

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 646 488**

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: **28.03.2014 PCT/EP2014/056367**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.10.2014 WO14154895**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.03.2014 E 14713844 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.09.2017 EP 2948455**

54 Título: **N-acil-(3-sustituido)-(8-sustituido)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinas como antagonistas selectivos del receptorNK-3, composición farmacéutica, métodos para uso en trastornos mediados por el receptor NK-3**

30 Prioridad:

**29.03.2013 EP 13161863**

**15.11.2013 EP 13193025**

**07.02.2014 EP 14154303**

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

**14.12.2017**

73 Titular/es:

**OGEDA S.A. (100.0%)  
Rue Adrienne Bolland, 47  
6041 Charleroi, BE**

72 Inventor/es:

**HOVEYDA, HAMID;  
DUTHEUIL, GUILLAUME y  
FRASER, GRAEME**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 646 488 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

N-acil-(3-sustituido)-(8-sustituido)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinas como antagonistas selectivos del receptor NK-3, composición farmacéutica, métodos para uso en trastornos mediados por el receptor NK-3

## Campo de invención

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

## Antecedentes de la invención

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

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

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

- 35 La esquizofrenia se clasifica en subgrupos. El tipo paranoide se caracteriza por delirios y alucinaciones y ausencia de trastorno del pensamiento, comportamiento desorganizado y aplanamiento afectivo. En el tipo desorganizado, que también se denomina "esquizofrenia hebefrénica" en la clasificación internacional de enfermedades (ICD), el trastorno del pensamiento y el efecto plano están presentes juntos. En el tipo catatónico, las alteraciones psicomotoras prominentes son evidentes y los síntomas pueden incluir estupor catatónico y flexibilidad cerosa. En el tipo indiferenciado, los síntomas psicóticos están presentes, pero los criterios para los tipos paranoicos, desorganizados o catatónicos no se han cumplido. Los síntomas de la esquizofrenia normalmente se manifiestan en tres categorías amplias, esto es, síntomas positivos, negativos y cognitivos. Los síntomas positivos son aquellos que representan un "exceso" de experiencias normales, tales como alucinaciones y delirios. Los síntomas negativos son aquellos en los que el paciente sufre de una falta de experiencias normales, tales como anhedonia y falta de interacción social. Los síntomas cognitivos se relacionan con el deterioro cognitivo en esquizofrénicos, como la falta de atención sostenida y los déficits en la toma de decisiones. Los medicamentos antipsicóticos actuales (APD) son bastante exitosos en el tratamiento de los síntomas positivos, pero no son tan buenos para los síntomas negativos y cognitivos. Contrariamente a eso, se ha demostrado clínicamente que los antagonistas de NK-3 mejoran los síntomas tanto positivos como negativos en esquizofrénicos (Meltzer et al., Am. J. Psychiatry, 2004, 161, 975-984) y mejoran el comportamiento cognitivo de los esquizofrénicos (Curr. Opin. Invest. Drug, 2005, 6, 717-721).

- 40 En ratas, los estudios morfológicos proporcionan evidencia de interacciones putativas entre las neuronas NKB y el eje reproductivo hipotalámico (Krajewski et al., J. Comp. Neurol., 2005, 489(3), 372-386). En las neuronas nucleares arqueadas, la expresión de NKB se colocaliza con el receptor de estrógenos  $\alpha$  y la dinorfina, implicados en la retroalimentación de la progesterona a la secreción de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) (Burke et al., J. Comp. Neurol., 2006, 498(5), 712-726; Goodman et al., Endocrinology, 2004, 145(6), 2959-2967). Además, el receptor NK-3 está altamente expresado en el núcleo arqueado del hipotálamo en las neuronas que participan en la regulación de la liberación de GnRH.

- 55 El documento WO 00/43008 describe un método para suprimir la producción de gonadotropinas y/o andrógenos con antagonistas del receptor NK-3 específicos. Más particularmente, la solicitud WO 00/43008 se refiere a la reducción del

nivel sanguíneo de la hormona luteinizante (LH) mediante la administración de un antagonista del receptor NK-3. De forma simultánea o alternativamente con supresión de gonadotropinas, el documento WO 00/43008 también se refiere a la supresión de la producción de andrógenos con antagonistas del receptor NK-3. Recientemente se ha postulado que NKB actúa autosinápticamente sobre las neuronas kisspeptinas en el núcleo arcuato para sincronizar y dar forma a la secreción pulsátil de kisspeptina e impulsar la liberación de GnRH de las fibras en la eminencia media (Navarro et al., J. of Neuroscience, 2009, 23(38), 11859-11866). Todas estas observaciones sugieren una utilidad terapéutica para los moduladores del receptor NK-3 para las enfermedades dependientes de hormonas sexuales.

Los receptores NK-3 también se encuentran en el plexo mientérico y submucoso humano del colon sigmoide, así como en el fondo gástrico (Dass et al., Gastroenterol., 2002, 122 (Suppl 1), Abstract M1033) con particular expresión observada en neuronas aferentes primarias intrínsecas mientéricas (IPAN) (Lomax and Furness, Cell Tissue Res, 2000, 302, 59-3). La estimulación intensa de las IPAN cambia los patrones de motilidad intestinal y sensibilidad intestinal. Los experimentos de electrofisiología han demostrado que la activación del receptor NK-3 cambia el umbral de voltaje de los potenciales de acción en los IPAN y promueve la generación de potenciales de meseta de larga duración (Copel et al., J Physiol, 2009, 587, 1461-1479) que pueden sensibilizar estas neuronas a estímulos mecánicos y químicos lo que conduce a efectos en la motilidad y secreción intestinal. Del mismo modo, el síndrome del intestino irritable (IBS) se caracteriza por la hipersensibilidad del paciente a los estímulos mecánicos y químicos. De este modo, los antagonistas de NK-3 se han probado en modelos preclínicos de IBS donde se ha demostrado que son efectivos para reducir el comportamiento nociceptivo causado por la distensión colorrectal (Fioramonti et al., Neurogastroenterol Motil, 2003, 15, 363-369; Shafiq et al., Neurogastroenterol Motil, 2004, 16, 223-231) y, sobre esta base, los antagonistas de NK-3 se han avanzado en el desarrollo clínico para el tratamiento del IBS (Houghton et al., Neurogastroenterol Motil, 2007, 19, 732-743; Dukes et al., Gastroenterol, 2007, 132, A60).

Se han desarrollado antagonistas no peptídicos para cada uno de los receptores de taquiquinina. Algunos de ellos han sido descritos como moduladores duales capaces de modular ambos receptores NK-2 y NK-3 (documento WO 06/120478). Sin embargo, los antagonistas no peptídicos conocidos del receptor NK-3 adolecen de una serie de inconvenientes, especialmente un perfil de seguridad deficiente y una penetrabilidad limitada del CNS que pueden limitar el éxito de estos compuestos en el desarrollo clínico.

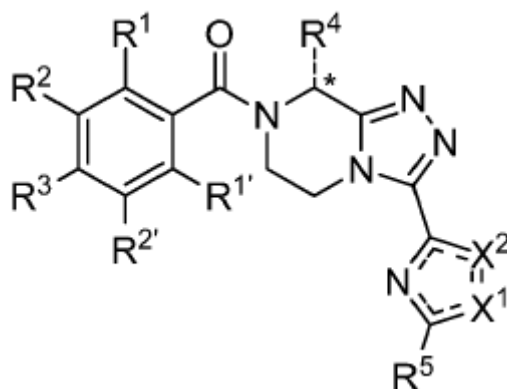
Sobre esta base, los nuevos antagonistas potentes y selectivos del receptor NK-3 pueden ser de valor terapéutico para la preparación de fármacos útiles en el tratamiento y/o prevención de trastornos o enfermedades periféricas y del CNS en los que se implican NKB y los receptores NK-3.

La potencia diana sola, que se puede demostrar mediante datos de unión competitiva, no es suficiente para el desarrollo de fármacos. Por el contrario, la eficacia in vivo depende de la consecución de una concentración de fármaco "libre" relevante con respecto a la potencia objetivo en el sitio de acción fisiológica. Las moléculas de fármaco por lo general se unen de forma reversible a proteínas y lípidos en el plasma. La fracción "libre" se refiere a la concentración de fármaco que está libre y, por lo tanto, está disponible para comprometer el objetivo biológico y provocar la actividad farmacológica. Esta fracción libre se determina comúnmente usando ensayos de unión a proteínas plasmáticas (PPB). La fracción de fármaco libre es relevante no solo para lograr la actividad farmacológica deseada, sino también actividades potencialmente indeseables que incluyen un metabolismo hepático rápido (lo que conduce a un alto aclaramiento de primer paso y por consiguiente una biodisponibilidad oral deficiente) así como posibles actividades fuera del objetivo que pueden conducir a preocupaciones de seguridad (por ejemplo, inhibición de la actividad del canal de iones hERG, un marcador ampliamente aceptado de toxicidad cardiovascular).

