añadió tetrafluoroborato de trietiloxonio (0,180 g, 0,948 mmol). La solución se dejó en agitación bajo atmósfera de argón durante 40 minutos. Se formó una solución transparente. Se añadió 3-piridazinacarbohidrazida (**122**) (0,131 g, 0,948 mmol) y la solución se agitó bajo atmósfera de argón durante 40 minutos más. El disolvente se eliminó a presión reducida y después se añadió 1-butanol (1,975 ml) y la solución se dejó a temperatura de reflujo bajo atmósfera de argón a 120°C durante 3 horas. La reacción se siguió mediante CLEM. El disolvente se eliminó a presión

35

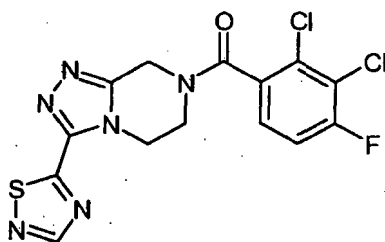
reducida. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, cartucho de 50 g) con un gradiente de MeOH 0-10 % en DCM. El disolvente se eliminó a presión reducida y el material aislado se purificó adicionalmente con MDAP. Las columnas se combinaron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El material se trituró con éter para dar como resultado el material deseado en 27 mg.

5 CLEM: (M+H)<sup>+</sup>= 393, tiempo de retención = 0,77 minutos (ciclo de 2 minutos).

#### Ejemplo

169

7-[(2,3-dicloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E169)



10 4-[(2,3-Dicloro-4-fluorofenil)carbonil]-2-piperazinona (**I33**) (0,25 g, 0,859 mmol) se disolvió en diclorometano (DCM) (2,147 ml) y se agitó bajo atmósfera de argón. Se añadió tetrafluoroborato de trietiloxonio (0,196 g, 1,031 mmol) y la solución se dejó en agitación durante 40 minutos. Se añadió una solución transparente. Se añadió 1,2,4-tiadiazol-5-carbohidrazida (**I88**) (0,149 g, 1,031 mmol) y la solución se dejó en agitación bajo atmósfera de argón durante 60 minutos y después el disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió 1-butanol (2,147 ml) y la solución se dejó a temperatura de reflujo durante 120 °C bajo atmósfera de argón durante 5 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar como resultado un sólido bruto de color naranja claro de 0,56 g. TLC (DCM/MeOH 90:10): mostró que quedaba amida, pero que se había formado algo de producto. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, cartucho de 50 g) con un gradiente de MeOH 0-10 % en DCM. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar como resultado el producto deseado, pero que aún contenía algunas impurezas. El material aislado se purificó después por MDAP y el disolvente se eliminó a presión reducida y se transfirió a un vial. El material se trituró con éter para dar como resultado el producto deseado en 5,7 mg.

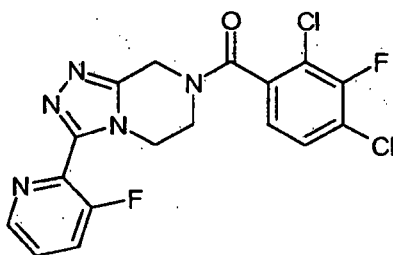
15

20 CLEM: (M+H)<sup>+</sup>= 399, tiempo de retención = 0,88 minutos (ciclo de 2 minutos).

#### Ejemplo

170

25 7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(3-fluoro-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E170)



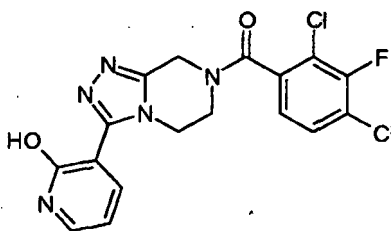
30 4-[(2,4-Dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-2-piperazinona (**I33**)(0,3 g, 1,031 mmol) se disolvió en diclorometano (DCM) (2,58 ml). Se añadió tetrafluoroborato de trietiloxonio (0,235 g, 1,237 mmol) y la solución se dejó en agitación, bajo atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Se añadió 3-fluoro-2-piridinacarbohidrazida (**I33**) (0,192 g, 1,237 mmol) y la solución se dejó en agitación durante 40 minutos más. El disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió 1-butanol (2,58 ml). La mezcla de reacción se dejó a temperatura de reflujo a 120°C, bajo atmósfera de nitrógeno durante 3,5 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar como resultado el producto bruto en 0,887 g. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage Isolera 4, cartucho de 50 g) con un gradiente de MeOH 0-10 % en DCM. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar como resultado 0,254 g del compuesto deseado. El material aislado se purificó con MDAP para dar como resultado el producto purificado en 0,110 g.

35 CLEM: (M+H)<sup>+</sup>= 410, tiempo de retención = 0,87 minutos (ciclo de 2 minutos).

#### Ejemplo

171

3-{7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il}-2-piridinol (E171)

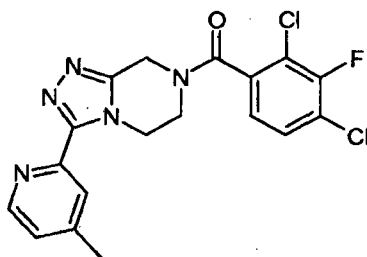


Se añadió tetrafluoroborato de trietiloxonio (215 mg, 1,134 mmol) bajo atmósfera de argón a una solución de 4-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonyl]-2-piperazinona (**133**) (300 mg, 1,031 mmol) en diclorometano (DCM) (2,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h 15 min - después de 55 min, la mezcla se volvió transparente. Se añadió 2-hidroxi-3-piridinacarbhidrazida (**199**) (189 mg, 1,237 mmol) a la solución y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en terc-butanol (2,500 ml). La mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 3 h y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó tres veces con agua y dos veces con salmuera. La capa orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El producto gelificó en DMSO/MeCN 1:1. El gel se lavó con Et<sub>2</sub>O y el filtrado se evaporó. El producto bruto se purificó mediante MDAP. El producto obtenido se secó durante la noche para dar como resultado el producto deseado en 6,55 mg en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z 407,8 [M+H] @ 0,72 min (ciclo de 2 min).

**Ejemplo**

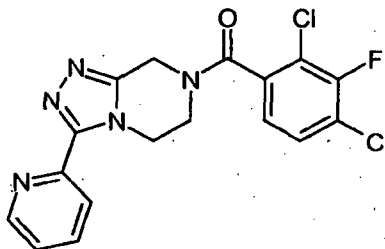
172

7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonyl]-3-(4-metil-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E172)



Se añadió tetrafluoroborato de trietiloxonio (314 mg, 1,654 mmol) bajo atmósfera de argón a una solución de 4-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonyl]-2-piperazinona (**133**) (481 mg, 1,654 mmol) en diclorometano (DCM) (4 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 min (hasta que la mezcla se volvió transparente). Se añadió 4-metil-2-piridinacarbhidrazida (**122**) (300 mg, 1,985 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó y se añadió 1-butanol (4,00 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante 1 h 20 min - después de 40 min, la mezcla de reacción se volvió completamente transparente. La reacción se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y después se extrajo con agua (2 x 25 ml), con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (25 ml) y con salmuera (25 ml). La capa orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante MDAP. El aceite resultante se trituró en hexano (10 ml) y éter (10 ml) y se secó a 60 °C al vacío durante 5 días para dar como resultado el producto deseado en 189,9 mg en forma de un polvo de color blanco. CLEM m/z 406,14 [M+H] @ 0,94 min (ciclo de 2 min).

**Ejemplo 173** 7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonyl]-3-(2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E173)



A una suspensión de 4-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonyl]-2-piperazinona (**137**) (0,5 g, 1,718 mmol) en diclorometano anhidro (DCM) (4,29 ml) se añadió tetrafluoroborato de trietiloxonio (0,359 g, 1,889 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante la noche. La suspensión se convirtió en una solución y se añadió 2-picolinil hidrazida (0,259 g, 1,889 mmol, comercialmente disponible de, por ejemplo, TimTec, Ryan Scientific o AKos Consulting). La CLEM después de 1 h mostró que era principalmente el compuesto intermedio deseado. El disolvente se evaporó en el embudo buchi y el residuo se capturó en 1-butanol (4,29 ml) y se calentó a temperatura de reflujo (130 °C). La CLEM después de aproximadamente 3 horas mostró la conversión completa en el

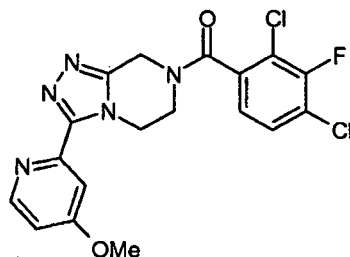


producto deseado. Se concentró en el embudo buchi y el material en bruto (aproximadamente 1 g) se purificaron por cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, cartucho de 100 g con cierre a presión) con un gradiente de MeOH 0 a 10 % en DCM. El material aislado (0,44 g) se purificó con MDAP para dar como resultado el producto deseado en 294 mg como un sólido de color blanco. CL/EM: (M+H)+= 392, tiempo de retención = 0,89 minutos (ciclo de 2 minutos)

## 5 Ejemplo

174

7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-[4-(metiloxi)-2-piridinil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E174)

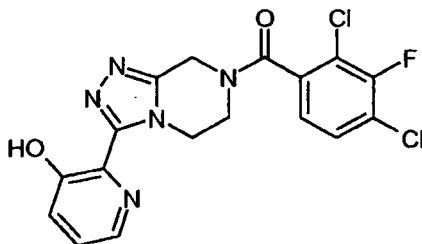


10 A una suspensión de 4-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-2-piperazinona (**133**) (0,25 g, 0,859 mmol) en diclorometano anhidro (DCM) (2,147 ml) se añadió tetrafluoroborato de trietiloxonio (0,179 g, 0,945 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante la noche. La suspensión de color blanco se convirtió en una disolución y se añadió 4-(metiloxi)-2-piridinacarbhidrazida (0,158 g, 0,945 mmol, comercialmente disponible de, por ejemplo, Matrix Scientific, Anichem o 3B Scientific) de una vez. Era una suspensión al principio, pero rápidamente se convirtió en una disolución de color amarillo. Después de 1/2 hora se volvió a formar un precipitado. La CLEM mostró que el producto principal era el compuesto intermedio y que quedaba muy poca amida de partida sin reaccionar. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se capturó en 1-butanol (2,147 ml) y se calentó a temperatura de reflujo durante 3 horas. La CLEM mostró la conversión completa en el producto deseado. Se concentró al vacío y el material en bruto (490 mg) se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, cartucho de 100 g con cierre a presión) con un gradiente de MeOH 0 a 10 % en DCM y después con MDAP. Aparentemente, el material aislado contenía algo de ácido fórmico. Se aplicó a continuación a una columna de SCX de 5 g, se lavó con MeOH y se eluyó con NH<sub>3</sub> (2 M en MeOH) para aislar el producto deseado en 160 mg en forma de un sólido de color blanco. CL/EM: (M+H)+= 422, tiempo de retención = 0,92 minutos (ciclo de 2 minutos).

## Ejemplo

175

2-{7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il}-3-piridinol (E175)

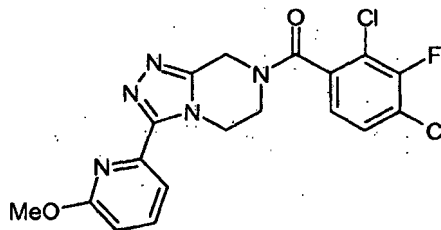


25 Se añadió tetrafluoroborato de trietiloxonio (341 mg, 1,795 mmol) bajo atmósfera de argón a una solución de 4-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-2-piperazinona (**133**) (475 mg, 1,632 mmol) en diclorometano seco (DCM) (4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora 15 min - la solución quedó trasparente. Se añadió 3-hidroxi-2-piridinacarbhidrazida (**199**) (300 mg, 1,958 mmol) bajo atmósfera de argón. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo restante se disolvió en 1-butanol (4,00 ml). La mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 1 día. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo restante se disolvió en acetato de etilo (75 ml), se extrajo con agua (3 x 10 ml) y después con salmuera (2 x 10 ml). La capa orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante MDAP. El sólido resultante se trituró en dietil éter (15 ml) y se secó a 50 °C al vacío durante 3 días para dar como resultado el producto deseado en 9,0 mg en forma de un polvo de color rosado. CLEM m/z 408,18 [M+H] @ 1,03 min (ciclo de 2 min).

**Ejemplo**

176

7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-[6-(metiloxi)-2-piridinil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E176)

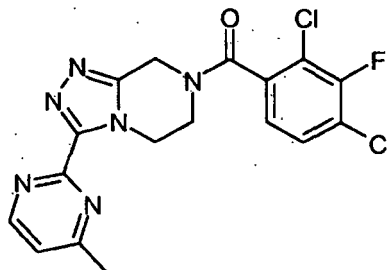


- 5 4-[(2,4-Dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-2-piperazinona (**I33**) (0,25 g, 0,859 mmol) se disolvió en diclorometano (DCM) (2,147 ml) y se añadió tetrafluoroborato de trietiloxonio (0,196 g, 1,031 mmol). La solución se dejó en agitación bajo atmósfera de argón durante 18 horas. 6-(Metiloxi)-2-piridinacarbohidrazida (**I99**) (0,172 g, 1,031 mmol) y la solución se dejó en agitación durante 60 minutos más bajo atmósfera de argón. El diclorometano se eliminó a presión reducida y se añadió 1-butanol (2,147 ml) y la mezcla de reacción se dejó a temperatura de reflujo durante 3 horas. La CLEM
- 10 mostró que el producto se había formado, por lo que el disolvente se eliminó a presión reducida y el material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage Isolera 4, cartucho de 25 g) con un gradiente de metanol 0-10 % en DCM. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar como resultado 0,285 g de material que se purificó adicionalmente con MDAP. El disolvente se eliminó para dar como resultado el producto deseado purificado en 0,108 g.
- 15 CLEM: (M+H+)= 421, tiempo de retención = 0,98 minutos (ciclo de 2 minutos).

**Ejemplo**

177

7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(4-metil-2-pirimidinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E177)

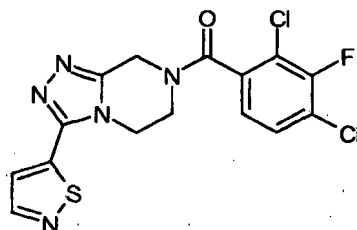


- 20 4-[(2,4-Dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-2-piperazinona (**I33**) (0,250 g, 0,859 mmol) se disolvió en diclorometano (DCM) (2,147 ml) y se añadió tetrafluoroborato de trietiloxonio (0,196 g, 1,031 mmol). A continuación la solución se dejó en agitación a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 18 horas. 4-Metil-2-pirimidina carboximidohidrazida (**I99**) (0,156 g, 1,031 mmol) se disolvió en 1-butanol (2,147 ml) y esto se añadió a la mezcla de reacción, que se dejó en agitación bajo atmósfera de argón durante 60 minutos más. El diclorometano se eliminó a presión reducida y la mezcla
- 25 de reacción se dejó a temperatura de reflujo durante 4 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar como resultado el producto bruto en 0,690 g. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage Isolera 4, cartucho de 50 g) con un gradiente de metanol 0-10 % en DCM. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar como resultado 0,223 g de material que se purificó adicionalmente con MDAP. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar como resultado el 0,090 g del material en bruto que se disolvió en metanol y se cargó en una
- 30 columna de SCX de 5 g. La columna se lavó con metanol y el compuesto deseado se eliminó por elución con amoníaco 2 M en metanol. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar como resultado el producto purificado en 0,075 g. CLEM: (M+H+)= 406, tiempo de retención = 0,86 minutos (ciclo de 2 minutos).

**Ejemplo**

178

7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(5-isotiazolil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E178)

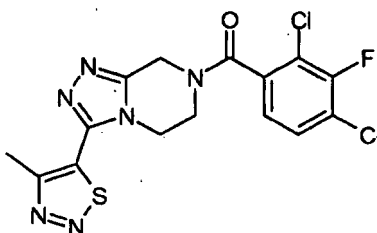


35

Una solución de 4-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-2-piperazinona (**I33**) (244 mg, 0,839 mmol) en diclorometano

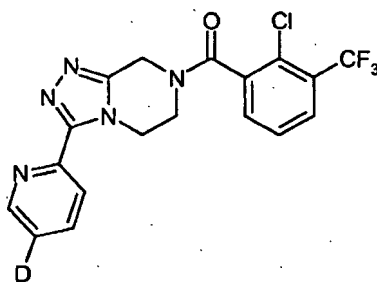
seco (DCM) (2098  $\mu$ l) se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. Se añadió tetrafluoroborato de trietiloxonio (175 mg, 0,923 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 3/4 de hora. Transcurrido este tiempo, se añadió 5-isotiazolcarbohidrazida (**188**) (153 mg, 1,069 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas (todo el fin de semana). Se añadió 1-butanol (2098  $\mu$ l) y la mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 2 horas. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se repartió entre DCM (aprox 40 ml) y NaHCO<sub>3</sub> (solución acuosa saturada, aprox. 20 ml). Las fases orgánicas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un sólido de color amarillo pálido. El sólido se purificó usando MDAP para dar un sólido de color blanco.  
CLEM m/z 397,93 [M+H] @ 0,83 min (ciclo de 2 min).

10 **Ejemplo** **179**  
**7-[(2,4-Dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(4-metil-2,3-tiadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E179)**



15 Se añadió tetrafluoroborato de trietiloxonio (330 mg, 1,738 mmol) a una solución de 4-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-2-piperazinona (**133**) (460 mg, 1,580 mmol) en diclorometano seco (DCM) (3,9 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min - la mezcla se volvió transparente. Se añadió 4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carbohidrazida (300 mg, 1,896 mmol, comercialmente disponible) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente 2 h 10 min. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en 1-butanol (3,90 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante 17 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y se lavó con agua (2 x 25 ml), disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (25 ml) y salmuera (2 x 25 ml). La capa orgánica resultante se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante MDAP (procedimiento básico). El residuo resultante se trituró con éter (5 x 2 ml) y después se secó al vacío a 50°C para dar como resultado el producto deseado en 117,4 mg en forma de un polvo de color crema.  
25 CLEM m/z 412,7 [M+H] @ 0,92 min (ciclo de 2 min).

**Ejemplo** **180**  
**7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-([5-<sup>2</sup>H]-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E180)**

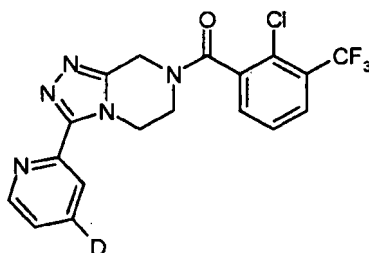


30 A una suspensión de 4-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-piperazinona (11)(0,3 g, 0,978 mmol) en diclorometano anhidro (DCM) (2,446 ml) se añadió tetrafluoroborato de trietiloxonio (0,204 g, 1,076 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 1 hora antes de añadir 2-piridinacarbohidrazida-d1 (1103) (0,149 g, 1,076 mmol), que contenía un 4,8 % del isótopo <sup>1</sup>H en lugar de deuterio, de una vez. La suspensión se agitó durante 1/2 hora y la CLEM mostró que la mayoría del producto era el compuesto intermedio deseado. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se capturó en 1-butanol (2,446 ml) y se calentó a temperatura de reflujo durante 3 horas. La CLEM mostró la conversión completa en el producto deseado. Se concentró al vacío y el material en bruto (700 mg) se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, cartucho de 50 g con cierre a presión) con un gradiente de MeOH 0 a 10 % en DCM y después con MDAP. El material asilado se aplicó a continuación a una columna de SCX de 5 g, se lavó con MeOH y se eluyó con NH<sub>3</sub> (2 M en MeOH) para aislar la base libre del producto deseado en 165 mg en forma de un sólido de color blanco.  
40 CLEM m/z 408,7 [M+H] @ 0,91 min (ciclo de 2 min).

**Ejemplo**

181

7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-[[4-<sup>2</sup>H]-piridin-2-il]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E181)

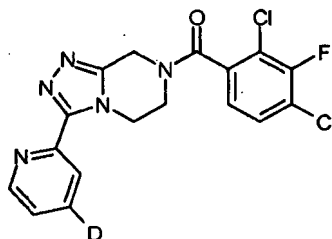


- 5 A una suspensión de 4-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-2-piperazinona (I1)(0,3 g, 0,978 mmol) en diclorometano anhidro (DCM) (2,446 ml) se añadió tetrafluoroborato de trietiloxonio (0,204 g, 1,076 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 1 hora antes de añadir 2-piridinacarbohidrazida-d1 (I115) (0,149 g, 1,076 mmol) en una porción. Después de 1/2 hora, la CLEM mostró que la mayoría del producto era el compuesto intermedio deseado. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se capturó en 1-butanol (2,446 ml) y se calentó a temperatura de reflujo durante 3 horas. La CLEM mostró la conversión completa en el producto deseado. Se concentró en el embudo buchi y el material en bruto (700 mg) se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, cartucho de 50 g con cierre a presión) con un gradiente de MeOH 0 a 10 % en DCM y después con MDAP. El material asilado se aplicó a continuación a una columna de SCX de 5 g, se lavó con MeOH y se eluyó con NH<sub>3</sub> (2 M en MeOH) para aislar la base libre del producto deseado en 150 mg en forma de un sólido de color blanco.
- 10
- 15 CL/EM: (M+H)<sup>+</sup> = 409, tiempo de retención = 0,91 minutos (ciclo de 2 minutos).

**Ejemplo**

182

7-[[2,4-Dicloro-3-fluorofenil]carbonil]-3-[[4-<sup>2</sup>H]-piridin-2-il]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E182)

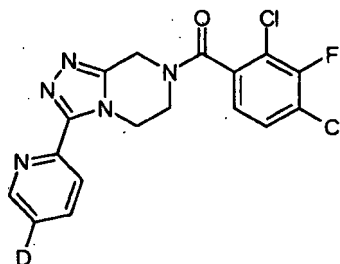


- 20 A una suspensión de 4-[[2,4-dicloro-3-fluorofenil]carbonil]-2-piperazinona (I33) (0,25 g, 0,859 mmol) en diclorometano anhidro (DCM) (2,147 ml) se añadió tetrafluoroborato de trietiloxonio (0,179 g, 0,945 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante la noche. La suspensión de color blanco se convirtió en una disolución y se añadió 2-piridinacarbohidrazida-d1 (I115) (0,131 g, 0,945 mmol) en una porción. Era una suspensión al principio, pero rápidamente se convirtió en una disolución de color amarillo. Después de 1/2 hora se volvió a formar un precipitado. La CLEM mostró que la mayoría del producto era el compuesto intermedio deseado. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se capturó en 1-butanol (2,147 ml) y se calentó a temperatura de reflujo durante 3 horas. La CLEM mostró la conversión completa en el producto deseado. Se concentró en el embudo buchi y el material en bruto (700 mg) se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, cartucho de 50 g con cierre a presión) con un gradiente de MeOH 0 a 10 % en DCM y después con MDAP. El material asilado se aplicó a continuación a una columna de SCX de 5 g, se lavó con MeOH y se eluyó con NH<sub>3</sub> (2 M en MeOH) para aislar la base libre del producto deseado en 139 mg en forma de un sólido de color blanco. CL/EM: (M+H)<sup>+</sup> = 393, tiempo de retención = 0,93 minutos (ciclo de 2 minutos).
- 25
- 30

**Ejemplo**

183

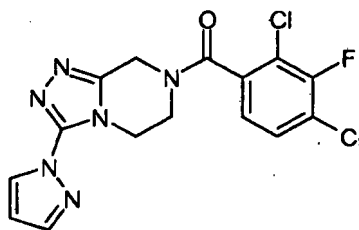
7-[[2,4-Dicloro-3-fluorofenil]carbonil]-3-[[5-<sup>2</sup>H]-piridin-2-il]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E183)



35

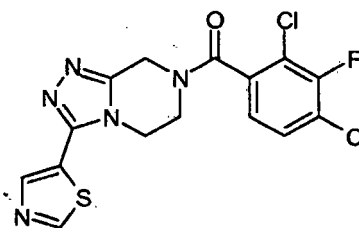
A una suspensión de 4-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-2-piperazinona (**I33**) (0,25 g, 0,859 mmol) en diclorometano anhidro (DCM) (2,147 ml) se añadió tetrafluoroborato de trietiloxonio (0,179 g, 0,945 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante la noche. La suspensión de color blanco se convirtió en una disolución y se añadió 2-piridinacarbohidrazida-d<sub>1</sub> (**I113**) (0,131 g, 0,945 mmol) en una porción. Era una suspensión al principio, pero rápidamente se convirtió en una disolución de color amarillo. Después de 1/2 hora se volvió a formar un precipitado. La CLEM mostró que la mayoría del producto era el compuesto intermedio deseado. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se capturó en 1-butanol (2,147 ml) y se calentó a temperatura de reflujo durante 3 horas. La CLEM mostró la conversión completa en el producto deseado. Se concentró en el embudo buchi y el material en bruto (700 mg) se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage SP4, cartucho de 50 g con cierre a presión) con un gradiente de MeOH 0 a 10 % en DCM y después con MDAP. El material asilado se aplicó a continuación a una columna de SCX de 5 g, se lavó con MeOH y se eluyó con NH<sub>3</sub> (2 M en MeOH) para aislar la base libre del compuesto deseado en forma de un sólido de color blanco pero siguió estando impuro y se purificó mediante MDAP dos veces más (ciclo convencional y ciclo prolongado). Se aplicó después a una columna de SCX de 5 g para aislar la base libre del producto deseado en 100 mg.

CL/EM: (M+H)<sup>+</sup> = 393, tiempo de retención = 0,89 minutos (ciclo de 2 minutos).

**Ejemplo****184****7-[(2,4-Dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(1*N*-pirazol-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina (E184)**

Una mezcla de 3-(1*H*-pirazol-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina (**I117**) (14,3 mg, 0,075 mmol) y trietilamina (0,016 ml, 0,113 mmol) se agitó en diclorometano (DCM) (1 ml) a 0 °C y se añadió cloruro de 2,4-dicloro-3-fluorobenzoilo (18,81 mg, 0,083 mmol) en DCM (0,5 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C. Después de 1 h, se añadió disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (1 ml) y acetato de etilo (30 ml) y el producto se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó. La cromatografía (SP4 acetato de etilo 50-100 % en isohexano) proporcionó un producto bruto que se hizo pasar por una columna de SCX (elución con NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH) para dar el producto deseado limpio en forma de una goma. Esta se trituró con éter/hexano para dar un sólido de color blanco en 22,4 mg.

CLEM MH<sup>+</sup> = 381/383 @ 0,87 min (ciclo de 2 min).

**Ejemplo****185****7-[(2,4-Dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(1,3-tiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina (E185)**

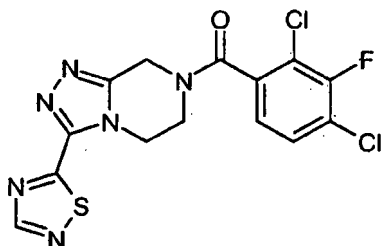
4-[(2,4-Dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-2-piperazinona (**I33**) (263 mg, 0,903 mmol) se suspendió en diclorometano (DCM) (2 ml) antes del tratamiento con tetrafluoroborato de trietiloxonio (189 mg, 0,994 mmol) y agitación durante 45 min a TA bajo atmósfera de argón antes de añadir la 1,3-tiazol-5-carbohidrazida (**I119**) (155 mg, 1,084 mmol) y se agitó durante 18 horas (durante la noche). El DCM se eliminó y el residuo se suspendió en 1-butanol (2,0 ml) y se calentó a 110 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió a ta, se diluyó con DCM (30 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml). Las capas acuosas se extrajeron con DCM (2 x 20 ml), se combinaron y la combinación se lavó con salmuera (20 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó para dar como resultado una goma de color amarillento del producto que se purificó mediante MDAP. Las fracciones deseadas se aislaron, y el disolvente se evaporó para dar como resultado una goma incolora que solidificó durante su trituración con Et<sub>2</sub>O para dar como resultado un sólido de color amarillo pálido del producto deseado en 100 mg.

CLEM m/z 397,99 [M+H]<sup>+</sup> @ 0,79 min (ciclo de 2 min).

**Ejemplo**

186

**7-[(2,4-Dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E186)**

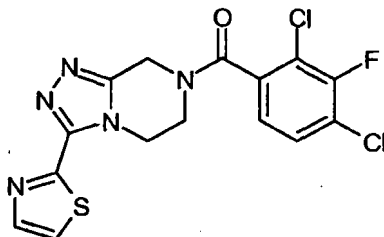


- 5 Una mezcla de 3-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (**I115**) (30 mg, 0,144 mmol) y trietilamina (0,030 ml, 0,216 mmol) en diclorometano (DCM) (2 ml) se agitó a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de 2,4-dicloro-3-fluorobenzoilo (36,0 mg, 0,158 mmol) en DCM (0,5 ml) y la agitación continuó a temperatura ambiente. Transcurridos 30 minutos, se añadieron 2 gotas de MeOH, seguido por una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 ml) y acetato de etilo (30 ml). El producto se extrajo en el acetato de etilo, que se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El producto se purificó mediante MDAP a pH alto para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco después de la evaporación de las fracciones.
- 10 CLEM: MH<sup>+</sup> = 398/400 @ 0,94 min (ciclo de 2 min).

**Ejemplo**

187

**7-[(2,4-Dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(1,3-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E187)**

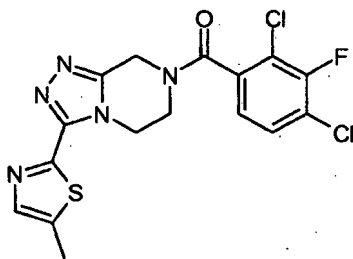


- 15 Se añadió tetrafluoroborato de trietiloxonio (144 mg, 0,756 mmol) a una solución de 4-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-2-piperazinona (**I33**) (200 mg, 0,687 mmol) en diclorometano seco (DCM) (1,7 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h - todo quedó disuelto. Se añadió 1,3-tiazol-2-carbohidrazida (**I55**) (118 mg, 0,824 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche.
- 20 El disolvente se evaporó a presión reducida y se añadió 1-butanol (1,700 ml) al residuo. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura de reflujo durante 9 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (125 ml) y se lavó con agua (2 x 25 ml), disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (25 ml) y salmuera (2 x 25 ml). La capa orgánica resultante se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante MDAP (procedimiento ácido). El residuo resultante se trituró con Et<sub>2</sub>O y se secó durante 3 días a 50°C al vacío para dar como resultado el producto deseado en 30,5 mg en forma de un sólido de color blanco.
- 25 CLEM m/z 397,7 [M+H] @ 0,95 min (ciclo de 2 min).

**Ejemplo**

188

**7-[(2,4-Dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E188)**



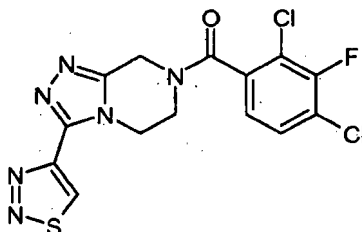
- 30 Una solución de 4-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-2-piperazinona (**I33**) (329 mg, 1,13 mmol) en diclorometano seco (DCM) (1413 µl) se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. Se añadió tetrafluoroborato de trietiloxonio (236 mg, 1,243 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Transcurrido este tiempo, se añadió 5-metil-1,3-tiazol-2-carbohidrazida (**I117**) (224 mg, 1,425 mmol) y la mezcla se agitó durante 60 horas más (durante el fin de semana). El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 1-butanol (1413 µl) y la
- 35

solución se calentó a 110°C durante 4 horas. La solución se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en DCM (aprox. 40 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (solución saturada acuosa, aproximadamente 20 ml), antes de secarse con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color amarillo. El aceite se sometió a cromatografía (SiO<sub>2</sub>, MeOH 0-10 % en DCM] después se purificó adicionalmente con MDAP (procedimiento del ácido fórmico) para dar un sólido de color blanco del producto deseado en 74 mg. CLEM m/z 411,98 [M+H] @ 0,98 min (ciclo de 2 min).

**Ejemplo**

189

**7-[(2,4-Dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(1,2,3-tiadiazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E189)**

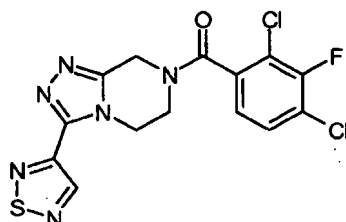


Se añadió tetrafluoroborato de trietiloxonio (363 mg, 1,908 mmol) a una suspensión de 4-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-2-piperazinona (**133**) (505 mg, 1,735 mmol) en diclorometano seco (DCM) (4,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min - hasta que todo quedó disuelto. Se añadió 1,2,3-tiadiazol-4-carbohidrazida (300 mg, 2,082 mmol, comercialmente disponible de, por ejemplo, Apollo) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El DCM se evaporó y el residuo se disolvió en 1-butanol (4,2 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 19 h. La mezcla se lavó con acetato de etilo y se lavó con agua (2 x 25 ml) y salmuera (2 x 25 ml). La capa orgánica resultante se secó con MgSO<sub>4</sub> y se secó a presión reducida. El producto en bruto se purificó cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH al 10 % en DCM). El residuo se trituroó con Et<sub>2</sub>O y a continuación se secó al vacío a 50°C durante 2 días. El sólido resultante se trituroó con *N*-hexano y se secó a 50°C al vacío durante 20 horas para dar como resultado el producto deseado en 4,71 mg, en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z 398,6 [M+H] @ 0,91 min (ciclo de 2 min).

**Ejemplo**

190

**7-[(2,4-Dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(1,2,5-tiadiazol-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E190)**

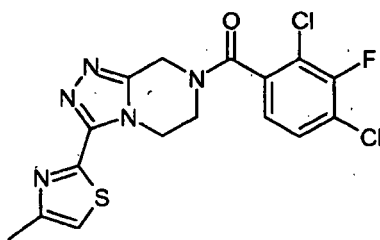


Se añadió tetrafluoroborato de trietiloxonio (144 mg, 0,756 mmol) bajo atmósfera de argón a una solución de 4-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-2-piperazinona (**133**) (200 mg, 0,687 mmol) en diclorometano seco (DCM) (1,7 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h - todo quedó disuelto. Se añadió 1,2,5-tiadiazol-3-carbohidrazida (**1119**) (119 mg, 0,824 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida y se añadió 1-butanol (1,700 ml) al residuo. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura de reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (125 ml) y se lavó con agua (2 x 25 ml), disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (25 ml) y salmuera (2 x 25 ml). La capa orgánica resultante se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante MDAP (procedimiento básico). El residuo resultante se trituroó con Et<sub>2</sub>O y se secó durante 3 días a 50°C al vacío. El sólido resultante se trituroó con *N*-hexano de nuevo y se secó a 50°C al vacío durante la noche para dar como resultado el producto deseado en 37,5 mg en forma de un polvo de color blanco. CLEM m/z: 398,6 [M+H] @ 0,96 min (ciclo de 2 min).

**Ejemplo**

191

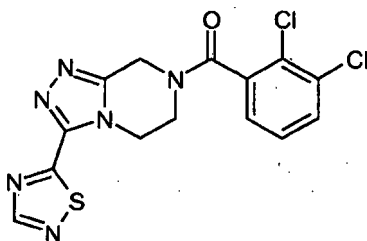
**7-[(2,4-Dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E191)**



Una mezcla de 4-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-2-piperazinona (137) (170 mg, 0,585 mmol) en diclorometano seco (DCM) (1,463 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. Se añadió tetrafluoroborato de trietiloxonio (122 mg, 0,644 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h y 1/2. Transcurrido este tiempo, se añadió 4-metil-1,3-tiazol-2-carbohidrazida (I111) (115 mg, 0,732 mmol) se añadió a lo anterior y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas más. La solución se concentró a presión reducida y a continuación se redisolvió en 1-butanol (1,463 ml) y la solución resultante se calentó a temperatura de reflujo durante 4 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM (aprox 50 ml) y se lavó con agua (2 x aproximadamente 20 ml). El combinado de fases orgánicas se secó con  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color amarillo. El residuo se purificó con MDAP y se secó al vacío durante 4 días para obtener el producto deseado en 42 mg.

CLEM Tr = 0,97 min (2 minutos, procedimiento del ácido),  $[M+H]^+$  412, 415.