La invención abarca, de este modo, los compuestos de fórmula general I, sus solvatos farmacéuticamente aceptables, así como los métodos de uso de tales compuestos o composiciones que comprenden tales compuestos como antagonistas del receptor NK-3. Los compuestos de fórmula I son N-acil-(3-sustituido)-(8-sustituido)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinas. Los compuestos de la invención se describen en general en la solicitud de patente internacional WO2011/121137, pero ninguno se ejemplifica específicamente en la misma. Por otro lado, las 5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4] triazolo[4,3-a] pirazinas no sustituidas y de este modo no quirales se han descrito en el documento WO2010/125102 como moduladores de un objetivo no relacionado, concretamente P2X7.

## Resumen

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



y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

R<sup>1</sup> es H, F o metilo;

R<sup>1'</sup> es H;

5 R<sup>2</sup> es H, F, Cl o metoxi;

R<sup>2'</sup> es H o F;

R<sup>3</sup> es H, F, Cl, metilo, trifluorometilo o, nitrilo;

R<sup>4</sup> es metilo, etilo, n-propilo, hidroxietilo, metoxietilo, trifluorometilo, difluorometilo o fluorometilo;

10 R<sup>5</sup> es metilo, etilo, metoximetilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo o 2,2,2-trifluoroetilo, preferiblemente

R<sup>5</sup> es metilo, etilo, metoximetilo, trifluorometilo, difluorometilo o fluorometilo;

X<sup>1</sup> es N y X<sup>2</sup> es S u O; o X<sup>1</sup> es S y X<sup>2</sup> es N;

== representa un enlace doble o sencillo dependiendo de X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup>;

\* - - - representa el enantiómero (R) o el racemato del compuesto de fórmula I.

15 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la invención o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

20 La invención también se refiere al uso de los compuestos anteriores o sus solvatos farmacéuticamente aceptables como agentes reductores de los niveles en circulación de LH.

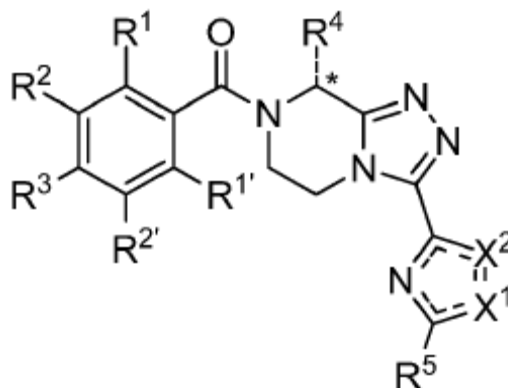
La invención proporciona además compuestos para uso en métodos de tratamiento y/o prevención de depresión, ansiedad, psicosis, esquizofrenia, trastornos psicóticos, trastornos bipolares, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD), dolor, convulsiones, obesidad, enfermedades inflamatorias incluyendo síndrome de colon irritable (IBS) y trastornos inflamatorios del  
 25 intestino, vómitos, preeclampsia, enfermedades relacionadas con las vías respiratorias, incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, hiperreactividad de las vías respiratorias, broncoconstricción y tos, trastornos de la reproducción, enfermedades dependientes de las hormonas sexuales y anticoncepción incluyendo, pero sin limitarse a hiperplasia benigna de próstata (BPH), hiperplasia prostática, carcinoma prostático metastásico, cáncer testicular, cáncer de mama, cáncer de ovario, acné dependiente de andrógenos, calvicie de patrón masculino, endometriosis,  
 30 pubertad anormal, fibrosis uterina, fibroma uterino tumor, cánceres dependientes de hormonas, hiperandrogenismo, hirsutismo, virilización, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), enfermedad disfórica premenstrual (PMDD), síndrome HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans), hipertecosis ovárica (HAIR-AN con hiperplasia de células de teca luteinizada en estroma ovárico), otras manifestaciones de altas concentraciones de andrógenos intraováricos (por ejemplo, detención de maduración folicular, atresia, anovulación, dismenorrea,  
 35 hemorragia uterina disfuncional, infertilidad), tumor productor de andrógenos (tumor virulento ovárico o suprarrenal), menorragia y adenomiosis que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto

- o solvato farmacéuticamente aceptable de fórmula I, a un paciente que lo necesite. La invención proporciona además métodos de tratamiento y/o prevención de depresión, ansiedad, psicosis, esquizofrenia, trastornos psicóticos, trastornos bipolares, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD), dolor, convulsiones, obesidad, enfermedades inflamatorias incluyendo síndrome de colon irritable (IBS) y trastornos inflamatorios del intestino, vómitos, preeclampsia, enfermedades relacionadas con las vías respiratorias, incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, hiperreactividad de las vías respiratorias, broncoconstricción y tos, incontinencia urinaria, trastornos de reproducción, enfermedades dependientes de las hormonas sexuales y anticoncepción incluyendo, pero sin limitarse a hiperplasia benigna de próstata (BPH), hiperplasia prostática, carcinoma prostático metastásico, cáncer testicular, cáncer de mama, cáncer de ovario, acné dependiente de andrógenos, calvicie de patrón masculino, endometriosis, pubertad anormal, fibrosis uterina, tumor fibroide uterino, leiomioma uterino, cánceres dependientes de hormonas, hiperandrogenismo, hirsutismo, virilización, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), enfermedad disfórica premenstrual (PMDD), síndrome HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans), hipertecosis ovárica (HAIR-AN con hiperplasia de células de teca luteinizada en estroma ovárico), otras manifestaciones de altas concentraciones de andrógenos intraováricos (por ejemplo, detención de maduración folicular, atresia, anovulación, dismenorrea, hemorragia uterina disfuncional, infertilidad), tumor productor de andrógenos (tumor virulento ovárico o suprarrenal), menorragia y adenomiosis que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o solvato farmacéuticamente aceptable de fórmula I, a un paciente que lo necesite. Preferiblemente, el paciente es un animal de sangre caliente, más preferiblemente un ser humano.
- 20 La invención proporciona además compuestos para uso en métodos de tratamiento para trastornos ginecológicos e infertilidad. En particular, la invención proporciona métodos para disminuir y/o suprimir el aumento de LH en la concepción asistida que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o solvato farmacéuticamente aceptable de fórmula I, a un paciente que lo necesite. Preferiblemente, el paciente es un animal de sangre caliente, más preferiblemente una mujer.
- 25 La invención proporciona además compuestos para uso en métodos para afectar la producción de andrógenos para causar la castración masculina e inhibir el impulso sexual en delincuentes sexuales masculinos que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o solvato farmacéuticamente aceptable de fórmula I, a un paciente que lo necesite. Preferiblemente, el paciente es un animal de sangre caliente, más preferiblemente un hombre.
- 30 La invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula I o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como un medicamento. Preferiblemente, el medicamento se usa para el tratamiento y/o prevención de depresión, ansiedad, psicosis, esquizofrenia, trastornos psicóticos, trastornos bipolares, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD), dolor, convulsiones, obesidad, enfermedades inflamatorias incluyendo síndrome de colon irritable (IBS) y trastornos inflamatorios del intestino, vómitos, preeclampsia, enfermedades relacionadas con las vías respiratorias, incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, hiperreactividad de las vías respiratorias, broncoconstricción y tos, trastornos de la reproducción, enfermedades dependientes de las hormonas sexuales y anticoncepción incluyendo, pero sin limitarse a hiperplasia benigna de próstata (BPH), hiperplasia prostática, carcinoma prostático metastásico, cáncer testicular, cáncer de mama, cáncer de ovario, acné dependiente de andrógenos, calvicie de patrón masculino, endometriosis, pubertad anormal, fibrosis uterina, fibroma uterino tumor, cánceres dependientes de hormonas, hiperandrogenismo, hirsutismo, virilización, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), enfermedad disfórica premenstrual (PMDD), síndrome HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans), hipertecosis ovárica (HAIR-AN con hiperplasia de células de teca luteinizada en estroma ovárico), otras manifestaciones de altas concentraciones de andrógenos intraováricos (por ejemplo, detención de maduración folicular, atresia, anovulación, dismenorrea, hemorragia uterina disfuncional, infertilidad), tumor productor de andrógenos (tumor virulento ovárico o suprarrenal), menorragia y adenomiosis. Preferiblemente, el medicamento se usa para el tratamiento y/o prevención de depresión, ansiedad, psicosis, esquizofrenia, trastornos psicóticos, trastornos bipolares, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD), dolor, convulsiones, obesidad, enfermedades inflamatorias incluyendo síndrome de colon irritable (IBS) y trastornos inflamatorios del intestino, vómitos, preeclampsia, enfermedades relacionadas con las vías respiratorias, incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, hiperreactividad de las vías respiratorias, broncoconstricción y tos, incontinencia urinaria, trastornos de reproducción, enfermedades dependientes de las hormonas sexuales y anticoncepción incluyendo, pero sin limitarse a hiperplasia benigna de próstata (BPH), hiperplasia prostática, carcinoma prostático metastásico, cáncer testicular, cáncer de mama, cáncer de ovario, acné dependiente de andrógenos, calvicie de patrón masculino, endometriosis, pubertad anormal, fibrosis uterina, tumor fibroide uterino, leiomioma uterino, cánceres dependientes de hormonas, hiperandrogenismo, hirsutismo, virilización, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), enfermedad disfórica premenstrual (PMDD), síndrome HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans), hipertecosis ovárica (HAIR-AN con hiperplasia de células de teca luteinizada en estroma ovárico), otras manifestaciones de altas concentraciones de andrógenos intraováricos (por ejemplo, detención de maduración folicular, atresia, anovulación, dismenorrea, hemorragia uterina disfuncional, infertilidad), tumor productor de andrógenos (tumor virulento ovárico o suprarrenal), menorragia y adenomiosis. El medicamento también se puede usar para el

tratamiento de trastornos ginecológicos, infertilidad y para afectar la producción de andrógenos para causar la castración masculina.