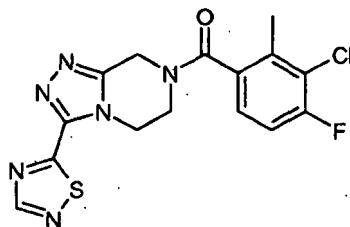
**Ejemplo 192 7-[(2,3-Diclorofenil)carbonil]-3-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E192)**



Una mezcla de 3-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (I115) (50 mg, 0,240 mmol) y trietilamina (0,050 ml, 0,360 mmol) en diclorometano (DCM) (1,5 ml) se trató con cloruro de 2,3-diclorobenzilo (55,3 mg, 0,264 mmol, comercialmente disponible) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de 1 h, se añadieron 2 gotas de metanol y a continuación se añadieron una solución de  $NaHCO_3$  (5 ml) y acetato de etilo (30 ml) y el producto se extrajo en el acetato de etilo, que se secó ( $Na_2SO_4$ ) y se concentró. La purificación mediante MDAP a pH alto proporcionó el material deseado en forma de un sólido de color blanco en 76 mg.

CLEM m/z: 380,6  $[M+H]^+$  @ 0,89 min (ciclo de 2 min).

**Ejemplo 193 7-[(3-cloro-4-fluoro-2-metilfenil)carbonil]-3-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E193)**



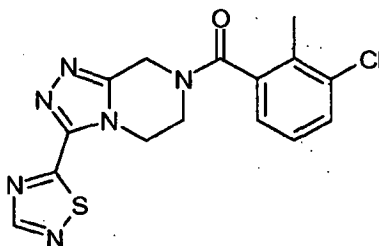
Una mezcla de 3-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (I115) (50 mg, 0,240 mmol) y trietilamina (0,050 ml, 0,360 mmol) en DCM (1,5 ml) se trató con cloruro de 3-cloro-4-fluoro-2-metilbenzilo (I55) (54,7 mg, 0,264 mmol) en DCM (0,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de 1 h, se añadieron 2 gotas de metanol y a continuación se añadieron una solución de  $NaHCO_3$  (5 ml) y acetato de etilo (30 ml). El producto se extrajo en el acetato de etilo, que se secó ( $Na_2SO_4$ ) y se concentró. La purificación mediante MDAP a pH alto proporcionó el material deseado en forma de un sólido de color blanco en 44 mg. La CL-EM observa el  $MH^+$  = 379/381 @ 0,92 min (ciclo de 2 min).

Nota: Esta memoria descriptiva no incluye el Ejemplo 194.



**Ejemplo**

195

**7-[(3-cloro-2-metilfenil)carbonil]-3-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E195)**

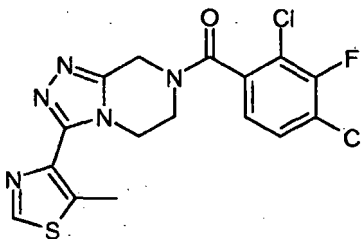
Una mezcla de 3-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (**I115**) (50 mg, 0,240 mmol) y trietilamina (0,050 ml, 0,360 mmol) en DCM (1,5 ml) se trató con cloruro de 3-cloro-2-metilbenzoilo (**I110**) (49,9 mg, 0,264 mmol) en DCM (0,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de 1 h, se añadieron 2 gotas de metanol y a continuación se añadieron una solución de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml) y acetato de etilo (30 ml). El producto se extrajo en el acetato de etilo, que se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. La purificación mediante MDAP a pH alto proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color blanco en 66 mg.

CLEM observó el MH<sup>+</sup> = 361/363 @ 0,90 min (ciclo de 2 min).

Nota: Esta memoria descriptiva no incluye el Ejemplo 196.

**Ejemplo**

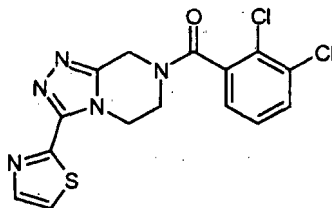
197

**7-[(2,4-Dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E197)**

Una solución de 4-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-2-piperazinona (**I33**) (250 mg, 0,859 mmol) en diclorometano seco (DCM) (2147 µl) se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. Se añadió tetrafluoroborato de trietiloxonio (179 mg, 0,945 mmol) a la solución en agitación y la solución se agitó durante 2 horas. A continuación se añadió 5-metil-1,3-tiazol-4-carbohidrazida (**I113**) (162 mg, 1,031 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 65 horas (todo el fin de semana), en este tiempo el disolvente se evaporó. El residuo resultante se redisolvió en 1-butanol (2147 µl) y la solución se calentó a 110 °C durante 3 horas. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de concentrarse a presión reducida para obtener un sólido oleoso de color amarillo. El aceite se redisolvió en DCM (aprox. 30 ml) y la capa orgánicas posteriormente se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (solución saturada acuosa, aprox. 20 ml) y salmuera (aprox. 20 ml). La capa orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color amarillo pálido. El aceite se sometió a cromatografía (SiO<sub>2</sub>, 0-10 % MeOH in DCM) para dar un aceite de color amarillo pálido. El aceite se purificó posteriormente usando MDAP (procedimiento del ácido fórmico) para dar un sólido de color blanco del material deseado en 68 mg. CLEM Tr = 0,91 min, [M+H]<sup>+</sup> 412, 416 (ciclo de 2 min).

**Ejemplo**

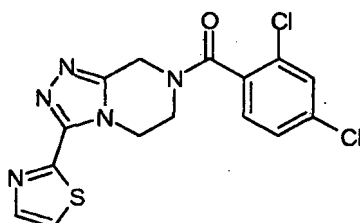
198

**7-[(2,4-Dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(1,3-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E198)**

Una solución de 4-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-2-piperazinona (**I3**) (200 mg, 0,732 mmol) en diclorometano seco (DCM) (3329 µl) se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. Se añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (137 mg, 0,879 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas (durante la noche). Se añadió 1,3-tiazol-2-carbohidrazida (**I55**) (157 mg, 1,098 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 90 minutos. Transcurrido este tiempo, se añadió 1-butanol (3329 µl) y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 2 horas. El DCM se eliminó a presión reducida y la solución resultante (que contenía BuOH) se dejó a

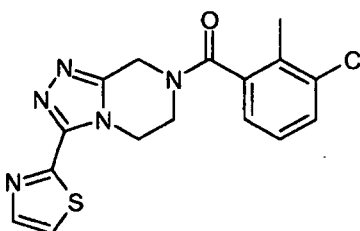
temperatura de reflujo durante 1 hora. A continuación, la solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas más. La solución se diluyó con DCM (aprox. 50 ml) y se lavó sucesivamente con NaHCO<sub>3</sub> solución saturada acuosa, aprox. 20 ml) y agua (aprox. 20 ml), se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un sólido de color amarillo pálido. El sólido se trituroó con Et<sub>2</sub>O y hexano antes de someterse a cromatografía [SiO<sub>2</sub>, MeOH en DCM 0-10 %] para dar un sólido de color blanco en 133 mg del material deseado. CLEM Tr = 0,84 min, [M+H]<sup>+</sup> 380, 384 (ciclo de 2 min).

**Ejemplo 199 7-[(2,4-Diclorofenil)carbonil]-3-(1,3-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E199)**



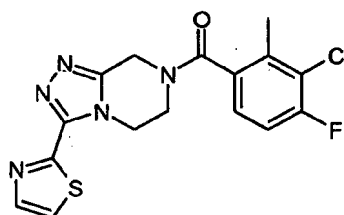
Una solución de 4-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-2-piperazinona (I6) (0,200 g, 0,732 mmol), diclorometano (DCM) (3,21 ml) y tetrafluoroborato de trimetiloxonio (0,130 g, 0,879 mmol) preparó y se dejó en agitación durante una noche. La CLEM mostró que los compuestos intermedios de imidato se habían formado por lo que se añadió la 1,3-tiazol-2-carbohidrazida (I55) (0,157 g, 1,098 mmol) y la solución se dejó en agitación durante 2 horas más. El diclorometano se eliminó a presión reducida y se añadió 1-butanol (3,21 ml) y la mezcla de reacción se dejó a temperatura de reflujo durante la noche. CLEM: (M+H)<sup>+</sup> = 379, tiempo de retención = 0,86 minutos (ciclo de 2 minutos). El disolvente se eliminó al vacío para dar como resultado el producto bruto en 0,587 g. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage Isolera 4, cartucho de 25 g) con un gradiente de metanol 0-10 % en diclorometano, esto dio como resultado 0,244 g. El material se purificó adicionalmente con MDAP, para dar como resultado el producto deseado en 0,142 g en forma de un sólido de color blanco. CLEM: (M+H)<sup>+</sup> = 379, tiempo de retención = 0,92 minutos (ciclo de 2 minutos).

**Ejemplo 200 7-[(3-cloro-2-metilfenil)carbonil]-3-(1,3-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E200)**

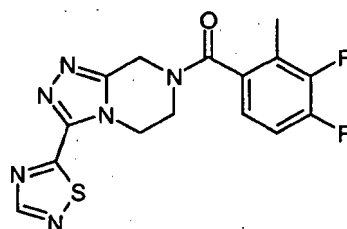


4-[(3-cloro-2-metilfenil)carbonil]-2-piperazinona (1134) (185 mg, 0,732 mmol) se suspendió en diclorometano (DCM) seco (3 ml) antes del tratamiento con tetrafluoroborato de trimetiloxonio (137 mg, 0,879 mmol) y agitación durante 16 horas a TA, bajo atmósfera de argón antes de añadir la 1,3-tiazol-2-carbohidrazida (151) (157 mg, 1,098 mmol) y agitación durante 4 horas más. Se añadió 1-butanol (3,00 ml) y el DCM se eliminó mediante evaporación y el residuo se calentó a 110 °C durante 3 horas, La reacción se enfrió a TA durante la noche y a continuación se elaboró mediante dilución con DCM (50 ml), lavando con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 30 ml), la combinación de extractos orgánicos se lavó con salmuera (30 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó para proporcionar una goma de color naranja de material en bruto, que se purificó mediante MDAP. Las fracciones deseadas se aislaron, se combinaron y se evaporaron para proporcionar un sólido de color blanco, 124 mg. Este se secó durante el fin de semana a 40°C y después se secó durante la noche en un horno de vacío a 40 °C para dar como resultado el sólido de color blanco del producto deseado en 115 mg. CLEM: m/z 359,98/361,94 [M+H]<sup>+</sup> @ 0,86 min (ciclo de 2 min).

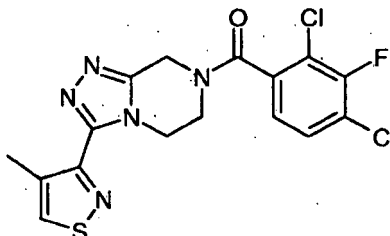
**Ejemplo 201 7-[(3-cloro-4-fluoro-2-metilfenil)carbonil]-3-(1,3-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E201)**



Se añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (138 mg, 0,887 mmol) bajo atmósfera de argón a una suspensión de 4-[(3-cloro-4-fluoro-2-metilfenil)carbonil]-2-piperazinona (**I55**) (200 mg, 0,739 mmol) en diclorometano seco (DCM) (3,694 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche - mezcla turbia. Se añadió 1,3-tiazol-2-carbohidrazida (**I55**) (159 mg, 1,108 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h - la mezcla de reacción se solubilizó antes de que apareciera un precipitado. Se añadió 1-butanol (3,69 ml) -la mezcla se convirtió en solución- y la mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el DCM se eliminó al vacío. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 2 h y se dejó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM (150 ml) y se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 25 ml), agua (25 ml) y salmuera (25 ml). La capa orgánica resultante se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. RMN: quedaba gran cantidad de butanol. El producto bruto se disolvió en DCM (150 ml) y se lavó con agua (25 ml, 50 ml) y salmuera (25 ml). La capa de DCM resultante se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El residuo espumoso se trituró con Et<sub>2</sub>O para dar como resultado un sólido de color amarillo (143,3 mg). El producto bruto se purificó mediante MDAP (pH alto). El sólido obtenido se secó a 50°C al vacío durante 1,5 días. El sólido se trituró con hexano para eliminar el metanol y se secó al vacío a 50°C para dar como resultado el producto deseado en 75,36 mg en forma de un polvo de color crema. CLEM m/z 377,8 [M+H] @ 0,93 min (ciclo de 2 min).

**Ejemplo****202****7-[(3,4-Difluoro-2-metilfenil)carbonil]-3-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E202)**

El ácido 3,4-difluoro-2-metilbenzoico (**I66**) (124 mg, 0,720 mmol) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (DMF) seca (4,7 ml) antes de tratar con HATU (274 mg, 0,720 mmol) y DIPEA (0,252 ml, 1,441 mmol) y agitación durante 15 min a TA, bajo atmósfera de argón antes de añadir la 3-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (**I15**) (100 mg, 0,480 mmol) y agitación durante 18 horas más. La CLEM confirmó que el material deseado estaba presente y que no quedaba material de partida. La reacción se elaboró mediante dilución con DCM (50 ml), lavado con agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 30 ml). La combinación de extractos orgánicos se lavó con salmuera (30 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó para proporcionar una goma de color rosa pálido. El producto se purificó en un cartucho SNAP de 50 g, eluyendo con MeOH 0-10 % en DCM, se recogieron las fracciones deseadas, y el disolvente se evaporó para dar como resultado una goma de color naranja oscuro. Debido a la presencia de DMF residual, el producto de goma bruta se diluyó con DCM (30 ml), se lavó con salmuera (2 x 20 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó para proporcionar una espuma de color naranja. La espuma se trituró con *N*-hexano para dar como resultado un sólido de color naranja pálido. Los licores se eliminaron y el residuo se trituró de nuevo con *N*-hexano. Los licores se eliminaron y el sólido se secó durante la noche en el horno de vacío a 40°C para dar como resultado el producto deseado en 146 mg en forma de un sólido de color naranja pálido. CLEM: m/z 362,94 [M+H] @ 0,82 min (ciclo de 2 min).

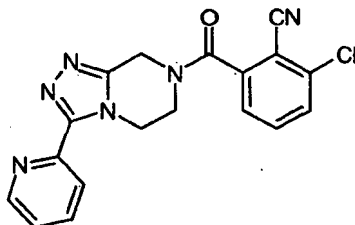
**Ejemplo****203****7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(4-metil-3-isotiazolil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E203)**

4-[(2,4-Dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-2-piperazinona (**I33**) (90 mg, 0,309 mmol) se suspendió en diclorometano (DCM) (1,5 ml) antes del tratamiento con tetrafluoroborato de trimetiloxonio (57,8 mg, 0,371 mmol) y agitación durante 16 horas a TA bajo atmósfera de argón antes de añadir la 4-metil-3-isotiazolcarbohidrazina (**I19**) (58,3 mg, 0,371 mmol) y agitación durante 4 horas. Se añadió 1-butanol (1,500 ml) después se eliminó el DCM mediante evaporación antes de calentar a 110°C durante 3 horas. Como la CLEM indicó que quedaba algo de material de partida, la mezcla de reacción se calentó durante 17 horas más. La reacción se elaboró por dilución con DCM (30 ml) y lavado con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml), la

combinación de extractos orgánicos se lavó con salmuera (20 ml), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó para proporcionar una goma de color marrón, 120 mg. La goma se purificó mediante MDAP, se aisló la fracción aislada y el disolvente se evaporó para dar como resultado un sólido de color blanco. El sólido se secó durante el fin de semana en el horno de vacío a  $40^\circ\text{C}$  para dar como resultado un sólido de color crema del producto deseado en 22 mg.

5 CLEM:  $m/z$  411,88/413,83  $[\text{M}+\text{H}]^+$  @ 0,98 min. (ciclo de 2 min).

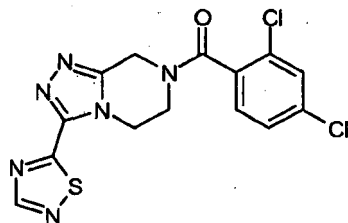
**Ejemplo 204 2-cloro-6-[[3-(2-piridil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazm-7(8H)-il]carbonil]benzonitrilo (E204)**



10 EDC (174 mg, 0,909 mmol) seguido por HOBt (127 mg, 0,826 mmol) se añadió en forma de suspensión de 3-(2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (I111) (166 mg, 0,826 mmol) y ácido 3-cloro-2-cianobenzoico (1125) (150 mg, 0,826 mmol) en diclorometano (DCM) (4 ml) y *N,N*-dimetilformamida (DMF) (1 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. CLEM indicó que el pico principal era el producto deseado. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre EtOAc y solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se recogió la capa orgánica. Esta se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y el disolvente se evaporó para dar como resultado un aceite de color naranja.

15 Este se purificó mediante MDAP para dar como resultado un aceite de color amarillo pálido que solidificó tras un periodo de reposo para dar como resultado el 174 mg del producto deseado.  
CLEM:  $m/z$  364,8  $[\text{M}+\text{H}]^+$  @ 0,82 min (ciclo de 2 min).

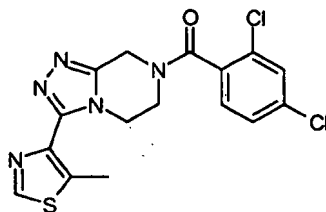
**Ejemplo 205 7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-3-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E205)**



20 HATU (274 mg, 0,720 mmol) y DIPEA (0,252 ml, 1,441 mmol) se añadieron a una solución incolora de ácido 2,4-diclorobenzoico (138 mg, 0,720 mmol, comercialmente disponible) en *N,N*-dimetilformamida (DMF) (4,718 ml). La mezcla se agitó a TA durante 15 minutos. Se añadió 3-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (I115) (100 mg, 0,480 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. La mezcla se diluyó con dietil éster (100 ml) y se lavó con agua 1 N (5 ml). La capa acuosa se extrajo con dietil éter (2 x 50 ml) y DCM (2 x 50 ml). La combinación de capas orgánicas se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró a presión reducida. El producto bruto (líquido de color marrón, 329,0 mg) se purificaron por cromatografía ultrarrápida (10 g SNAP, acetato de etilo 0-100 % en hexano, 12 CV). el residuo oleoso obtenido se trituró con hexano. El producto se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con salmuera (3 x 25 ml). La capa orgánica resultante se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró a presión reducida. El producto obtenido se secó a  $50^\circ\text{C}$  al vacío durante tres días para dar como resultado el producto deseado en 62,05 mg en forma de una espuma de color blanco.

30 CLEM:  $m/z$  380,6  $[\text{M}+\text{H}]^+$  @ 0,91 min (ciclo de 2 min).

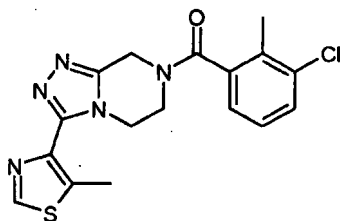
**Ejemplo 206 7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E206)**



35 4-[(2,4-Diclorofenil)carbonil]-2-piperazinona (16) (0,250 g, 0,915 mmol) se suspendió en diclorometano (DCM) seco (3 ml) antes del tratamiento con tetrafluoroborato de trimetiloxonio (0,171 g, 1,098 mmol) y agitación durante 16 horas a TA, bajo atmósfera de argón antes de añadir la 5-metil-1,3-tiazol-4-carbohidrazida (I113)(0,216 g, 1,373 mmol) y

agitación durante 3 horas más. El DCM se eliminó mediante evaporación y el residuo se disolvió en 1-butanol (3,00 ml) antes de calentar a 110 °C durante 19 horas. Se añadieron tamices moleculares de 3A y la mezcla de reacción se dejó con calentamiento durante 6 horas más antes de enfriar a TA durante el fin de semana. La reacción se elaboró por dilución con DCM (50 ml) y lavado con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 30 ml), la combinación de extractos se lavó con salmuera (30 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó para proporcionar una goma de color marrón. El producto se purificó mediante MDAP (procedimiento del ácido fórmico), se aisló la fracción aislada y el disolvente se evaporó para dar como resultado una goma incolora. Se introdujo en un vial de registro y se secó durante la noche para dar como resultado una espuma de color crema del producto deseado en 122 mg. CLEM: m/z 393,89 [M+H] @ 0,91 min (ciclo de 2 min).

10 **Ejemplo** **207**  
**7-[(3-cloro-2-metilfenil)carbonil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (E207)**



15 4-[(3-cloro-2-metilfenil)carbonil]-2-piperazinona (**I111**)(250 mg, 0,989 mmol) se suspendió en diclorometano (DCM) seco (3 ml) antes del tratamiento con tetrafluoroborato de trimetiloxonio (185 mg, 1,187 mmol) y agitación durante 16 horas a TA bajo atmósfera de argón antes de añadir la 5-metil-1,3-itiazol-4-carbohidrazina (**I113**)( 233 mg, 1,484 mmol) y agitación durante 3 horas más. El DCM se eliminó mediante evaporación y el residuo se disolvió en 1-butanol (3,00 ml) antes de calentar a 110 °C durante 4 horas, y después se enfrió a TA durante la noche. La reacción se elaboró por dilución con DCM (50 ml) y lavado con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 30 ml), la combinación de extractos orgánicos se lavó con salmuera (30 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó para dar como resultado una goma turbia de color amarillo pálido como producto bruto. El producto se purificó en una columna de Isolera de 50 g, eluyendo con DCM (3 CV) después MeOH 0 -10 % en DCM (10 CV). Las fracciones deseadas se aislaron, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó adicionalmente por MDAP (procedimiento del ácido fórmico). La fracción deseada se identificó y el disolvente se evaporó para dar como resultado una espuma de color blanco del producto deseado en 130 mg.

25 CLEM: m/z 373,97/375,97 [M+H] @ 0,89 min (ciclo de 2 min).

**HPLC dirigida por masa automatizada**

Siempre que sea aplicable, la purificación mediante HPLC dirigida por masa automatizada se llevó a cabo con los siguientes aparatos y condiciones:

Hardware

- 30
- Módulo de gradiente binario Waters 2525
  - Bomba de composición Waters 515
  - Módulo de control de la bomba Waters
  - Colector de inyecciones Waters 2767
  - Gestor de fluidos de columna Waters

35

  - Detector de matriz de diodos Waters 2996
  - Espectrómetro de masas Waters ZQ
  - Colector de fracciones Gilson 202
  - Colector de residuos Gilson Aspec

Programa informático

40 Waters MassLynx versión 4 SP2

Columna

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

Disolventes

- 45
- A: Disolvente acuosa = Agua + Ácido fórmico al 0,1 %
  - B: Disolvente orgánico = Acetonitrilo + Ácido fórmico al 0,1 %

Disolvente de composición = Metanol : Agua 80:20  
 Disolvente de limpieza de agujas = Metanol

Procedimientos

Existen cinco procedimientos utilizados dependiendo del tiempo de retención analítico del compuesto de interés. Tienen un tiempo de análisis de 13,5 minutos, que comprende un gradiente de 10 minutos seguido por un lavado de la columna de 3,5 minutos y etapa de reequilibrado.

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

10 Caudal

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

Cromatografía líquida / espectrometría de masas

El análisis de los anteriores Ejemplos mediante cromatografía líquida / espectrometría de masas (CLEM) se llevó a cabo usando el aparato y condiciones indicadas en los procedimientos descritos a continuación:

15 Procedimiento de 5 minutos: HPLC analítica genérica con ácido fórmico con acceso completo a CLEM

El análisis mediante HPLC se realizó en una columna Sunfire C18 (30 mm x 4,6 mm d.i. 3,5 µm de diámetro de empaquetamiento) a 30 grados centígrados.

Los disolventes utilizados fueron:

- 20 A = Solución de ácido fórmico al 0,1 % v/v en agua.  
 A = Solución de ácido fórmico al 0,1 % v/v en acetonitrilo.

Tiempo (min)	Caudal ( ml/min)	% A	% B
0	3	97	3
0,1	3	97	3
4,2	3	0	100
4,8	3	0	100
4,9	3	97	3
5,0	3	97	3

La detección UV fue una señal promediada entre las longitudes de onda de 210 nm a 350 nm y los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas que usaba un barrido alternante con ionización por electropulverización en modo positivo y negativo.

25 Procedimiento de 2 minutos: UPLC analítica genérica con ácido fórmico con acceso completo a CLEM

El análisis mediante UPLC se llevó a cabo en una columna Acquity UPLC BEH C18 (2,1 mm x 50 mm d.i. 1,7 µm de diámetro de empaquetamiento) a 40 grados centígrados.

Los disolventes utilizados fueron:

- 30 A = Solución de ácido fórmico al 0,1 % v/v en agua.  
 B = Solución de ácido fórmico al 0,1 % v/v en acetonitrilo.

Tiempo (min)	Caudal ( ml/min)	% A	% B
0	1	97	3
1,5	1	0	100
1,9	1	0	100
2,0	1	97	3

La detección UV fue una señal promediada entre las longitudes de onda de 210 nm a 350 nm y los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas que usaba un barrido alternante con ionización por electropulverización en modo positivo y negativo.

#### Datos farmacológicos

- 5 Los compuestos o sales de la invención se pueden estudiar para determinar la actividad biológica *in vitro* en el receptor P2X7 de acuerdo con los siguientes estudios:

#### Ensayo de acumulación de etidio 1

10 Los estudios se realizaron usando tampón de ensayo NaCl de la siguiente composición: NaCl 140 mM, HEPES [ácido 4-(2-hidroxietil)-piperazina-1-etanosulfónico] 10 mM, *N*-metil-D glucamina 5 mM, KCl 5,6 mM, glucosa 10 mM, 0,5 mM CaCl<sub>2</sub> (pH 7,4). Células de riñón embrionario humano (HEK)293F, que expresan de forma estable los receptores P2X7 humanos recombinantes, se hicieron crecer en placas de 96 pocillos tratadas con poli-D-lisina durante 18-24 horas. (La clonación del receptor P2X7 humano se describe en el documento US 6.133.434, por ejemplo, véase el Ejemplo 3 de dicho documento).

15 Las células se lavaron dos veces con 350 µl del tampón de ensayo, antes de añadir 50 µl del tampón de ensayo que contenía el posible compuesto antagonista del receptor P2X7. (Una pequeña cantidad de dimetil sulfóxido, para disolver inicialmente el compuesto, se utiliza opcionalmente y está presente en estos 50 µl de muestra de compuesto de ensayo). A continuación, las células se incubaron a temperatura ambiente (19-21 °C) durante 30 min antes de añadir ATP y etidio (concentración final del ensayo 100 µM). Se seleccionó la concentración de para que esté cercana del valor de CE<sub>80</sub> del tipo de receptor, que fue de 1 mM para los estudios sobre el receptor P2X7 humano. Las incubaciones continuaron durante 8 o 16 min y finalizaron por adición de 25 µl de sacarosa 1,3 M que contenía 4 mM del antagonista del receptor P2X7 Reactive Black 5 (Aldrich). La acumulación celular de etidio se determina midiendo la fluorescencia (longitud de onda de excitación de 530 nm y longitud de onda de emisión de 620 nm) desde la parte inferior de la placa con un instrumento Canberra Packard Fluorocount (14 Station Road, Pangbourne, Reading, Berkshire RG8 7AN, Reino Unido) o un FlexStation II 384 de Molecular Devices (660-665 Eskdale Road, Wokingham, Berkshire RG41 5TS, Reino Unido). Los valores de pIC<sub>50</sub> del antagonista para bloquear las respuestas de ATP se determinaron por técnicas de ajuste de curva iterativa.

#### Ensayo de acumulación de etidio 2

30 Los estudios se realizaron usando tampón de ensayo NaCl de la siguiente composición: NaCl 140 mM (8,182 g/litro), Hepes ácido 10 mM (2,383 g/litro), KCl 5 mM (0,4175 g/litro), Glucosa 10 mM (1,8 g/litro), CaCl<sub>2</sub> 1 mM (0,5 ml de una solución de 1 M /litro) y *N*-metil-D-glucamina 5 mM (aproximadamente 4,5 ml de una solución 1 M para ajustar el pH a 7,4); una solución de bromuro de etidio de la siguiente composición: 395 µl de una solución madre adquirida de 10 mg/ml en 49,61 ml de tampón NaCl; y una solución de ATP de la siguiente composición: 1,56 ml de una solución de ATP de 32 mM (sal sódica preparada en agua) a 23,44 ml de la solución de bromuro de etidio.

35 Células de riñón embrionario humano (HEK)293F, que expresan de forma estable los receptores P2X7 humanos recombinantes, se hicieron crecer en placas de 96 pocillos tratadas con poli-D-lisina durante 24 horas a 37 °C. (La clonación del receptor P2X7 humano se describe en el documento US 6.133.434, por ejemplo, véase el Ejemplo 3 de dicho documento).

40 Las células se lavaron con tampón de ensayo (100 µl), antes de añadir 25 µl del tampón de ensayo y después 25 µl del tampón de ensayo que contenía el posible compuesto antagonista del receptor P2X7. A continuación, las células se incubaron a temperatura ambiente (19-21 °C) durante 30 min antes de añadir la solución de ATP (50 µM). Las incubaciones continuaron durante 16 min y finalizaron por adición de 25 µl de sacarosa 1,28 M que contenía 4 mM del antagonista del receptor P2X7 Reactive Black 5 (Aldrich). La acumulación celular de etidio se determina midiendo la fluorescencia (longitud de onda de excitación de 535 nm y longitud de onda de emisión de 620 nm) desde la parte inferior de la placa con un lector de placas EnVision de Wallac (PerkinElmer, Life and Analytical Sciences, Via Tiepolo, 24,-20052 Monza, Italia). Los valores de pIC<sub>50</sub> del antagonista para bloquear las respuestas de ATP se determinaron por técnicas de ajuste de curva iterativa.

#### Ensayo del Ca con un lector de placas mediante formación de imagen de fluorescencia (FLIPR)

50 Los estudios se realizaron usando tampón de ensayo NaCl de la siguiente composición para el P2X7 humano: NaCl 137 mM; HEPES [ácido 4-(2-hidroxietil)-piperazina-1-etanosulfónico] 20 mM; KCl 5,37 mM; NaHCO<sub>3</sub> 4,17 mM; CaCl<sub>2</sub> 1 mM; 0,5 mM de MgSO<sub>4</sub>; and 1 g/l de D-glucosa (pH 7,4).

55 Células de riñón embrionario humano (HEK)293F, que expresan de forma estable los receptores P2X7 humanos recombinantes, se hicieron crecer en placas de 384 pocillos pretratados con poli-D-lisina durante 24 horas a temperatura ambiente (durante un tiempo suficiente para el crecimiento de una capa homogénea de células en el fondo de los pocillos). Como alternativa, células de osteosarcoma humano (U-20S) (comercialmente disponibles), transducidas con un vector de baculovirus modificado (BacMam) que suministran el gen que codifica el receptor P2X7 humano (es decir, que expresan de forma transitoria receptores P2X7 recombinantes humanos), se hicieron crecer

prácticamente en las mismas condiciones que las células HEK293 salvo en que las placas de los pocillos no se pretrataron con poli-D-lisina. (La clonación del receptor P2X7 humano se describe en el documento US 6.133.434, por ejemplo, véase el Ejemplo 3 de dicho documento). Las células se lavaron tres veces con 80  $\mu$ l de tampón de ensayo, cargado durante 1 h a 37 °C con Fluo4-AM [éster de tetrakis(acetoximetilo) del ácido 4-(6-acetoximetoxi-2,7-difluoro-3-oxo-9-xantenil)-4-metil-2,2'-(etilenedioxi)dianiline-N,N,N',N'-tetraacético] 2  $\mu$ M, un colorante fluorescente sensible a  $Ca^{2+}$ , permeable para las células (Tef Labs. Inc., 9415 Capitol View Drive, Austin, TX 78747, EE.UU.), se volvió a lavar tres veces de nuevo (3 x 80  $\mu$ l), y se dejó con 30  $\mu$ l de tampón antes de añadir 10  $\mu$ l de tampón de ensayo que contenía el posible compuesto antagonista del receptor P2X7, añadiéndose la composición a 4x de la concentración final del ensayo seleccionada. La solución del posible antagonista del receptor P2X7 se creó (i) disolviendo el compuesto en dimetil sulfóxido (DMSO) para crear una solución madre en DMSO a 200x de la concentración final del ensayo, y (ii) mezclando 1  $\mu$ l de la solución madre del compuesto en DMSO con 50  $\mu$ l del tampón de ensayo para crear una solución de aproximadamente 4x la concentración final del ensayo. A continuación, las células se incubaron a temperatura ambiente durante 30 min antes de la adición (en línea, con un instrumento FLIPR384 o FLIPR3 (Molecular Devices, 1311 Orleans Drive, Sunnyvale, CA 94089-1136, USA)) de 10  $\mu$ l del tampón de ensayo que contenía benzoilbenzoil-ATP (BzATP) para crear una concentración del ensayo final de 60  $\mu$ M de BzATP (BzATP se añadió a 5x esta concentración final). La concentración de BzATP se seleccionó por estar cercana del valor de  $CE_{80}$  del tipo de receptor. Las incubaciones y las lecturas continuaron durante 90 s, y el aumento del calcio intracelular se determinó midiendo la fluorescencia (longitud de onda de excitación de 488 nm y longitud de onda de emisión de 516 nm) desde la parte inferior de la placa, con una cámara de tipo dispositivo de carga acoplada FLIPR (CCD). Los valores de  $pIC_{50}$  del antagonista para bloquear las respuestas de BzATP se determinaron por técnicas de ajuste de curva iterativa.

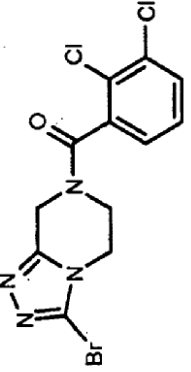
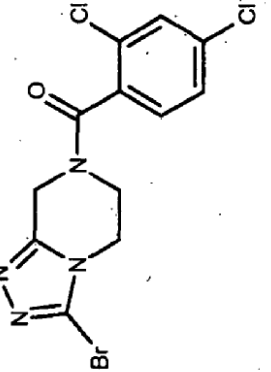
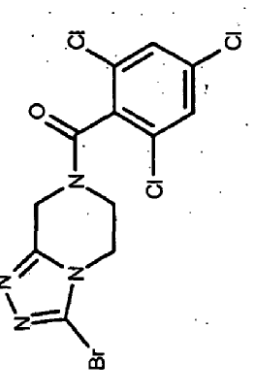
En el ensayo de Ca con FLIPR anterior (o una versión ligeramente modificada del mismo) para determinar la actividad del antagonista de receptor P2X7 humano, se encontró que los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 4, 5, 6, 8 a 17, 19 a 26, 30, 38 a 70, 72 a 77, 79 a 98, 100 y 103 tenían valores de  $pIC_{50}$  de aproximadamente 5 o superiores en el ensayo de Ca con FLIPR o una versión ligeramente modificada del mismo.

Los compuestos de los Ejemplos 1 a 207 se analizaron en los Ensayos de acumulación de Etidio 1 y/o 2 (o una versión ligeramente modificada del mismo) para determinar la actividad antagonista del receptor P2X7, y los inventores descubrieron que tenían valores de  $pIC_{50}$  de aproximadamente 6,3 a aproximadamente 8,9 (a veces como promedio de más de una medición) en los ensayos de acumulación de etidio o versión ligeramente modificada del mismo. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla siguiente, en la que una entrada de \* indica un valor de  $pIC_{50}$  de 6,3 o superior, una entrada de \*\* indica un valor de  $pIC_{50}$  de 7,0 o superior u una entrada de \*\*\* indica un valor de  $pIC_{50}$  de 8,0 o superior.