Descripción detallada

Como se indicó anteriormente, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I:



5

y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

R<sup>1</sup> es H, F o metilo;

R<sup>1'</sup> es H;

R<sup>2</sup> es H, F, Cl o metoxi;

10 R<sup>2'</sup> es H o F;

R<sup>3</sup> es H, F, Cl, metilo, trifluorometilo o nitrilo;

R<sup>4</sup> es metilo, etilo, n-propilo, hidroxietilo, metoxietilo, trifluorometilo, difluorometilo o fluorometilo;

R<sup>5</sup> es metilo, etilo, metoximetilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo o 2,2,2-trifluoroetilo, preferiblemente R<sup>5</sup> es metilo, etilo, metoximetilo, trifluorometilo, difluorometilo o fluorometilo;

15 X<sup>1</sup> es N y X<sup>2</sup> es S u O; o X<sup>1</sup> es S y X<sup>2</sup> es N;

== representa un enlace doble o sencillo dependiendo de X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup>;

\* -- representa el enantiómero (R) o el racemato del compuesto de fórmula I.

En una realización específica de la invención, R<sup>5</sup> es metilo, etilo, metoximetilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo o 2,2,2-trifluoroetilo. En otra realización específica, R<sup>5</sup> es metilo, etilo, metoximetilo, trifluorometilo, difluorometilo o fluorometilo. En otra realización específica, R<sup>5</sup> es 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo o 2,2,2-trifluoroetilo.

20

Los compuestos preferidos de fórmula I y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos son aquellos en los que:

R<sup>1</sup> es H, F o metilo;

25 R<sup>1'</sup> es H;

R<sup>2</sup> es H, F, Cl o metoxi;

R<sup>2'</sup> es H o F;

R<sup>3</sup> es H, F, Cl, metilo, trifluorometilo o nitrilo;

R<sup>4</sup> es metilo, etilo, n-propilo o hidroxietilo;

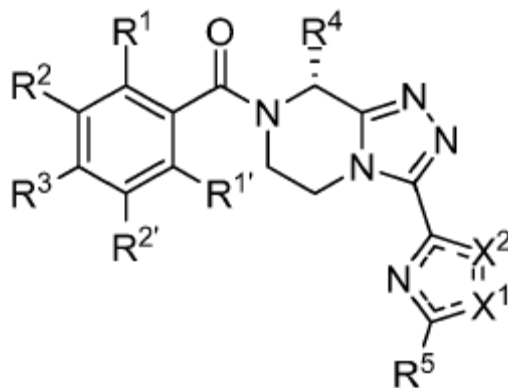
R<sup>5</sup> es metilo, etilo, trifluorometilo, difluorometilo, 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo o 2,2,2-trifluoroetilo, preferiblemente

R<sup>5</sup> es metilo, etilo o trifluorometilo;

X<sup>1</sup> es N y X<sup>2</sup> es S u O, preferiblemente X<sup>1</sup> es N y X<sup>2</sup> es S.

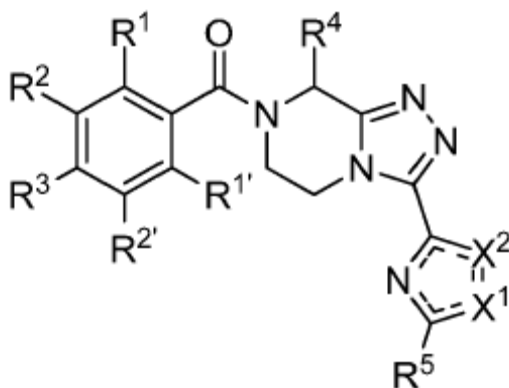
5 En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I es el enantiómero (R). En otra realización, el compuesto de fórmula I es el racemato.

En una realización, los compuestos preferidos de fórmula I son los de fórmula I':



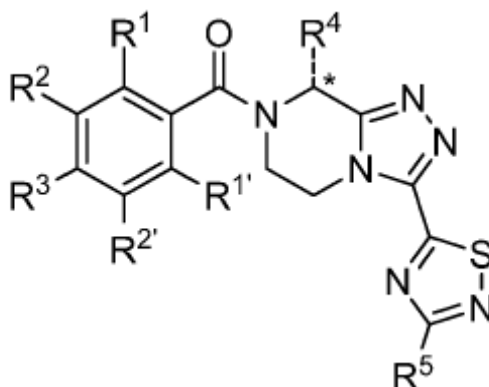
y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son como se definen en la fórmula I y  $\equiv$  representa un enlace doble o sencillo dependiendo de X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup>.

10 En una realización, los compuestos preferidos de fórmula I son los de fórmula I'':



y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son como se definen en la fórmula I y  $\equiv$  representa un enlace doble o sencillo dependiendo de X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup>.

En una realización, los compuestos preferidos de fórmula I son los de fórmula Ia:



y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

R<sup>1</sup> es H, F o metilo;

R<sup>1'</sup> es H;

5 R<sup>2</sup> es H, F, Cl o metoxi;

R<sup>2'</sup> es H o F;

R<sup>3</sup> es H, F, Cl, metilo, trifluorometilo o nitrilo;

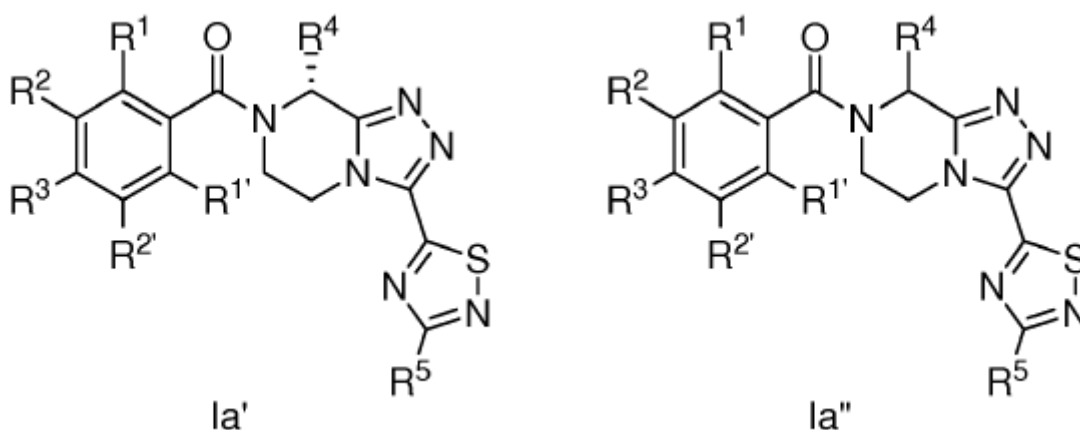
R<sup>4</sup> es metilo, etilo, n-propilo, hidroxietilo, metoxietilo, trifluorometilo, difluorometilo o fluorometilo, preferiblemente

R<sup>4</sup> es metilo, etilo, n-propilo o hidroxietilo;

10 R<sup>5</sup> es metilo, etilo, metoximetilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo o 2,2,2-trifluoroetilo, preferiblemente R<sup>5</sup> es metilo, etilo, metoximetilo, trifluorometilo, difluorometilo o fluorometilo, preferiblemente R<sup>5</sup> es metilo, etilo, trifluorometilo o difluorometilo, preferiblemente R<sup>5</sup> es metilo, etilo o trifluorometilo;

\* - - representa el enantiómero (R) o el racemato del compuesto de fórmula 1a.

En una realización, los compuestos preferidos de fórmula 1a son los de fórmula 1a' y Fórmula 1a'':



15

y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen en la fórmula 1a.

Los compuestos preferidos de fórmula 1a' y 1a'' y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos son aquellos en los que:

20 R<sup>1</sup> es H, F o metilo;



R<sup>1</sup> es H;

R<sup>2</sup> es H, F, Cl o metoxi;

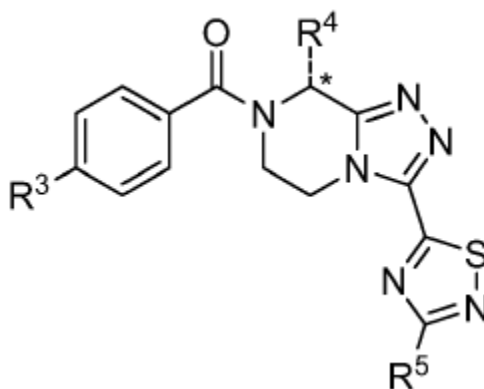
R<sup>2'</sup> es H o F;

R<sup>3</sup> es H, F, Cl, metilo, trifluorometilo o nitrilo;

5 R<sup>4</sup> es metilo, etilo, n-propilo o hidroxietilo;

R<sup>5</sup> es metilo, etilo, trifluorometilo o difluorometilo, preferiblemente R<sup>5</sup> es metilo, etilo o trifluorometilo.