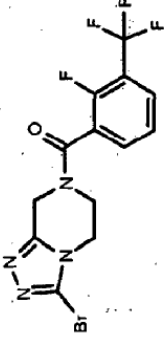
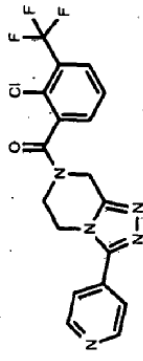
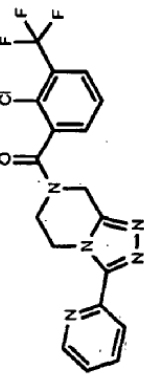
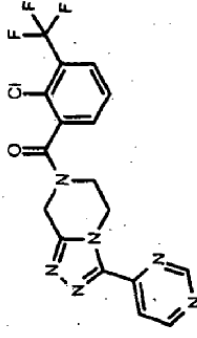


Ej.	Nombre	Estructura	Ensayo 1	Ensayo 2
1	3-Bromo-7-([2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			
2	7-([2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil)-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	
3	7-([2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		*	*
4	7-([2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil)-3-etil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	**
5	7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-3-etil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	

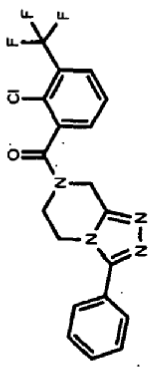
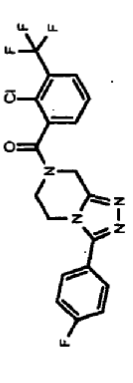
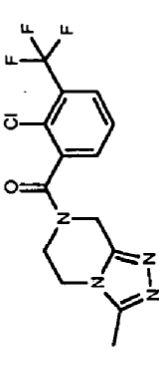
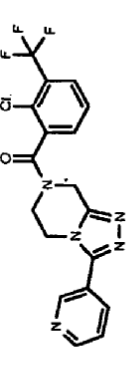
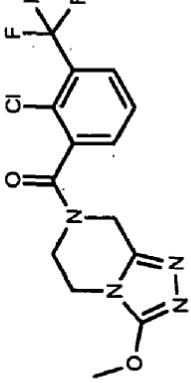
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	Ensayo 1	Ensayo 2
6	3-bromo-7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	
7	3-bromo-7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		*	
8	3-bromo-7-[(2,4,6-triclorofenil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		*	

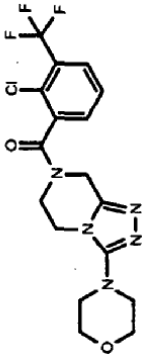
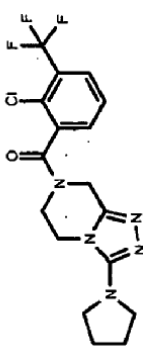
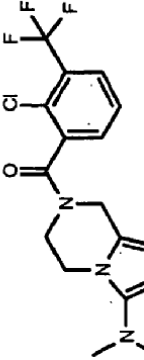
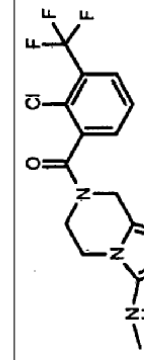
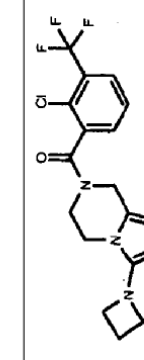
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	Ensayo 1	Ensayo 2
9	3-bromo-7-([2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil)fenil]triazolo[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	
10	7-([2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil)-3-(4-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	
11	7-([2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil)-3-(2-(2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			
12	7-([2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil)-3-(4-pirimidinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	

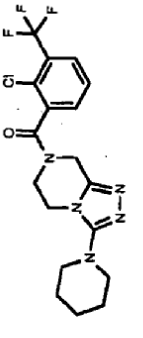
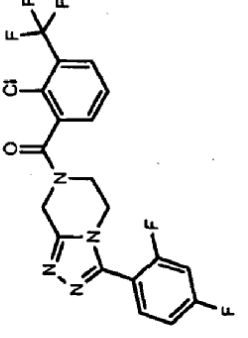
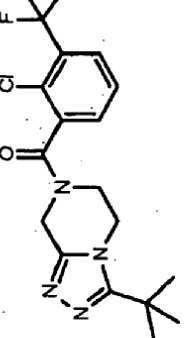
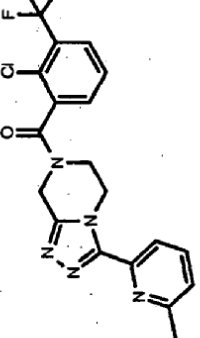
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	Ensayo 1	Ensayo 2
13	7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			
14	7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			
15	7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		***	*
16	7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(3-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			
17	7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(metiloxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	

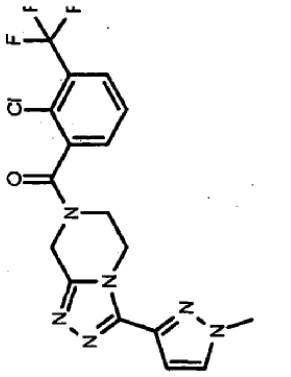
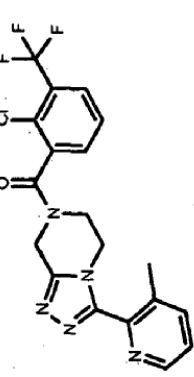
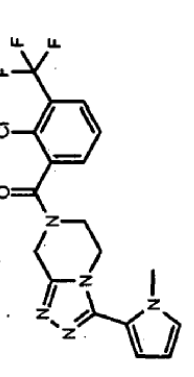
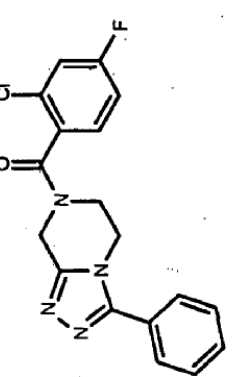
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	Ensayo 1	Ensayo 2
18	7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(4-morfolinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		*	
19	7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(1-pirrolidinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	
20	7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-N,N-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-amina		**	
21	7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-amina		*	
22	3-(1-azetidil)-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	

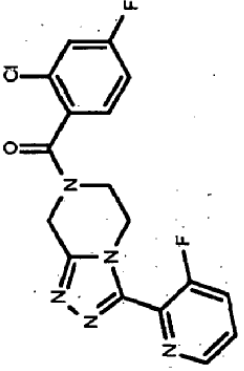
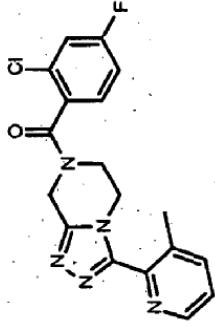
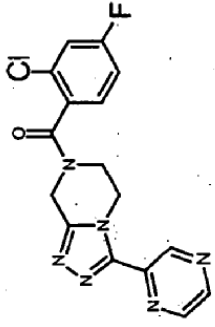
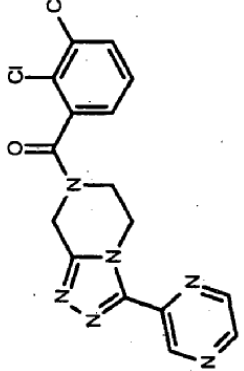
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	Ensayo 1	Ensayo 2
23	7-([2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil)-3-(1-piperidinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	
24	7-([2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil)-3-(2,4-difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	
25	7-([2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil)-3-(1,1-dimetil-2,4-triazolo[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		*	
26	7-([2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil)-3-(6-metil-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			

(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	Ensayo 1	Ensayo 2
27	7-[(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			
28	7-[(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(3-metil-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			
29	7-[(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			
30	7-[(2-cloro-4-fluorofenil]carbonil]-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	

(continuación)

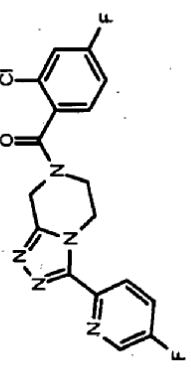
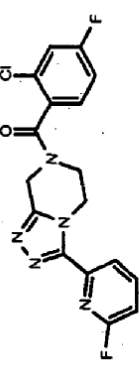
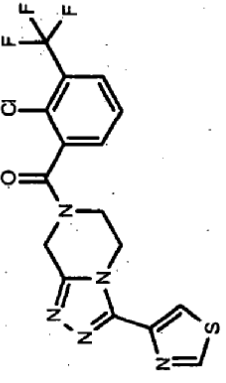
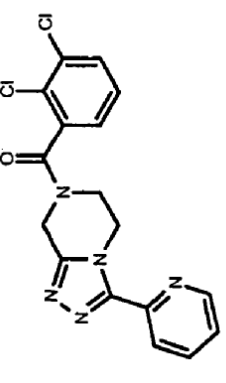
Ej.	Nombre	Estructura	Ensayo 1	Ensayo 2
31	7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil] -3-(3-fluoro-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			
32	7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil] -3-(3-metil-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	
33	7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil] -3-(4-pirimidinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			
34	7-[(2,3-Diclorofenil)carbo nil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			



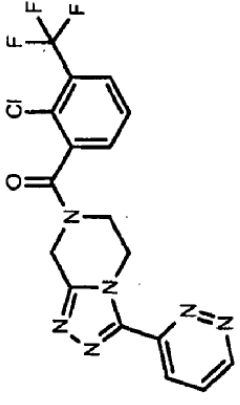
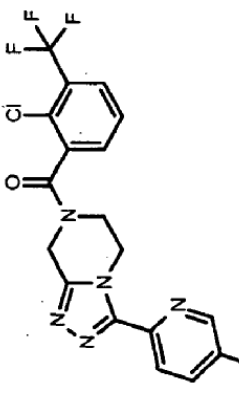
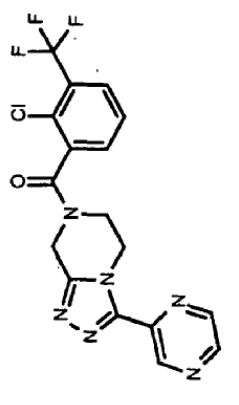
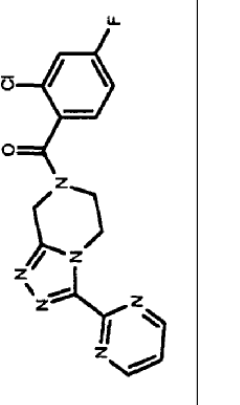
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	Ensayo 1	Ensayo 2
36	7-[(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]fenil [carbonil]-3-(5-metil-3-isoxazolil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	
37	7-[(2-cloro-4-fluorofenil]carbonil -3-(2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			
38	7-[(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]fenil [carbonil]-3-(1H-pirrol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			
39	7-[(2-cloro-4-fluorofenil]carbonil -3-(3-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	

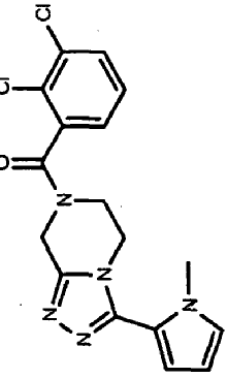
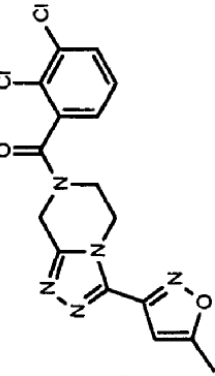
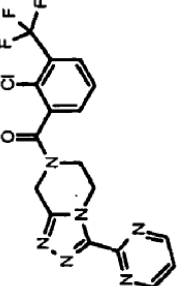
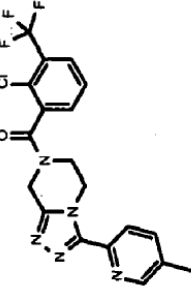
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	Ensayo 1	Ensayo 2
40	7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil] -3-(5-fluoro-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	
41	7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil] -3-(6-fluoro-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		*	
42	7-[(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil) ]carbonil]-3-(1,3-tiazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			
43	7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-3-(2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			

(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	Ensayo 1	Ensayo 2
44	7-[(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]fenil]carbonil]-3-(3-piridaziril)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	**
45	7-[(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(5-fluoro-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			
46	7-[(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			
47	7-[(2-cloro-4-fluorofenil]carbonil]-3-(2-pirimidinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			

(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	Ensayo 1	Ensayo 2
48	7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	
49	7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-3-(5-metil-3-isoxazolil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	
50	7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(2-pirimidinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			
51	7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(5-metil-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	

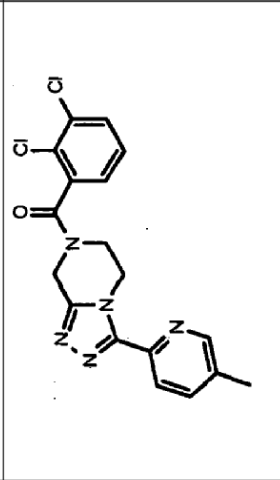
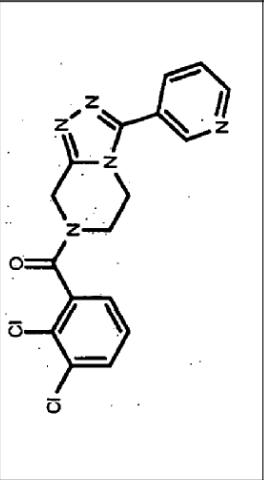
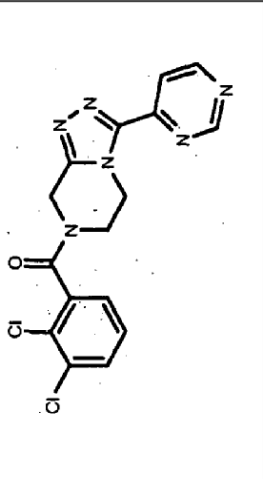
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	Ensayo 1	Ensayo 2
52	7-[(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(3-fluoro-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			
53	7-[(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(6-fluoro-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			
54	7-[(2,3-diclorofenil]carbonil]-3-(5-fluoro-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			
55	7-[(2,3-diclorofenil]carbonil]-3-(6-fluoro-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	

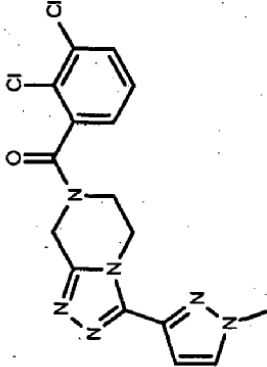
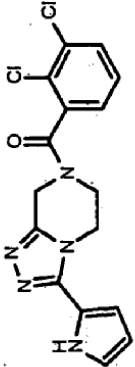
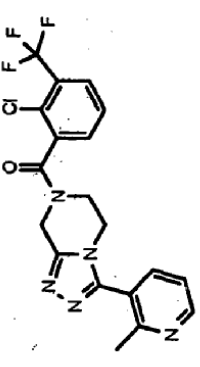
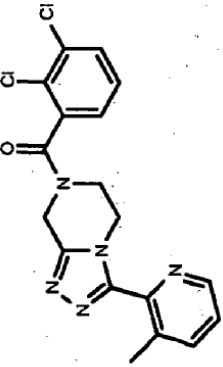
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	Ensayo 1	Ensayo 2
56	7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(4-metil-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			
57	7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-3-(3-piridazini)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina <sup>a</sup>		**	
58	7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-3-(2-pirimidinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina <sup>a</sup>			
59	7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(3-piridazini)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		*	

(continuación)

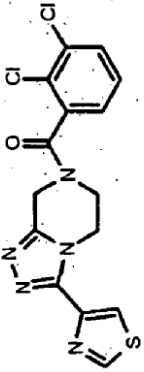
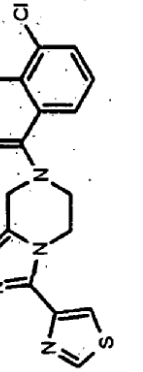
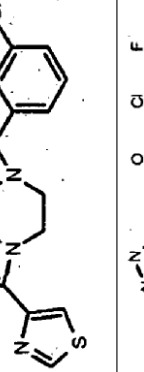
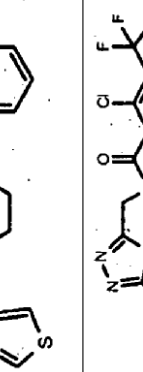
Ej.	Nombre	Estructura	Ensayo 1	Ensayo 2
60	7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-3-(5-metil-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	
61	7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-3-(3-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			
62	7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-3-(4-pirimidinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin <sup>a</sup>			

(continuación)

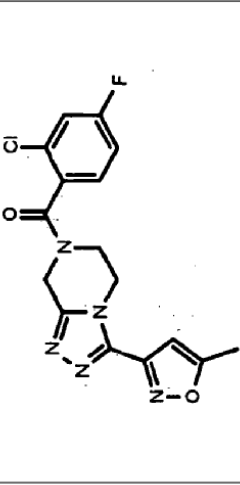
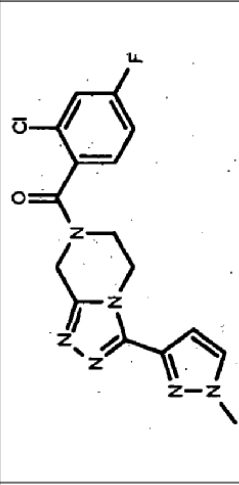
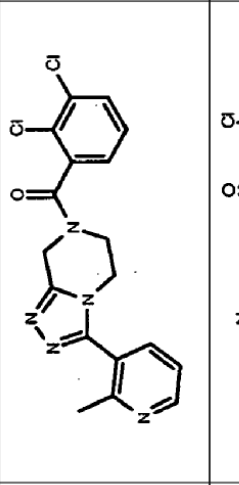
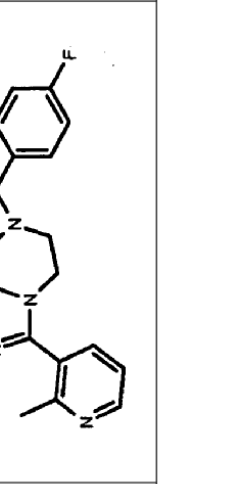
Ej.	Nombre	Estructura	Ensayo 1	Ensayo 2
63	7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			
64	7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-3-(1H-pirrol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			
65	7-[(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)carbonil]-3-(2-metil-3-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	
66	7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-3-(3-metil-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	



(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	Ensayo 1	Ensayo 2
67	7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-3-(1,3-tiazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			
68	7-[(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(1-m etil-1 H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	
69	7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-3-(6-metil-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			
70	7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-3-fenil-6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			

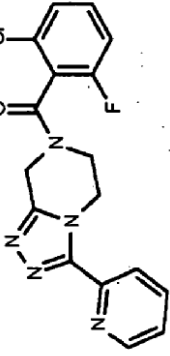
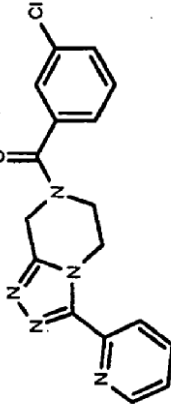
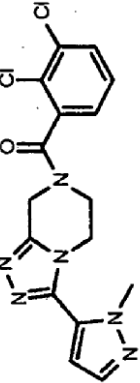
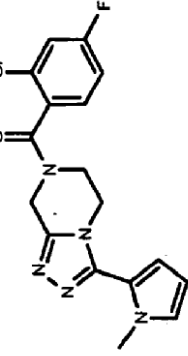
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	Ensayo 1	Ensayo 2
71	7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(5-metil-3-isoxazolil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		*	
72	7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(1-metil-H-pirazol-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	
73	7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-3-(2-metil-3-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	
74	7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(2-metil-3-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		*	