En una realización, los compuestos preferidos de fórmula la son los de fórmula la-1:



y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

10 R<sup>3</sup> es H, F, Cl, metilo, trifluorometilo o nitrilo, preferiblemente R<sup>3</sup> es H, F o Cl;

R<sup>4</sup> es metilo, etilo, n-propilo, hidroxietilo, metoxietilo, trifluorometilo, difluorometilo o fluorometilo, preferiblemente

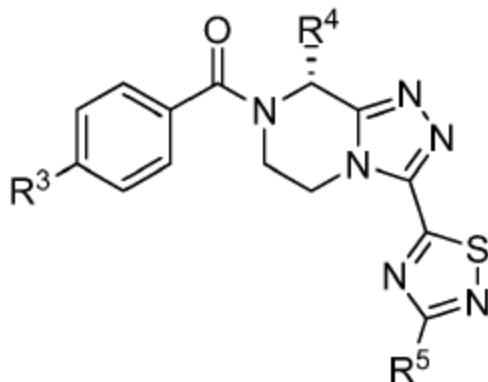
R<sup>4</sup> es metilo, etilo, n-propilo o hidroxietilo;

R<sup>5</sup> es metilo, etilo, metoximetilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo o 2,2,2-trifluoroetilo, preferiblemente

15 R<sup>5</sup> es metilo, etilo, metoximetilo, trifluorometilo, difluorometilo o fluorometilo, preferiblemente R<sup>5</sup> es metilo, etilo, trifluorometilo o difluorometilo, preferiblemente R<sup>5</sup> es metilo, etilo o trifluorometilo;

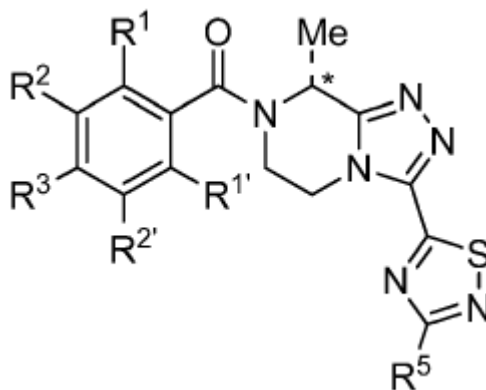
\* - - - representa el enantiómero (R) o para el racemato.

En una realización, los compuestos preferidos de fórmula la-1 son los de fórmula la-1':



y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son como se definen en la fórmula la-1.

En una realización, los compuestos preferidos de fórmula la son los de fórmula la-2:



5 y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

R<sup>1</sup> es H, F o metilo;

R<sup>1'</sup> es H;

R<sup>2</sup> es H, F, Cl o metoxi;

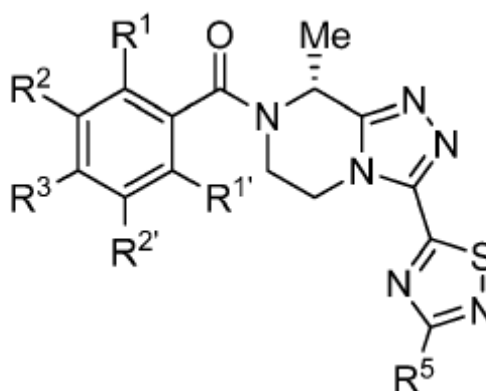
R<sup>2'</sup> es H o F;

10 R<sup>3</sup> es H, F, Cl, metilo, trifluorometilo o nitrilo;

R<sup>5</sup> es metilo, etilo, metoximetilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo o 2,2,2-trifluoroetilo, preferiblemente R<sup>5</sup> es metilo, etilo, metoximetilo, trifluorometilo, difluorometilo o fluorometilo, preferiblemente R<sup>5</sup> es metilo, etilo, trifluorometilo o difluorometilo, preferiblemente R<sup>5</sup> es metilo, etilo o trifluorometilo;

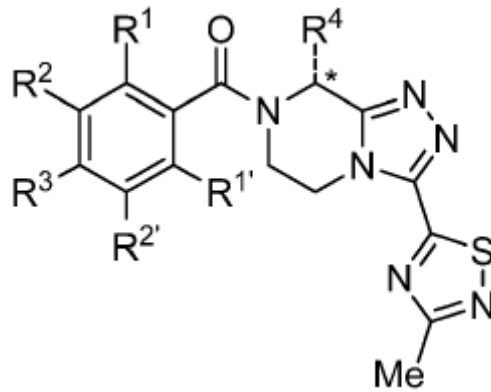
\* - - representa el enantiómero (R) o para el racemato.

15 En una realización, los compuestos preferidos de fórmula la-2 son los de fórmula la-2':



y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen en la fórmula la-2.

En una realización, los compuestos preferidos de fórmula la son los de fórmula la-3:



y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

R<sup>1</sup> es H, F o metilo;

R<sup>1'</sup> es H;

5 R<sup>2</sup> es H, F, Cl o metoxi;

R<sup>2'</sup> es H o F;

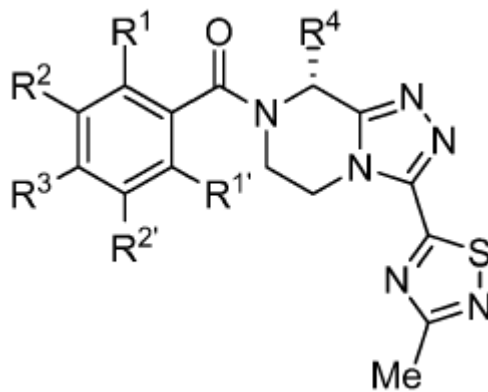
R<sup>3</sup> es H, F, Cl, metilo, trifluorometilo o nitrilo;

R<sup>4</sup> es metilo, etilo, n-propilo, hidroxietilo, metoxietilo, trifluorometilo, difluorometilo o fluorometilo, preferiblemente

R<sup>4</sup> es metilo, etilo, n-propilo o hidroxietilo;

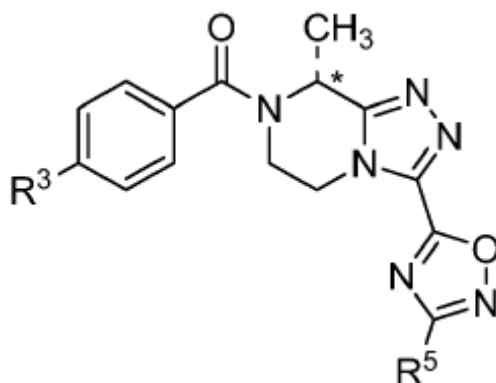
10 \* - -representa el enantiómero (R) o para el racemato.

En una realización, los compuestos preferidos de fórmula Ia-3 son los de fórmula Ia-3':



y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se definen en la fórmula Ia-3.

15 En una realización, los compuestos preferidos de fórmula I son los de fórmula Ib:



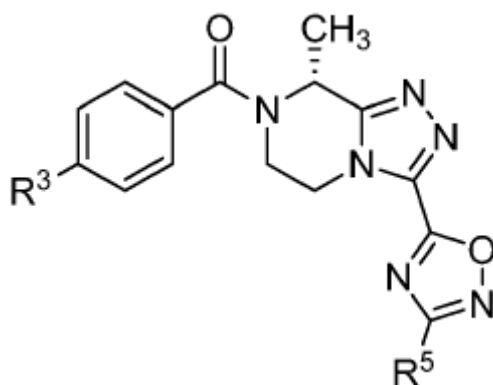
y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

R<sup>3</sup> es F;

5 R<sup>5</sup> es metilo, etilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo o 2,2,2-trifluoroetilo, preferiblemente R<sup>5</sup> es metilo, etilo, trifluorometilo, difluorometilo o fluorometilo, preferiblemente R<sup>5</sup> es metilo, etilo, 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo o 2,2,2-trifluoroetilo, preferiblemente R<sup>5</sup> es metilo o etilo;

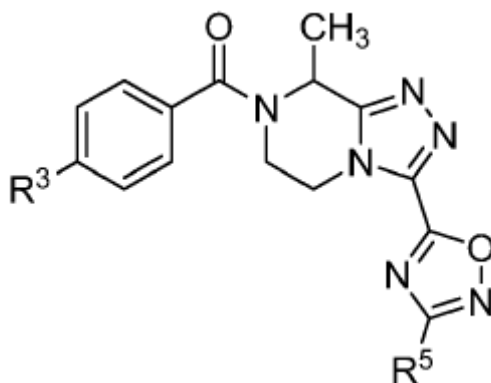
\* --representa el enantiómero (R) o el racemato del compuesto de fórmula Ib.