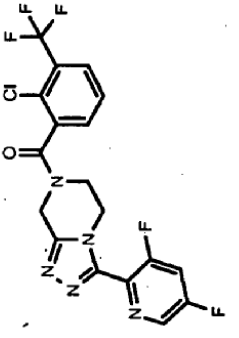
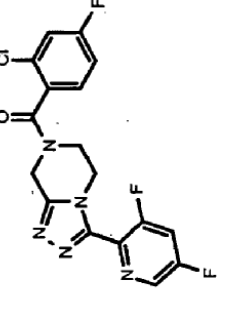
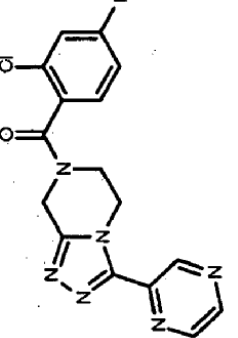
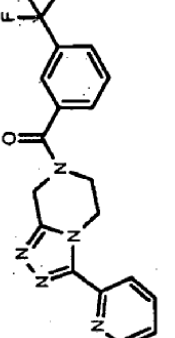
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	Ensayo 1	Ensayo 2
75	7-[(2-clorofenil)carbonil]-3-(2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	
76	7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-3-(2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			
77	7-[(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)carbonil]-3-(2-furanil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			
78	7-[(2,4-difluorofenil)carbonil]-3-(2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	

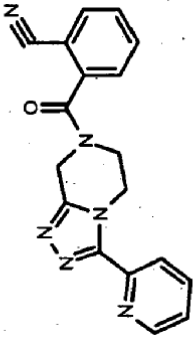
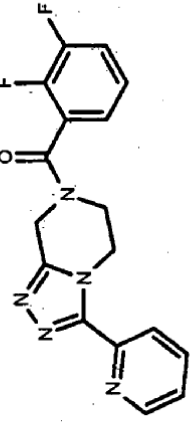
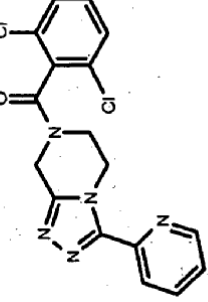
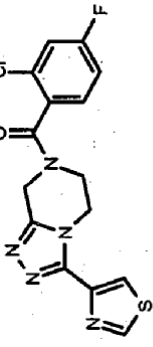
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	Ensayo 1	Ensayo 2
79	7-[(2-cloro-6-fluorofenil)carbonil]-3-(2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		*	
80	7-[(3-clorofenil)carbonil]-3-(2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	
81	7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	
82	-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	

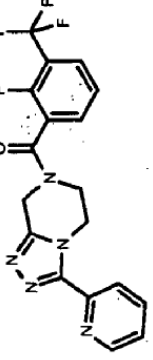
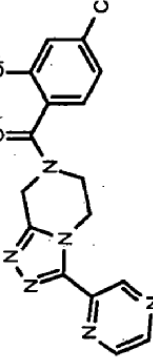
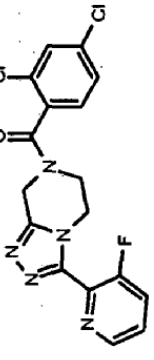
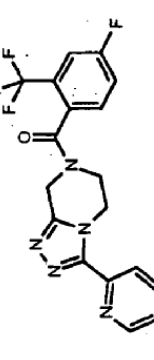
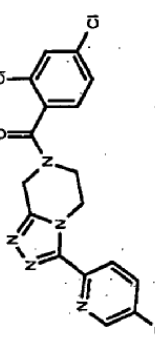
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	Ensayo 1	Ensayo 2
83	7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(3,5-difluoro-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			
84	7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(3,5-difluoro-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	
85	7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			
86	3-(2-piridinil)-7-[[3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	

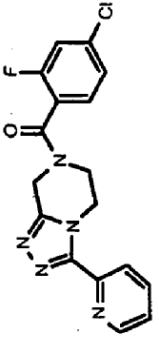
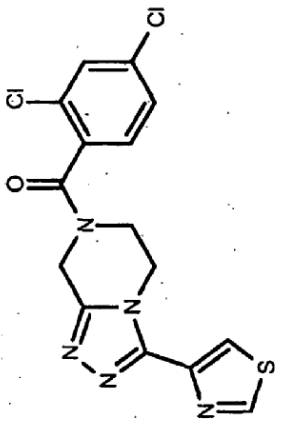
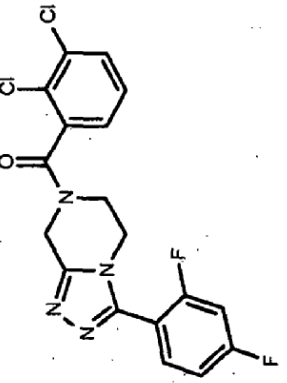
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	Ensayo 1	Ensayo 2
87	2-[(3-(2-piridinil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)carbonil]benzonitrilo		**	
88	7-[(2,3-difluorofenil)carbonil]-3-(2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	
89	7-[(2,6-diclorofenil)carbonil]-3-(2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		*	
90	7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(1,3-tiazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			

(continuación)

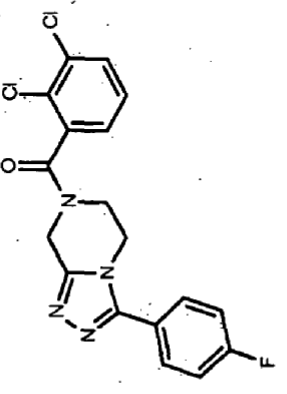
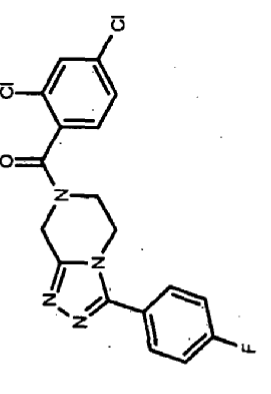
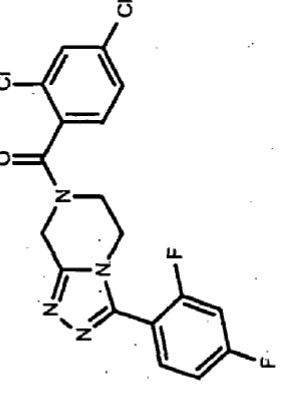
Ej.	Nombre	Estructura	Ensayo 1	Ensayo 2
91	7-[(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)carbonil]-3-(2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			
92	7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			
93	7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-3-(3-fluoro-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	
94	7-[(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)carbonil]-3-(2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	
95	7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-3-(5-fluoro-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	

(continuación)

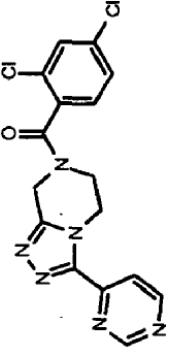
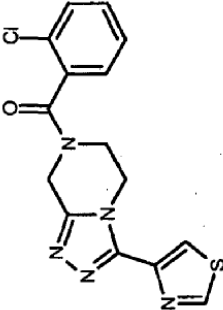
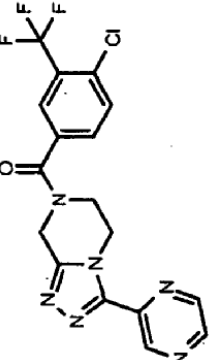
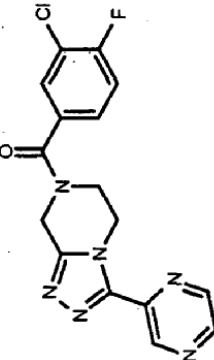
Ej.	Nombre	Estructura	Ensayo 1	Ensayo 2
96	7-[(4-cloro-2-fluorofenil)carbonil]-3-(2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	
97	7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-3-(1,3-tiazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			
98	7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-3-(2,4-difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	



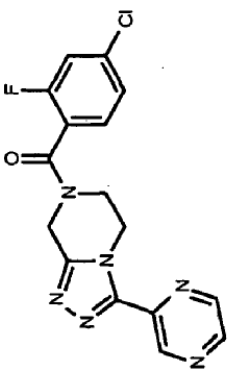
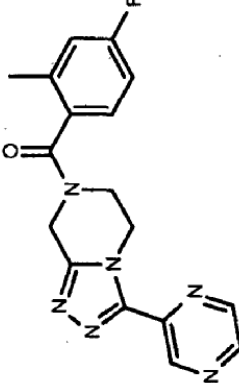
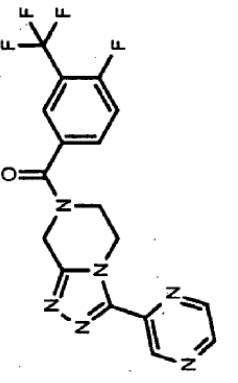
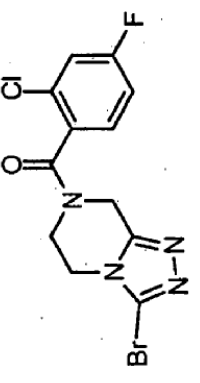
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	Ensayo 1	Ensayo 2
99	7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-3-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			
100	7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-3-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina <sup>a</sup>		**	
101	7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-3-(2,4-difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	

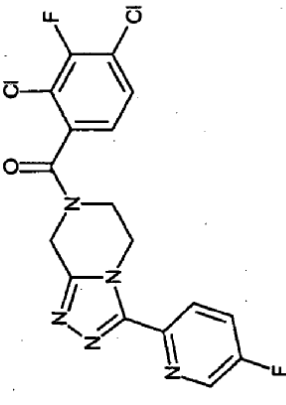
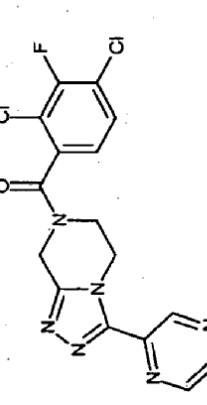
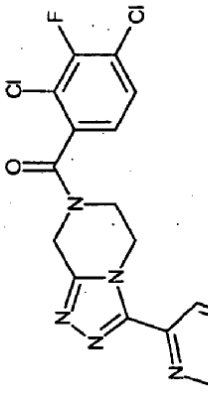
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	Ensayo 1	Ensayo 2
102	7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-3-(4-pirimidinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina <sup>a</sup>		**	
103	7-[(2-clorofenil)carbonil]-3-(1,3-tiazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			
104	7-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	
105	7-[(3-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	

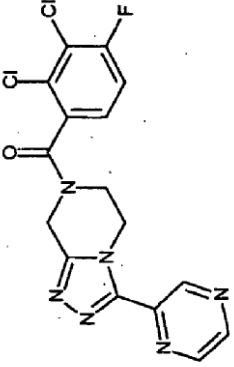
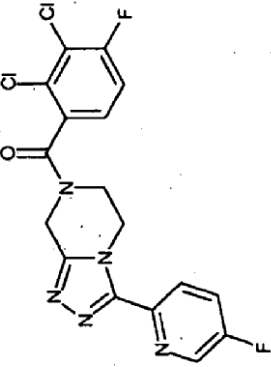
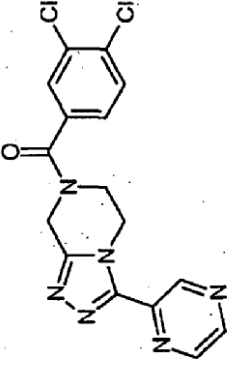
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	Ensayo 1	Ensayo 2
106	7-[(4-cloro-2-fluorofenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			
107	7-[(4-fluoro-2-metilfenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina zina		**	
108	7-[(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	
109	3-Bromo-7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		*	

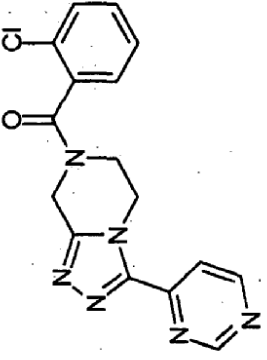
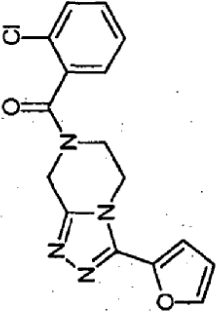
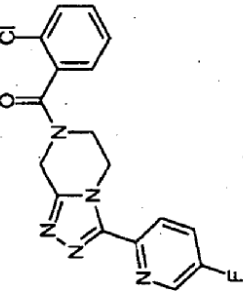
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	Ensayo 1	Ensayo 2
110	7-[(2,4-Dicloro-3-fluorofenil)carbonil] -3-(5-fluoro-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			
111	7-[(2,4-Dicloro-3-fluorofenil)carbonil] -3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			
112	7-[(2,4-Dicloro-3-fluorofenil)carbonil] -3-(4-pirimidini)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	

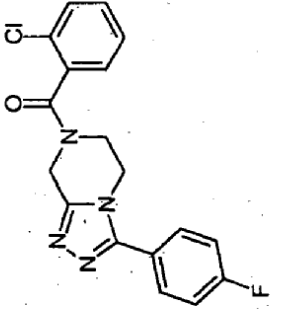
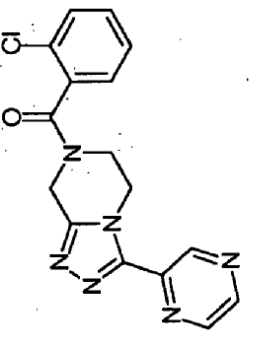
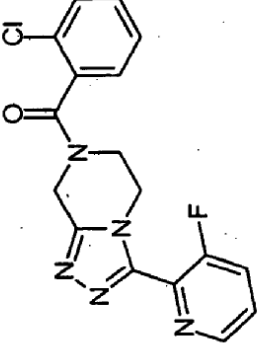
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	Ensayo 1	Ensayo 2
113	7-[(2,3-Dicloro-4-fluorofenil)carbonil] -3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			
114	7-[(2,3-Dicloro-4-fluorofenil)carbonil] -3-(5-fluoro-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			
115	7-[(3,4-diclorofenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	

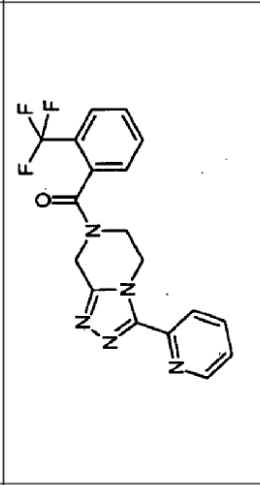
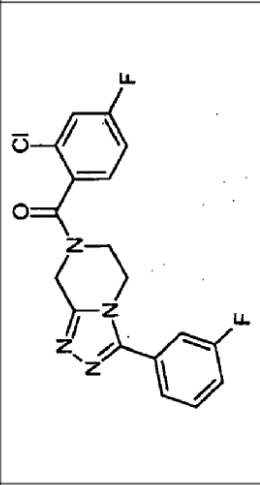
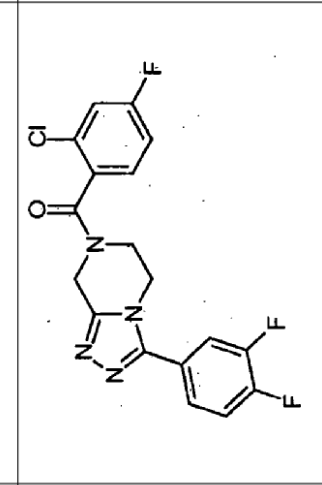
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	Ensayo 1	Ensayo 2
116	7-[(2-clorofenil)carbonil]-3-(4-pirimidinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		*	
117	7-[(2-clorofenil)carbonil]-3-(2-furanil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			
118	7-[(2-clorofenil)carbonil]-3-(5-fluoro-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	

(continuación)

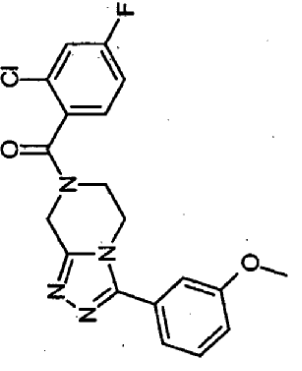
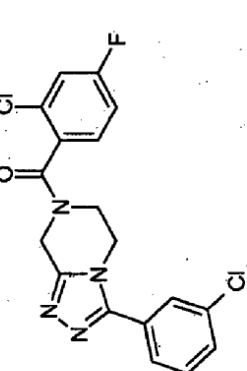
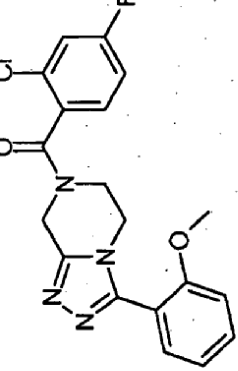
Ej.	Nombre	Estructura	Ensayo 1	Ensayo 2
119	7-[(2-clorofenil)carbonil]-3-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	
120	7-[(2-clorofenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	
121	7-[(2-clorofenil)carbonil]-3-(3-fluoro-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	

(continuación)

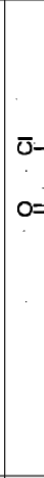
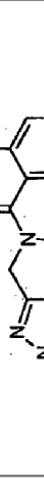


Ej.	Nombre	Estructura	Ensayo 1	Ensayo 2
122	3-(2-piridinil)-7-[(2-(trifluorometil)fenil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	
123	-3-(3-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	
124	7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(3,4-difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	



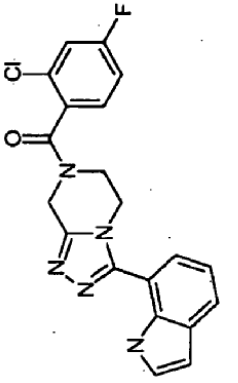
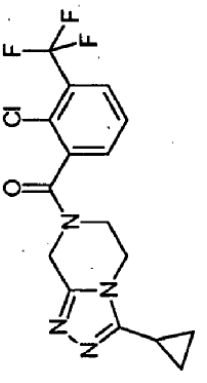
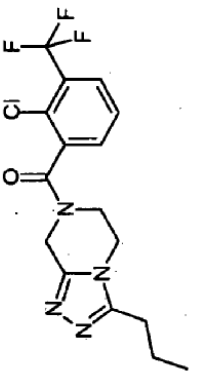
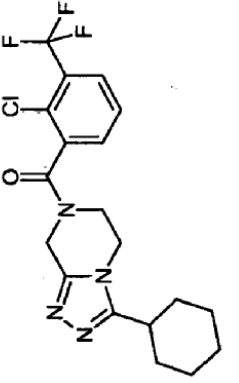
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	Ensayo 1	Ensayo 2
125	7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil] -3-[3-(metiloxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	
126	7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil] -3-(3-clorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	**
127	7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil] -3-[2-(metiloxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		*	

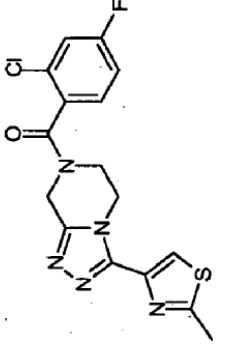
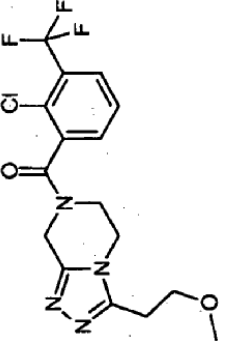
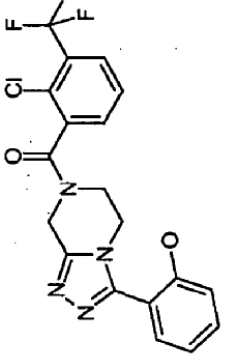
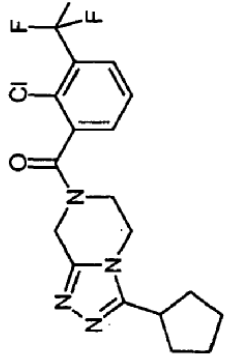
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	Ensayo 1	Ensayo 2
128	2-{7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il}fenol		*	
129	8-{7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il}quinolina		*	
130	7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(2,3-diclorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	
131	7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(2,3-difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	

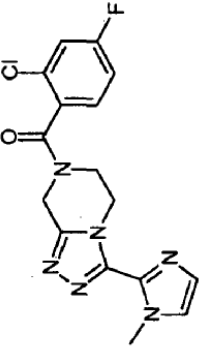
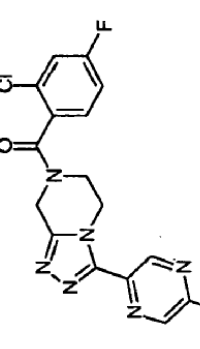
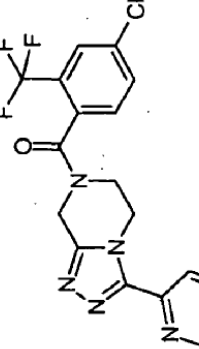
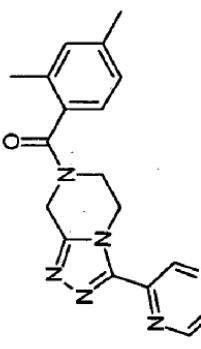
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	Ensayo 1	Ensayo 2
132	<p>7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(1-H-indol-7-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina</p>		**	
133	<p>7-[(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)carbonil]-3-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina</p>		**	
134	<p>7-[(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)carbonil]-3-propil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina</p>		**	
135	<p>7-[(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)carbonil]-3-ciclohexil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina</p>		**	

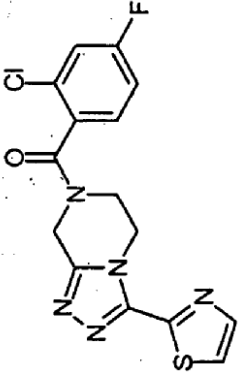
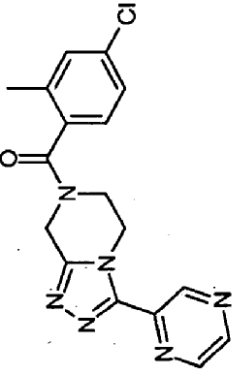
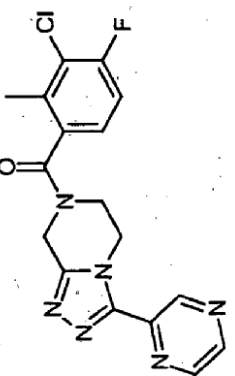
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	Ensayo 1	Ensayo 2
136	7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil] -3-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		*	
137	7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil ]carbonil]-3-[2-(metilox)etil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	
138	2-(7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil ]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)fenol			
139	7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil ]carbonil]-3-ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	

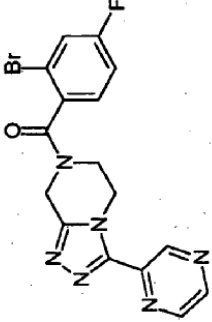
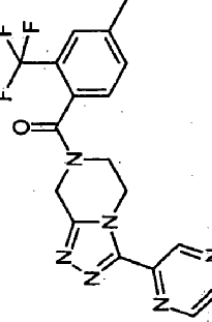
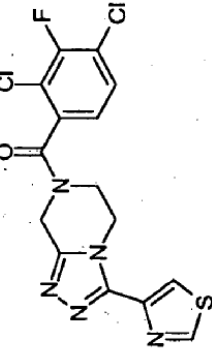
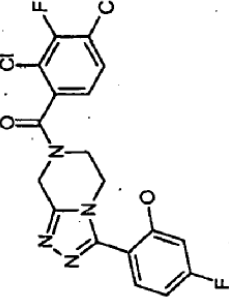
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	Ensayo 1	Ensayo 2
140	7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			
141	7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(5-cloro-2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		*	
142	7-[[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		**	
143	7-[(2,4-dimetilfenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina		*	

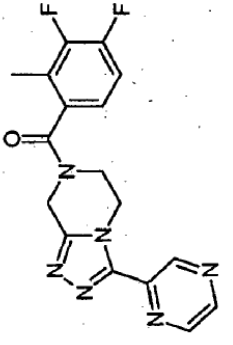
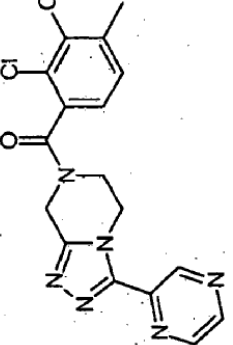
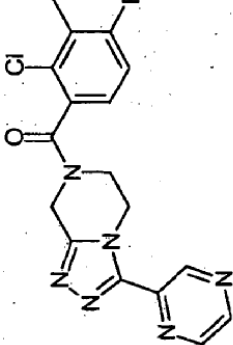
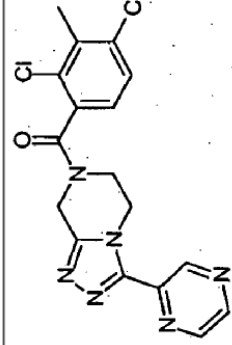
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	Ensayo 1	Ensayo 2
144	7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(1,3-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			**
145	7-[(4-cloro-2-metilfenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			**
146	7-[(3-cloro-4-fluoro-2-metilfenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			

(continuación)

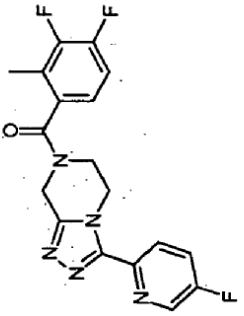
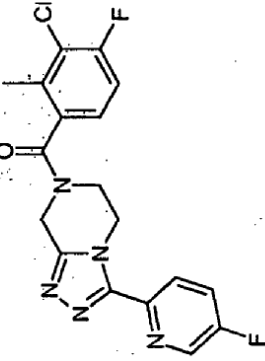
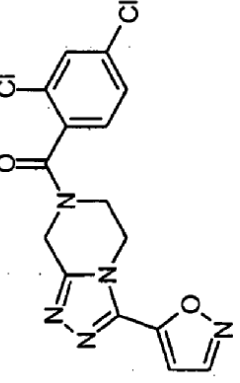
Ej.	Nombre	Estructura	Ensayo 1	Ensayo 2
147	7-[(2-bromo-4-fluorofenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			
148	7-[[4-metil-2-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			*
149	7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(1,3-tiazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			
150	2-[7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il]-5-fluorofenol			**

(continuación)

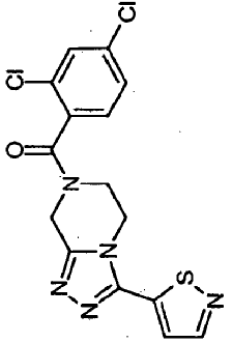
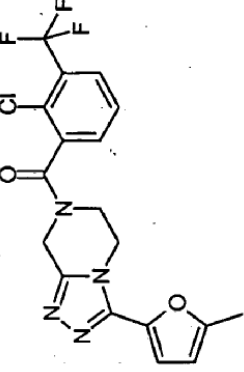
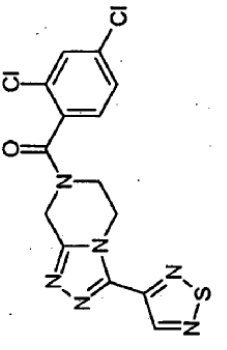
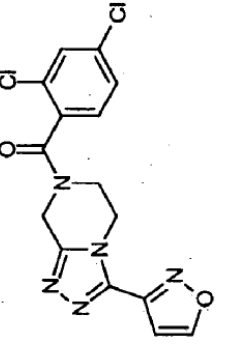
Ej.	Nombre	Estructura	Ensayo 1	Ensayo 2
151	7-[(3,4-difluoro-2-metilfenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			
152	7-[(2,3-dicloro-4-metilfenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			
153	7-[(2-cloro-4-fluoro-3-metilfenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			
154	7-[(2,4-dicloro-3-metilfenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			



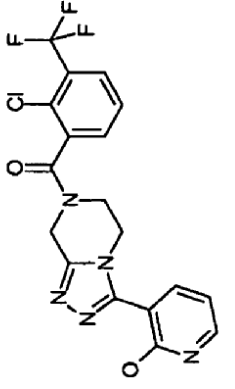
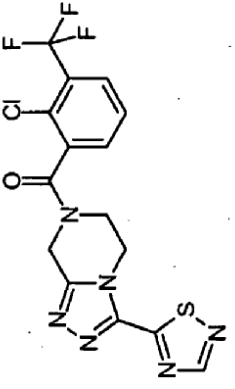
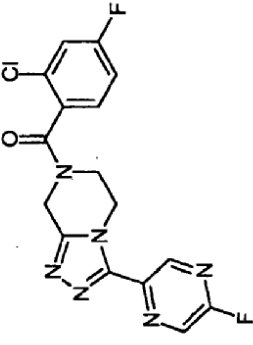
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	Ensayo 1	Ensayo 2
155	7-[(3,4-difluoro-2-metilfenil)carbonil]-3-(5-fluoro-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			**
156	7-[(3-cloro-4-fluoro-2-metilfenil)carbonil]-3-(5-fluoro-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			
157	7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-3-(5-isoxazolil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina <sup>a</sup>			*

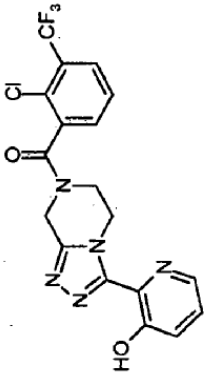
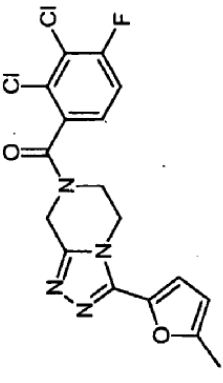
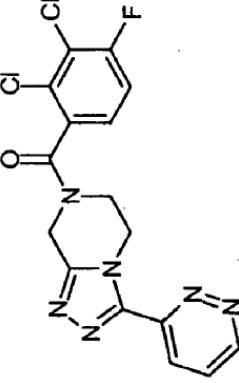
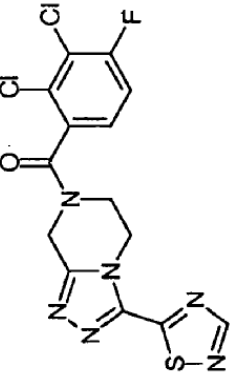
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	Ensayo 1	Ensayo 2
158	7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-3-(5-isotiazolil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina <sup>a</sup>			**
159	7-[(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)carbonil]-3-(5-metil-2-furanil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			
160	7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-3-(1,2,5-tiadiazol-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			**
161	7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-3-(3-isoxazolil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina <sup>a</sup>			*

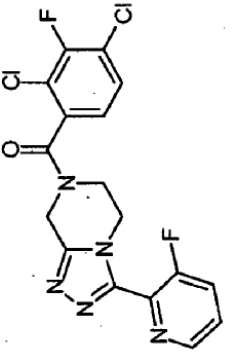
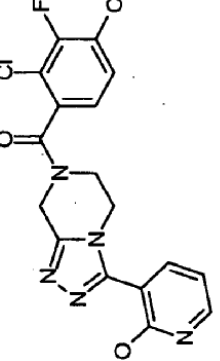
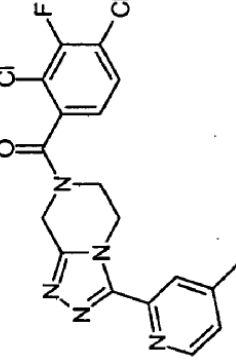
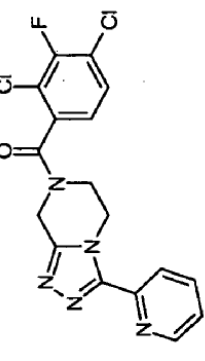
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	Ensayo 1	Ensayo 2
163	3-(7-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-2-piridinol			**
164	7-[(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			
165	7-[(2-cloro-4-fluorofenil]carbonil]-3-(5-fluoro-2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			**

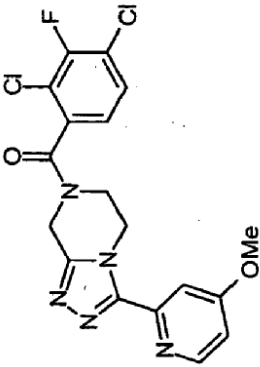
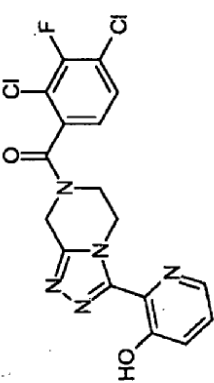
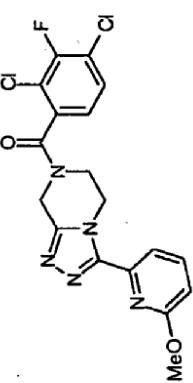
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	Ensayo 1	Ensayo 2
166	2-(7-{[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil}-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il}-3-piridinol			
167	7-[(2,3-dicloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(5-metil-2-furanil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			**
168	7-[(2,3-dicloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(3-piridaziril)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			**
169	7-[(2,3-dicloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			

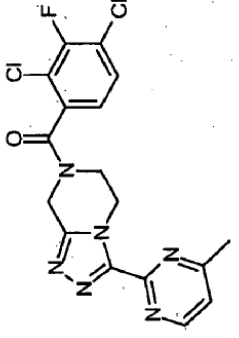
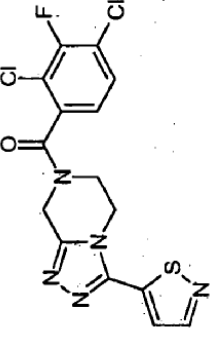
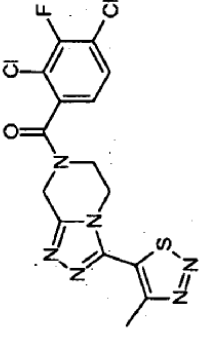
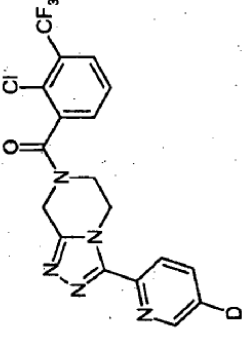
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	Ensayo 1	Ensayo 2
170	7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(3-fluoro-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			
171	3-{7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il}-2-piridinol			**
172	7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(4-metil-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			**
173	7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			

(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	Ensayo 1	Ensayo 2
174	7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-[4-(metiloxi)-2-piridinil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			
175	2-[7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il]-3-piridinol			**
176	7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-[6-(metiloxi)-2-piridinil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			**

(continuación)

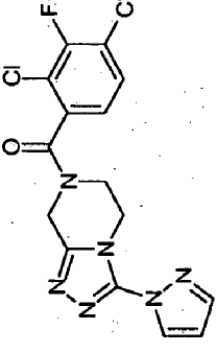
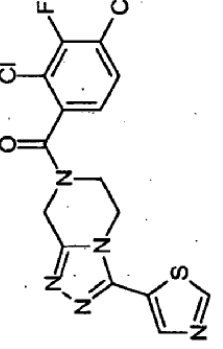
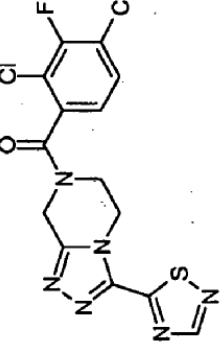
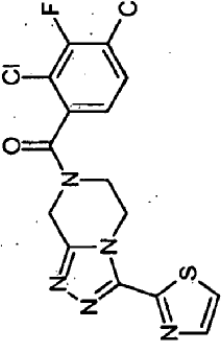
Ej.	Nombre	Estructura	Ensayo 1	Ensayo 2
177	7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil] -3-(4-metil-2-pirimidinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			
178	7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil] -3-(5-isotiazolil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			**
179	7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil] -3-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			6,2
180	7-[(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)carbonil]-3-(2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-d1			**

(continuación)

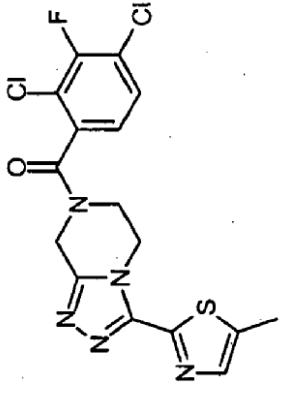
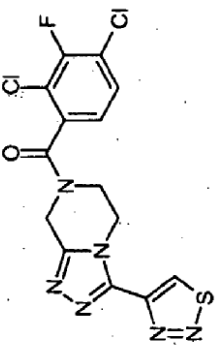
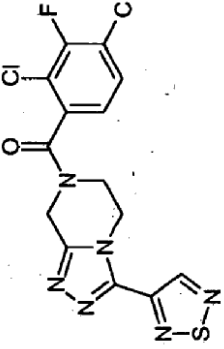
Ej.	Nombre	Estructura	Ensayo 1	Ensayo 2
181	7-[(2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)carbonil]-3-(2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-d1			**
182	7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-d1			
183	7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-d1			



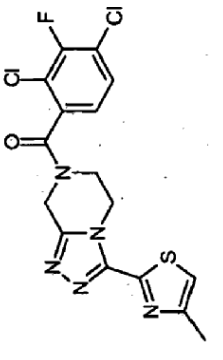
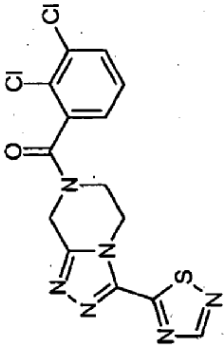
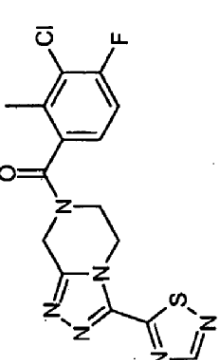
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	Ensayo 1	Ensayo 2
184	7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil] -3-(1H-pirazol-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			**
185	7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil] -3-(1,3-tiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			**
186	7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil] -3-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			
187	7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil] -3-(1,3-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			