En una realización, los compuestos preferidos de fórmula Ib son los de fórmula Ib':



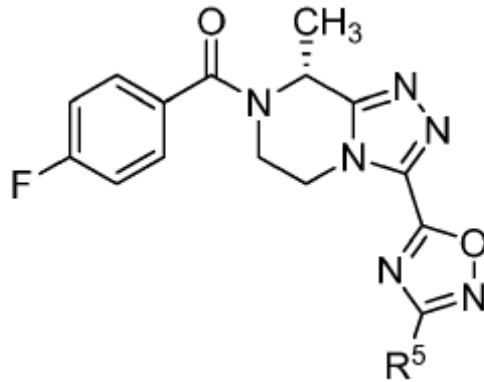
10 y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> se definen como en la fórmula Ib.

En una realización, los compuestos preferidos de fórmula Ib son los de fórmula Ib'':



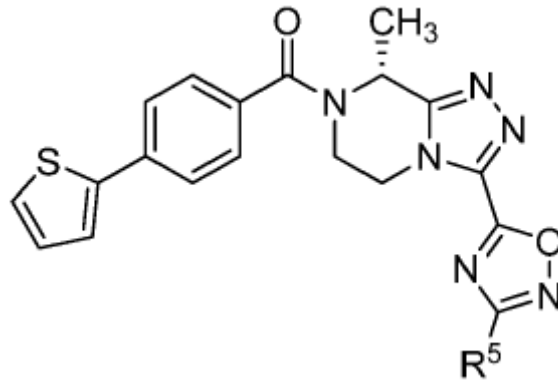
y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> se definen como en la fórmula Ib.

En una realización, los compuestos preferidos de fórmula Ib son los de fórmula Ib-1:



y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que R<sup>5</sup> es metilo, etilo, trifluorometilo, difluorometilo o fluorometilo, preferiblemente R<sup>5</sup> es metilo o etilo.

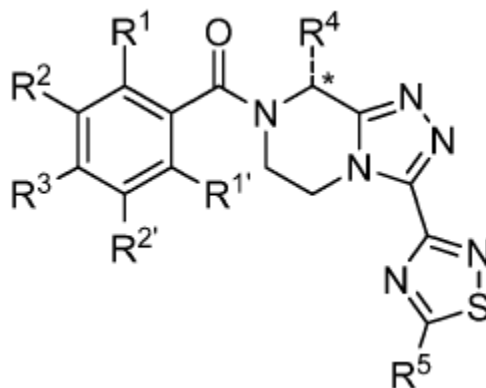
En una realización, los compuestos preferidos de fórmula Ib son los de fórmula Ib-2:



5

y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que R<sup>5</sup> es etilo, trifluorometilo, difluorometilo o fluorometilo, preferiblemente R<sup>5</sup> es etilo.

En una realización, los compuestos preferidos de fórmula I son los de fórmula Ic:



10 y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

R<sup>1</sup> es H, F o metilo;

R<sup>1'</sup> es H;

R<sup>2</sup> es H, F, Cl o metoxi;

R<sup>2'</sup> es H o F;

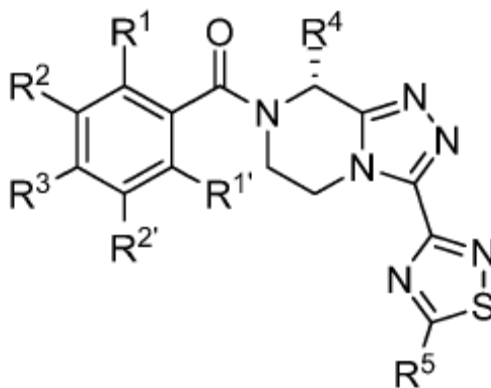
R<sup>3</sup> es H, F, Cl, metilo, trifluorometilo o nitrilo;

R<sup>4</sup> es metilo, etilo, n-propilo o hidroxietilo;

R<sup>5</sup> es metilo, etilo o trifluorometilo;

\* - - - representa el enantiómero (R) o para el racemato.

5 En una realización, los compuestos preferidos de fórmula Ic son los de fórmula Ic':



y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

R<sup>1</sup> es H, F o metilo, preferiblemente R<sup>1</sup> es H;

R<sup>1'</sup> es H;

10 R<sup>2</sup> es H, F, Cl o metoxi, preferiblemente R<sup>2</sup> es H;

R<sup>2'</sup> es H o F, preferiblemente R<sup>2'</sup> es H;

R<sup>3</sup> es H, F, Cl, metilo, trifluorometilo o nitrilo, preferiblemente R<sup>3</sup> es F;

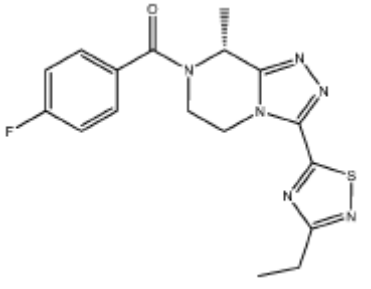
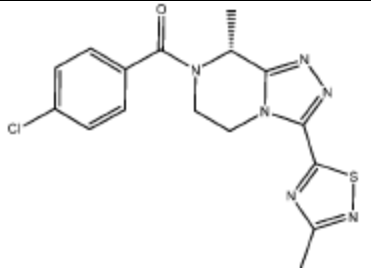
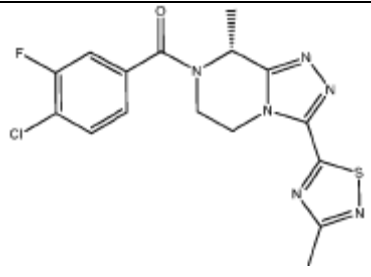
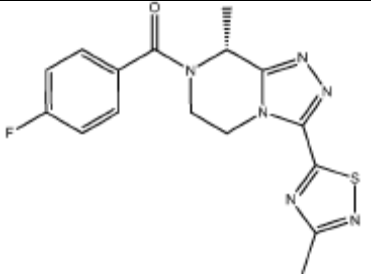
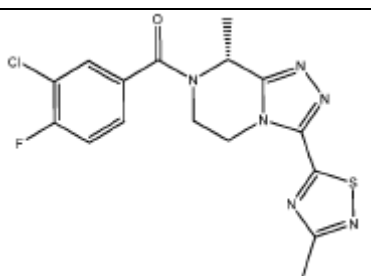
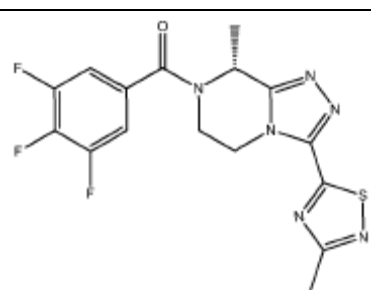
R<sup>4</sup> es metilo, etilo, n-propilo o hidroxietilo, preferiblemente R<sup>4</sup> es metilo;

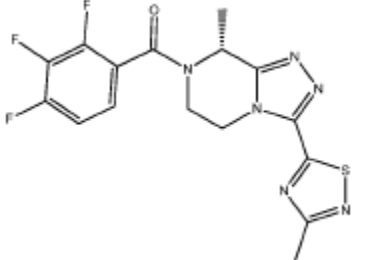
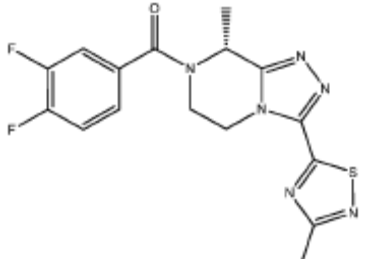
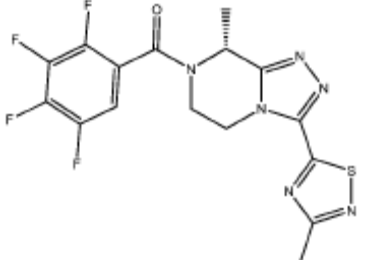
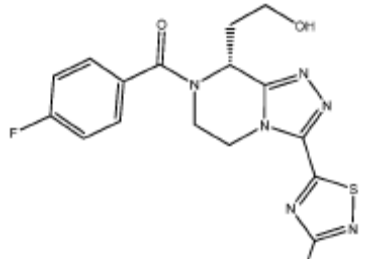
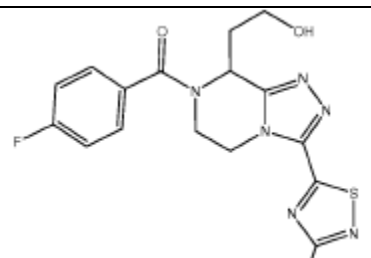
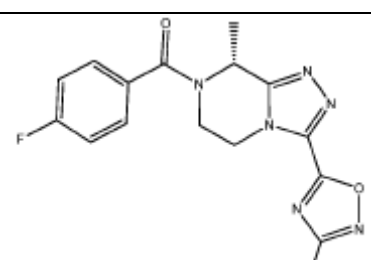
R<sup>5</sup> es metilo, etilo o trifluorometilo, preferiblemente R<sup>5</sup> es metilo.

15 Los compuestos particularmente preferidos de fórmula I de la invención son los enumerados en la tabla 1 en lo que sigue.

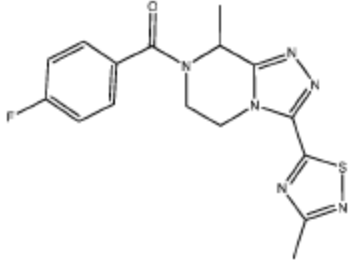
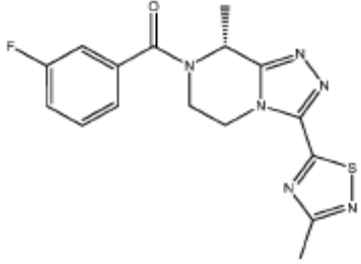
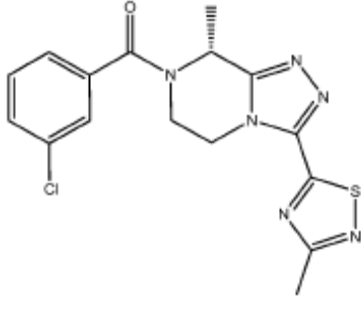
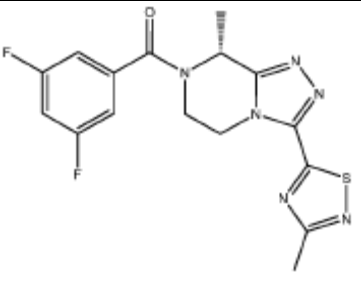
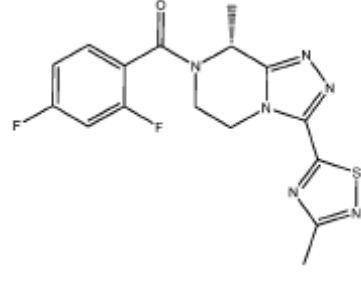
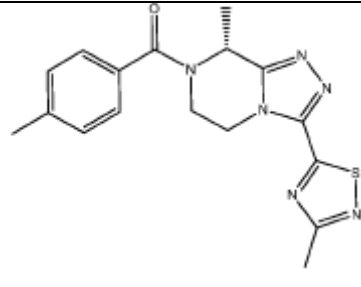
TABLA 1

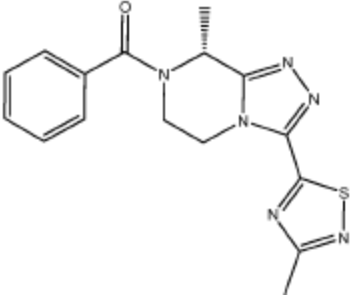
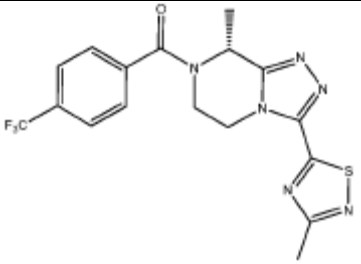
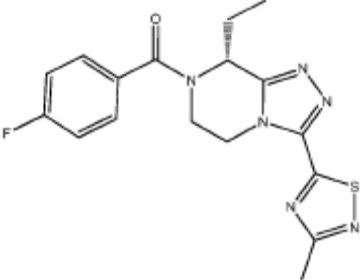
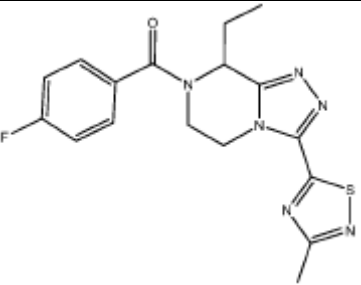
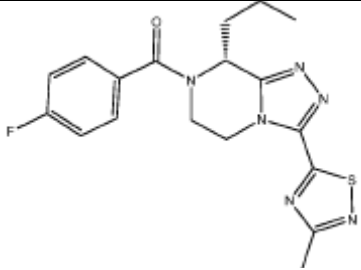
No. Com	Estructura	Nombre químico	MW
1		(R)-(3,4-diclorofenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona	409.29

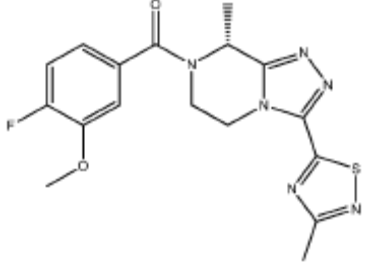
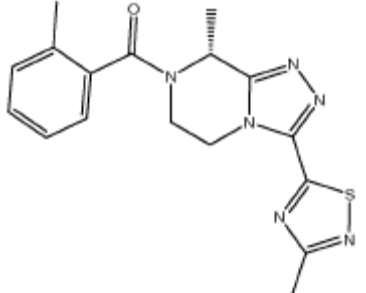
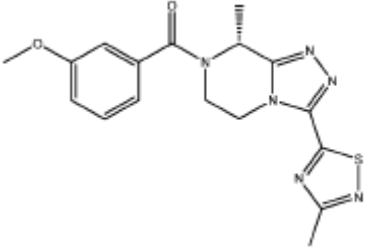
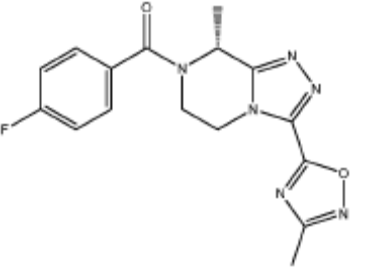
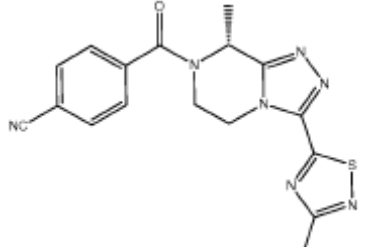
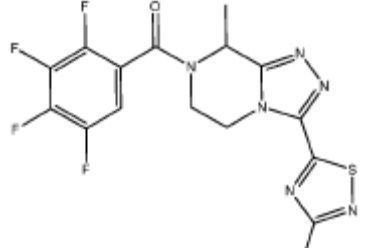
2		(R)-(3-(3-etil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-8-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-fluorofenil)metanona	372.42
3		(R)-(4-clorofenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona	374.85
4		(R)-(4-cloro-3-fluorofenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona	392.84
5		(R)-(4-fluorofenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona	358.39
6		(R)-(3-cloro-4-fluorofenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona	392.84
7		(R)-(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(3,4,5-trifluorofenil)metanona	394.37

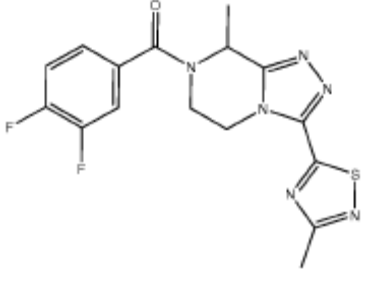
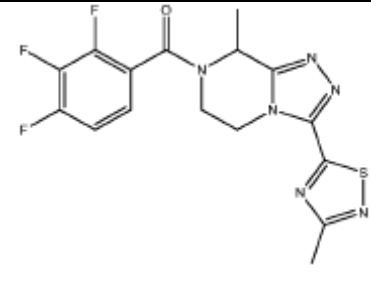
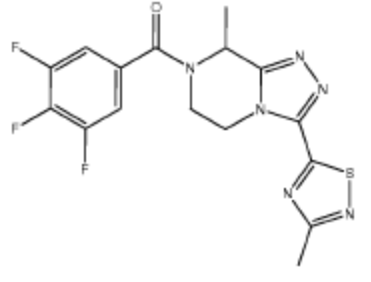
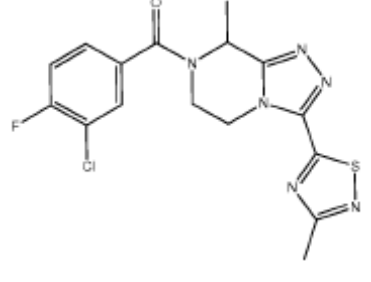
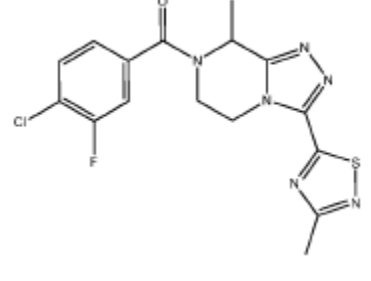
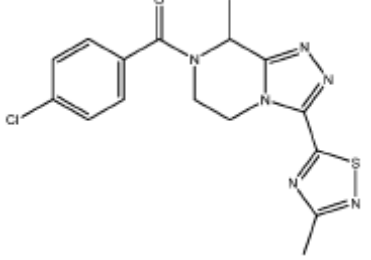
8		(R)-(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(2,3,4-trifluorofenil)metanona	394.37
9		(R)-(3,4-difluorofenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona	376.38
10		(R)-(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il) (2,3,4,5-tetrafluorofenil) metanona	412.36
11		(R)-(4-fluorofenil)(8-(2-hidroxietil)-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona	388.42
12		(4-fluorofenil)(8-(2-hidroxietil)-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona	388.42
13		(R)-(3-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-8-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-fluorofenil)metanona	356.35