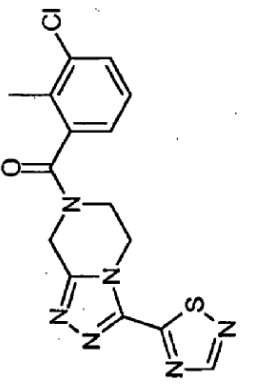
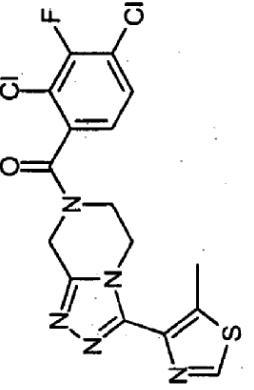
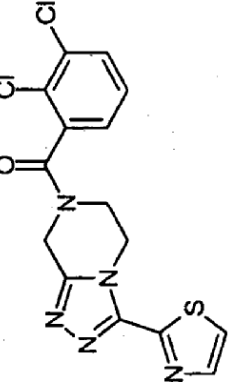
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	Ensayo 1	Ensayo 2
188	7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil] -3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			**
189	7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil] -3-(1,2,3-tiadiazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			**
190	7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil] -3-(1,2,5-tiadiazol-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			

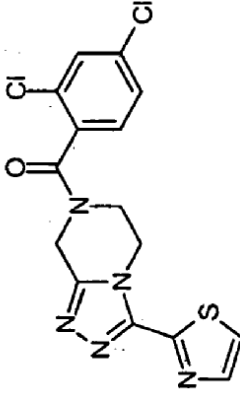
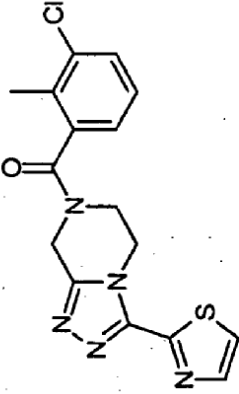
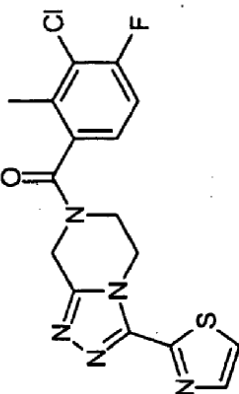
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	Ensayo 1	Ensayo 2
191	7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			**
192	7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-3-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			
193	7-[(3-cloro-4-fluoro-2-metilfenil)carbonil]-3-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			

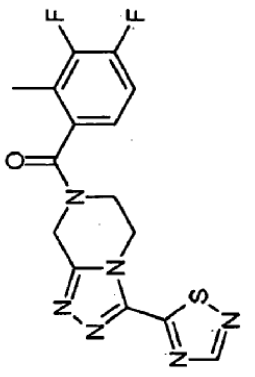
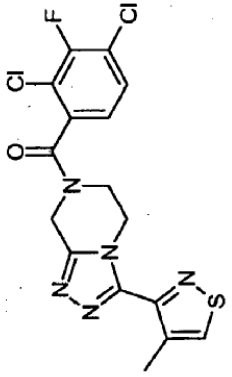
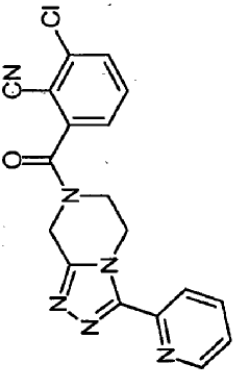
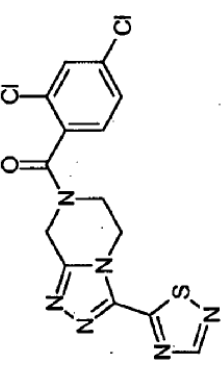
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	Ensayo 1	Ensayo 2
195	7-[(3-cloro-2-metilfenil)carbonil]-3-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			
197	7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			
198	7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(1,3-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			

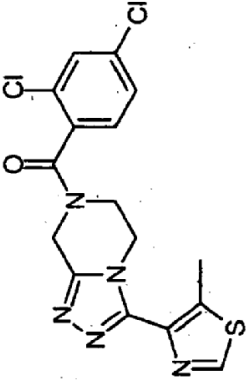
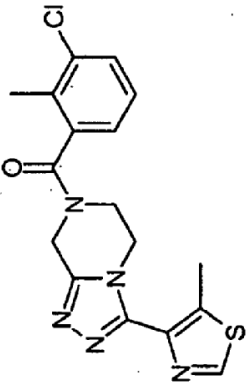
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	Ensayo 1	Ensayo 2
199	7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-3-(1,3-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			***
200	7-[(3-cloro-2-metilfenil)carbonil]-3-(1,3-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			***
201	7-[(3-cloro-4-fluoro-2-metilfenil)carbonil]-3-(1,3-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			

(continuación)

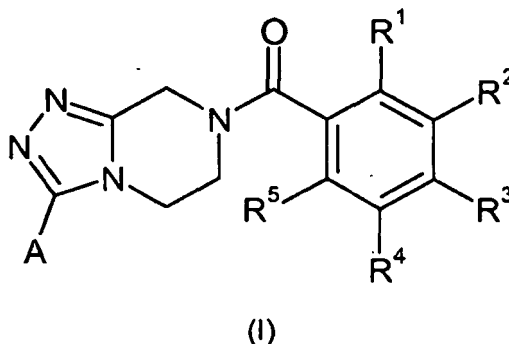
Ej.	Nombre	Estructura	Ensayo 1	Ensayo 2
202	7-[(3,4-difluoro-2-metilfenil)carbonil]-3-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			**
203	7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(4-metil-3-isotiazolil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			**
204	2-cloro-6-[[3-(2-piridinil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]carbonil]benzonitrilo			
205	7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-3-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			**

(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	Ensayo 1	Ensayo 2
206	7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			**
207	7-[(3-cloro-2-metilfenil)carbonil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina			**

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



en la que:

- 5 A es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, fluoroalquilo C<sub>1-2</sub>, halógeno, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Het, o fenilo, en la que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes que son independientemente flúor, cloro, alquilo C<sub>1-3</sub> o metoxi;

en la que Het es:

- 10 i) un anillo monocíclico heteroaromático de seis miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno en el anillo, o  
 ii) un anillo monocíclico heteroaromático de cinco miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos que son independientemente N, O o S, en la que como máximo uno de los heteroátomos del anillo de 5 miembros es O o S;

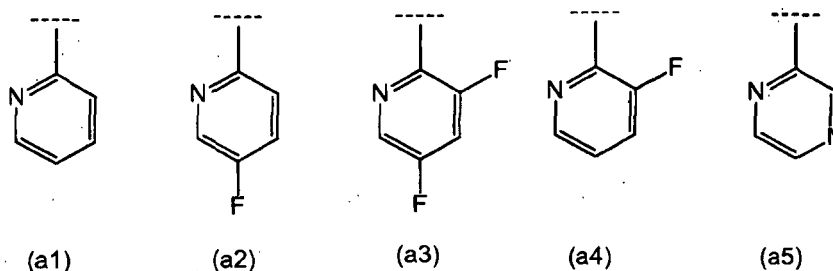
15 y en la que Het está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que son independientemente alquilo C<sub>1-3</sub>, flúor, cloro, OH (incluyendo un tautómero del mismo), o metoxi; y en la que:

- 20 R<sup>1</sup> es hidrógeno, cloro, flúor, bromo, fluoroalquilo C<sub>1</sub>, ciano o alquilo C<sub>1-3</sub>;  
 R<sup>2</sup> es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, fluoroalquilo C<sub>1</sub>, ciano o alquilo C<sub>1-3</sub>;  
 R<sup>3</sup> es hidrógeno, flúor o cloro;  
 R<sup>4</sup> es hidrógeno;  
 R<sup>5</sup> es hidrógeno, flúor, cloro o metilo; y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>;  
 o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se toman conjuntamente y son -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- en la que n<sup>1</sup> es 3, 4, 5 o 6;

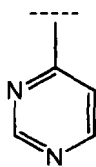
25 en la que, cuando A es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, fluoroalquilo C<sub>1-2</sub>, halógeno o NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, entonces R<sup>1</sup> es cloro, flúor, bromo, fluoroalquilo C<sub>1</sub>, ciano o alquilo C<sub>1-3</sub>, y al menos uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es diferente de hidrógeno; y cuando A es Het o fenilo opcionalmente sustituido, entonces R<sup>1</sup> es hidrógeno, cloro, flúor, bromo, fluoroalquilo C<sub>1</sub>, ciano o alquilo C<sub>1-3</sub>, y al menos uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es diferente de hidrógeno; y en la que, cuando R<sup>5</sup> es flúor, cloro o metilo, entonces R<sup>1</sup> es cloro, flúor, fluoroalquilo C<sub>1</sub> o metilo y R<sup>2</sup> es hidrógeno.

2. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

- 30 A es 4-fluorofenilo, o A es Het, en la que Het es un anillo monocíclico heteroaromático de 6 miembros de subfórmula (a1) a (a6):







(a6)

o Het es un anillo monocíclico heteroaromático de 5 miembros que es



- 5 3. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sup>1</sup> es cloro, flúor o metilo.
4. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sup>2</sup> es hidrógeno, flúor, cloro, -CF<sub>3</sub> o metilo.
5. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sup>5</sup> es hidrógeno.
6. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que:
- 10 R<sup>1</sup> es cloro, flúor o metilo;  
R<sup>2</sup> es hidrógeno, flúor, cloro, -CF<sub>3</sub> o metilo;  
R<sup>3</sup> es hidrógeno, flúor o cloro; y R<sup>5</sup> es hidrógeno, flúor o cloro;  
en el que al menos uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es diferente de hidrógeno; y  
en el que, cuando R<sup>5</sup> es flúor o cloro, entonces R<sup>2</sup> es hidrógeno y R<sup>3</sup> es flúor o cloro.
- 15 7. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es:
- 3-bromo-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-etil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
20 7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-3-etil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
3-bromo-7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
3-bromo-7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
3-bromo-7-[(2,4,6-triclorofenil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
3-bromo-7-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
25 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(4-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(4-pirimidinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
30 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(3-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(metiloxi)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(4-morfolinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(1-pirrolidinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
35 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-N,N-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-amina,  
7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-amina,  
3-(1-azetidil)-7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(1-piperidinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(2,4-difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
40 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(1,1-dimetiletil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(6-metil-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(3-metil-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,  
45 7-[[2-cloro-4-fluorofenil]carbonil]-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina,

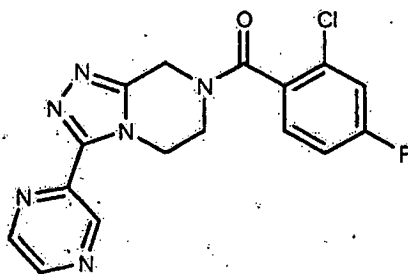




- 7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(5-fluoro-2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina;  
 2-(7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-3-piridinol;  
 7-[(2,3-dicloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(5-metil-2-furanil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina;  
 7-[(2,3-dicloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(3-piridazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina;  
 5 7-[(2,3-dicloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina;  
 7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(3-fluoro-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina;  
 3-(7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-2-piridinol;  
 7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(4-metil-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina;  
 7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina;  
 10 7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-[4-(metiloxi)-2-piridinil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina;  
 2-(7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-3-piridinol;  
 7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-[6-(metiloxi)-2-piridinil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina;  
 7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(4-metil-2-pirimidinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina;  
 15 7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(5-isotiazolil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina;  
 7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina;  
 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-([<sup>2</sup>H]-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina;  
 7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-([<sup>2</sup>H]-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina;  
 7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-([<sup>4</sup>-<sup>2</sup>H]-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina;  
 7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-([<sup>5</sup>-<sup>2</sup>H]-piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina;  
 20 7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(1H-pirazol-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina;  
 7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(1,3-tiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina;  
 7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina;  
 7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(1,3-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina;  
 7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina;  
 25 7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(1,2,3-tiadiazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina;  
 7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(1,2,5-tiadiazol-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina;  
 7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina;  
 7-[(2,3-diclorofenil)carbonil]-3-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina;  
 7-[(3-cloro-4-fluoro-2-metilfenil)carbonil]-3-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina;  
 30 7-[(3-cloro-2-metilfenil)carbonil]-3-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina;  
 7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina;  
 7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(1,3-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina;  
 7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-3-(1,3-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina;  
 7-[(3-cloro-2-metilfenil)carbonil]-3-(1,3-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina;  
 35 7-[(3-cloro-4-fluoro-2-metilfenil)carbonil]-3-(1,3-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina;  
 7-[(3,4-difluoro-2-metilfenil)carbonil]-3-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina;  
 7-[(2,4-dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(4-metil-3-isotiazolil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina;  
 2-cloro-6-[[3-(2-piridinil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]carbonil]benzonitrile;  
 7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-3-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina;  
 40 o 7-[(3-cloro-2-metilfenil)carbonil]-3-(5-metil-1,3-tiazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina;  
 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

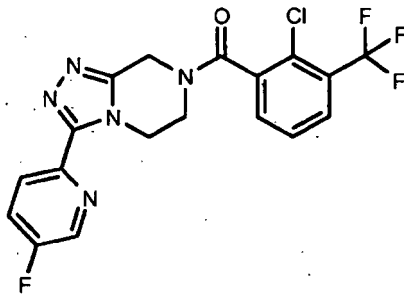
8. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

7-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



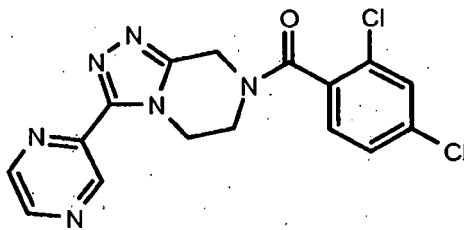
45 o

7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(5-fluoro-2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



o

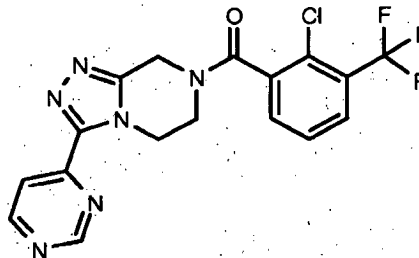
7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



5

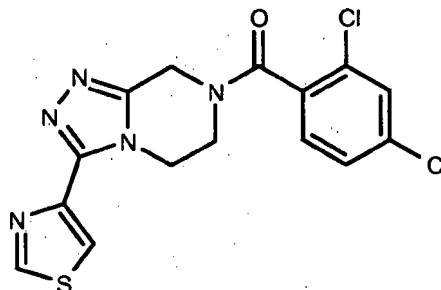
o

7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(4-pirimidinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



o

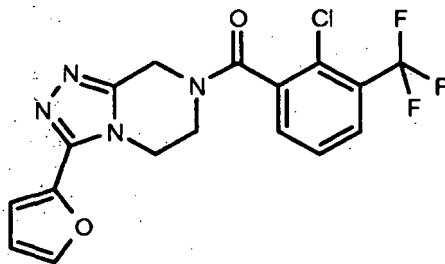
7-[(2,4-diclorofenil)carbonil]-3-(1,3-tiazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



10

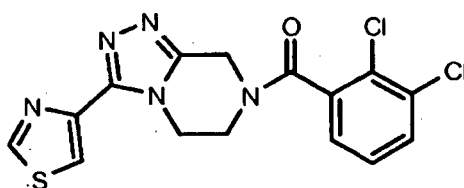
o

7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil]-3-(2-furanil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



o

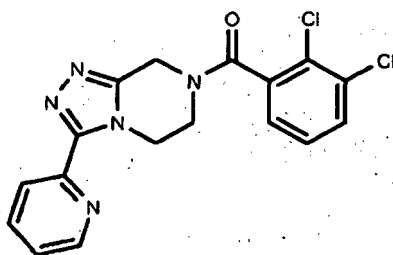
7-[(2,3-diclorofenil)carbonyl]-3-(1,3-tiazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



5

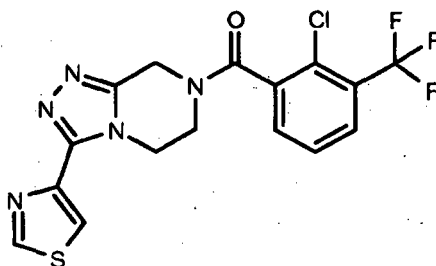
o

7-[(2,3-diclorofenil)carbonyl]-3-(2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



o

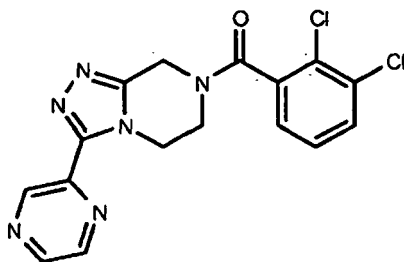
7-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbonyl]-3-(1,3-tiazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



10

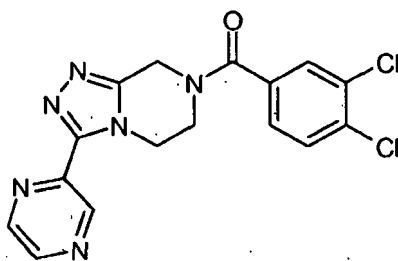
o

7-[(2,3-diclorofenil)carbonyl]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



o

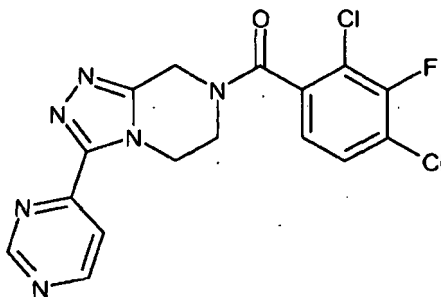
7-[(3,4-diclorofenil)carbonil]-3-(2-pirazinil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazina



5

o

7-[(2,4-Dicloro-3-fluorofenil)carbonil]-3-(4-pirimidinil)-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina



o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos.

10 9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y un transportador o excipiente farmacéuticamente aceptable:

10. Una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 junto con otro agente o agentes terapéuticos adicionales.

15 11. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en tratamiento.