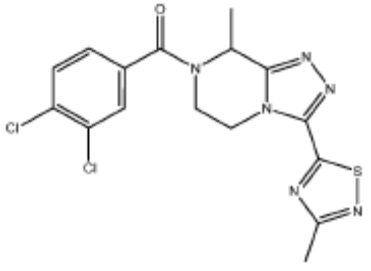
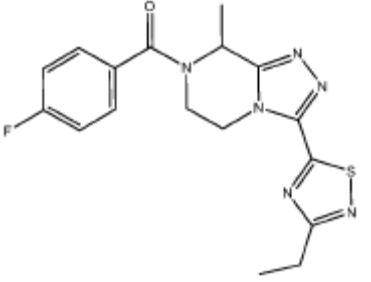
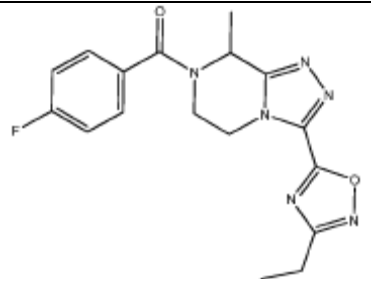
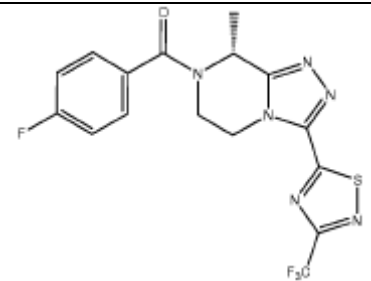
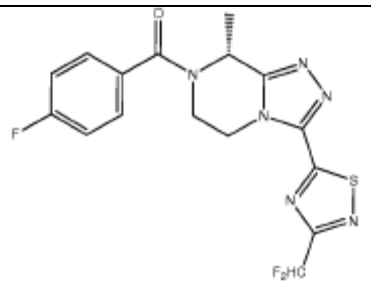


14		(4-fluorofenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona	358.39
15		(R)-(3-fluorofenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona	358.39
16		(R)-(3-clorofenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona	374.85
17		(R)-(3,5-difluorofenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona	376.38
18		(R)-(2,4-difluorofenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona	376.38
19		(R)-(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(p-tolil)metanona	354.43

20		(R)-(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(fenil)metanona	340.4
21		(R)-(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-trifluorometil)fenil)metanona	408.4
22		(R)-(8-etil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-fluorofenil)metanona	372.42
23		(8-etil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-fluorofenil)metanona	372.42
24		(R)-(4-fluorofenil)(3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-8-propil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona	386.45

25		(R)-(4-fluoro-3-metoxifenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona	388.42
26		(R)-(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin- 7(8H)-il)(o-tolil)metanona	354.43
27		(R)-(3-metoxifenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona	370.43
28		(R)-(4-fluorofenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona	342.33
29		(R)-4-(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a] pirazine-7-carbonil)benzonnitrilo	365.41
31		(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(2,3,4,5-tetrafluorofenil)metanona	412.36

32		(3,4-difluorofenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona	376.38
33		(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(2,3,4-trifluorofenil)metanona	394.37
34		(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(3,4,5-trifluorofenil)metanona	394.37
35		(3-cloro-4-fluorofenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona	392.84
36		(4-cloro-3-fluorofenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona	392.84
37		(4-clorofenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona	374.85

38		(3,4-diclorofenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3- a]pirazin-7(8H)-il)metanona	409.29
39		(3-(3-etil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-8-metil-5,6-dihidro-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4- fluorofenil)metanona	372.42
40		(3-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-8-metil-5,6-dihidro-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4- fluorofenil)metanona	356.35
41		(R)-(4-fluorofenil)(8-metil-3-(3-(trifluorometil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona	412.36
42		(R)-(3-(3-(difluorometil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-8-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a] pirazin-7(8H)-il)(4-fluorofenil)metanona	394.37

43		(R)-(3-(3-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-8-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-fluorofenil) metanona	392.34
44		(R)-(4-fluorofenil)(8-metil-3-(3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona	410.33
45		((8R)-3-(3-(1-fluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-8-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-fluorofenil)metanona	374.34

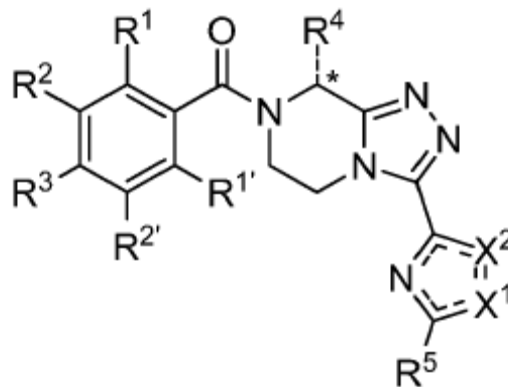
y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En la tabla 1, el término "Com" significa compuesto.

Los compuestos de la tabla 1 se nombraron usando ChemBioDraw® Ultra version 12.0 (PerkinElmer).

- 5 Los compuestos de fórmula I se pueden preparar de diferentes maneras con reacciones conocidas para un experto en el arte.

La invención se refiere además a un proceso de fabricación de los compuestos de fórmula I:



y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

R<sup>1</sup> es H, F o metilo;

R<sup>1'</sup> es H;

R<sup>2</sup> es H, F, Cl o metoxi;

R<sup>2'</sup> es H o F;

5 R<sup>3</sup> es H, F, Cl, metilo, trifluorometilo o nitrilo;

R<sup>4</sup> es metilo, etilo, n-propilo, hidroxietilo, metoxietilo, trifluorometilo, difluorometilo o fluorometilo, preferiblemente R<sup>4</sup> es metilo, etilo, n-propilo o hidroxietilo;

10 R<sup>5</sup> es metilo, etilo, metoximetilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo o 2,2,2-trifluoroetilo, preferiblemente R<sup>5</sup> es metilo, etilo, metoximetilo, trifluorometilo, difluorometilo o fluorometilo, preferiblemente R<sup>5</sup> es metilo, etilo o trifluorometilo;

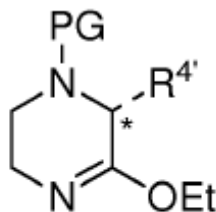
X<sup>1</sup> es N y X<sup>2</sup> es S u O; o X<sup>1</sup> es S y X<sup>2</sup> es N, preferiblemente X<sup>1</sup> es N y X<sup>2</sup> es S u O, más preferiblemente, X<sup>1</sup> es N y X<sup>2</sup> es S;

== representa un enlace doble o sencillo dependiendo de X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup>;

\* - - - representa el enantiómero (R) o el racemato del compuesto de fórmula I;

15 caracterizado porque comprende las siguientes etapas:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (i)



(i)

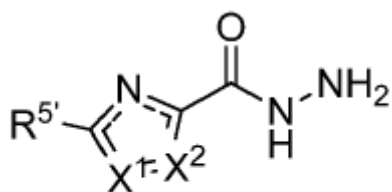
en la que:

20 PG representa un grupo protector apropiado tal como por ejemplo DMB, PMB, Boc, alilo, difenil-fosfinamida (DPP), 2-trimetilsililetanosulfonil (SES), preferiblemente PG es DMB;

25 R<sup>4'</sup> es R<sup>4</sup> como se define anteriormente o un precursor reducible de hidroxietilo y en consecuencia un precursor adicional de metoxietilo, tal como, por ejemplo -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Alquilo; cuando el término "precursor reducible de hidroxietilo o en consecuencia un precursor adicional de metoxietilo" se refiere a cualquier grupo químico que, cuando se hace reaccionar con agentes reductores, tales como por ejemplo LiAlH<sub>4</sub>, se reduce a hidroxietilo y a continuación, opcionalmente se convierte además a metoxietilo;

\* - - - representa el enantiómero (R) o para el racemato;

con un compuesto de fórmula (ii)



(ii)

en el que:

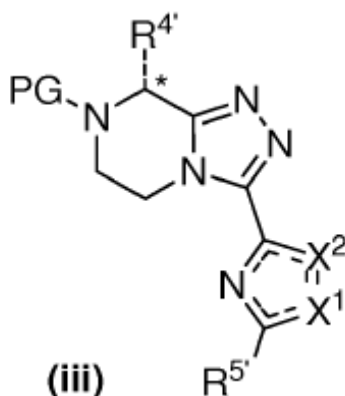
$R^{5'}$  es  $R^5$  como se define anteriormente, H o 1-((tert-butildifenilsilil)oxi)etilo,

preferiblemente  $R^{5'}$  es  $R^5$  como se define anteriormente o H;

5  $X^1$  y  $X^2$  son como se definieron anteriormente; y

$\equiv$  representa un enlace doble o sencillo dependiendo de  $X^1$  y  $X^2$ ;

para obtener un compuesto de fórmula (iii)



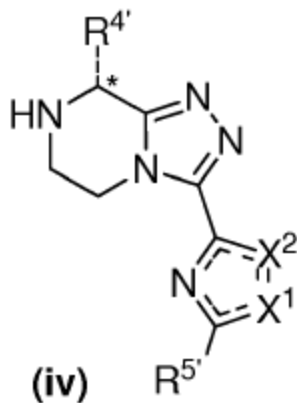
(iii)

10

en el que  $PG$ ,  $R^{4'}$ ,  $R^{5'}$ ,  $X^1$  y  $X^2$  son como se definieron anteriormente,  $*$ --- representa el enantiómero (R) o para el racemato y

$\equiv$  representa un enlace doble o sencillo dependiendo de  $X^1$  y  $X^2$ ;

b) compuesto de desprotección de fórmula (iii) con un agente de desprotección apropiado para proporcionar el compuesto de fórmula (iv)

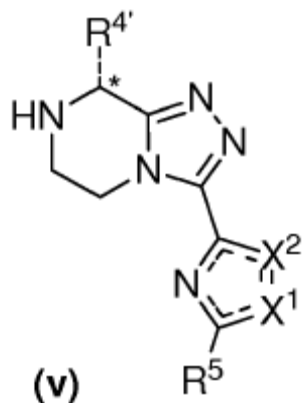


(iv)



en el que  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $X^1$  y  $X^2$  son como se definieron anteriormente, \*--- representa el enantiómero (R) o para el racemato y  $\equiv$  representa un enlace doble o sencillo dependiendo de  $X^1$  y  $X^2$ ;

c) cuando  $R^5$  es H, introduciendo un grupo trifluorometilo o difluorometilo por C-H trifluoro- o difluorometilación directa, lo que conduce al compuesto de fórmula (v)

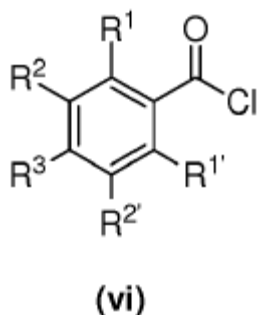


5

en el que  $R^4$ ,  $X^1$  y  $X^2$  son como se definieron anteriormente y  $R^5$  es trifluorometilo o difluorometilo, \*--- representa el enantiómero (R) o para el racemato y

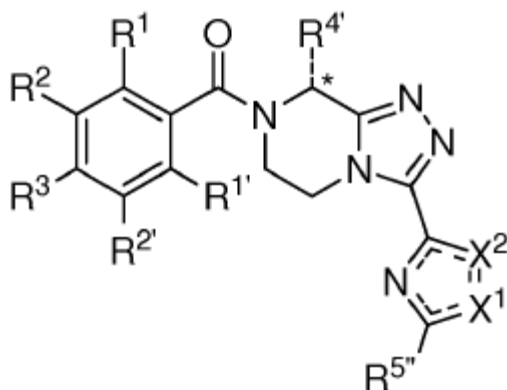
$\equiv$  representa un enlace doble o sencillo dependiendo de  $X^1$  y  $X^2$ ;

10 d) compuesto de N-acilación de fórmula (iv) en el que  $R^5$  no es H o compuesto de fórmula (v), con un compuesto de fórmula (vi)



en el que  $R^1$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definieron anteriormente;

lo que conduce al compuesto de fórmula (vii)



15 en el que  $R^1$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $X^1$  y  $X^2$  son como se definieron anteriormente,

\* - -representa el enantiómero (R) o para el racemato,

== representa un enlace doble o sencillo dependiendo de X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup>; y

R<sup>5'</sup> es R<sup>5</sup> como se define en la fórmula I o 1-((tert-butildifenilsilil)oxi)etilo;

e) opcionalmente la realización adicional de una o ambas de las siguientes etapas:

5 e') cuando R4' es un precursor reducible de hidroxietilo y en consecuencia un precursor adicional de metoxietilo, una etapa de reducción opcionalmente seguida de la formación de éter metílico;

e") cuando R5" es 1-((tert-butildifenilsilil)oxi)etilo, una etapa de desprotección del alcohol y posterior fluoración para formar un grupo 1-fluoroetilo R<sup>5'</sup>; o una etapa de desprotección del alcohol, seguido de una etapa de oxidación y una posterior etapa de fluoración para proporcionar el grupo R<sup>5'</sup> de 1,1-difluoroetilo;

10 para proporcionar el compuesto de fórmula I.

En una realización preferida, el grupo protector PG usado en el procedimiento de la invención es DMB.

De acuerdo con una realización, la introducción de un grupo trifluorometilo o difluorometilo en la etapa c) se puede realizar por C-H trifluoro- o difluorometilación directa como se describe por Ji Y. et al. in PNAS, 2011, 108(35), 14411-14415 o por Fujiwara Y. et al. in JACS, 2012, 134, 1494-1497.

15 De acuerdo con una realización, la etapa de fluoración para formar grupos R<sup>5'</sup> de 1-fluoroetilo o 1,1-difluoroetilo en la etapa e") se puede realizar mediante fluoración DAST. La fluoración DAST se puede realizar como se describe en el documento WO2004/103953, página 51.

20 Los esquemas de reacción como se describen en la sección de ejemplo son solo ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes de la invención de ninguna manera. De acuerdo con una realización, los compuestos de fórmula I se pueden preparar usando la síntesis quiral de la invención detallada en los ejemplos a continuación.

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

25 De acuerdo con lo anterior, en una realización particularmente preferida, la invención se refiere al uso de los compuestos de fórmula I y subformulas en particular los de la anterior tabla 1, o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, como antagonistas del receptor NK-3.

De acuerdo con lo anterior, en otro aspecto, la invención se refiere al uso de estos compuestos o solvatos de los mismos para la síntesis de principios activos farmacéuticos, tales como antagonistas selectivos del receptor NK-3.

#### Usos

30 Por lo tanto, los compuestos de la invención son útiles como medicamentos, en particular en la prevención y/o tratamiento de depresión, ansiedad, psicosis, esquizofrenia, trastornos psicóticos, trastornos bipolares, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD), dolor, convulsiones, obesidad, enfermedades inflamatorias incluyendo síndrome de colon irritable (IBS) y trastornos inflamatorios del intestino, vómitos, preeclampsia, enfermedades relacionadas con las vías respiratorias, incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, hiperreactividad de las vías respiratorias, broncoconstricción y tos, trastornos de la reproducción, enfermedades dependientes de las hormonas sexuales y anticoncepción incluyendo, pero sin limitarse a hiperplasia benigna de próstata (BPH), hiperplasia prostática, carcinoma prostático metastásico, cáncer testicular, cáncer de mama, cáncer de ovario, acné dependiente de andrógenos, calvicie de patrón masculino, endometriosis, pubertad anormal, fibrosis uterina, fibroma uterino tumor, cánceres dependientes de hormonas, hiperandrogenismo, hirsutismo, virilización, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), enfermedad disfórica premenstrual (PMDD), síndrome HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans), hipertecosis ovárica (HAIR-AN con hiperplasia de células de teca luteinizada en estroma ovárico), otras manifestaciones de altas concentraciones de andrógenos intraováricos (por ejemplo, detención de maduración folicular, atresia, anovulación, dismenorrea, hemorragia uterina disfuncional, infertilidad), tumor productor de andrógenos (tumor virulento ovárico o suprarrenal), menorragia y adenomiosis. Por lo tanto, los compuestos de la invención son útiles como

45 medicamentos, en particular en la prevención y/o tratamiento de depresión, ansiedad, psicosis, esquizofrenia, trastornos psicóticos, trastornos bipolares, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD), dolor, convulsiones, obesidad, enfermedades inflamatorias incluyendo síndrome de colon irritable (IBS) y trastornos inflamatorios del intestino, vómitos, preeclampsia, enfermedades relacionadas con las vías respiratorias, incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, hiperreactividad de las vías respiratorias, broncoconstricción y tos, incontinencia urinaria, trastornos de reproducción, enfermedades dependientes de las hormonas sexuales y anticoncepción incluyendo, pero sin limitarse a hiperplasia benigna de

50

- próstata (BPH), hiperplasia prostática, carcinoma prostático metastásico, cáncer testicular, cáncer de mama, cáncer de ovario, acné dependiente de andrógenos, calvicie de patrón masculino, endometriosis, pubertad anormal, fibrosis uterina, tumor fibroide uterino, leiomioma uterino, cánceres dependientes de hormonas, hiperandrogenismo, hirsutismo, virilización, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), enfermedad disfórica premenstrual (PMDD), síndrome HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans), hipertecosis ovárica (HAIR-AN con hiperplasia de células de teca luteinizada en estroma ovárico), otras manifestaciones de altas concentraciones de andrógenos intraováricos (por ejemplo, detención de maduración folicular, atresia, anovulación, dismenorrea, hemorragia uterina disfuncional, infertilidad), tumor productor de andrógenos (tumor virulento ovárico o suprarrenal), menorragia y adenomiosis.
- 5
- 10 La invención también proporciona un método para retrasar en el paciente el inicio de depresión, ansiedad, psicosis, esquizofrenia, trastornos psicóticos, trastornos bipolares, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD), dolor, convulsiones, obesidad, enfermedades inflamatorias incluyendo síndrome de colon irritable (IBS) y trastornos inflamatorios del intestino, vómitos, preeclampsia, enfermedades relacionadas con las vías respiratorias, incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma,
- 15 hiperreactividad de las vías respiratorias, broncoconstricción y tos, trastornos de la reproducción, enfermedades dependientes de las hormonas sexuales y anticoncepción incluyendo, pero sin limitarse a hiperplasia benigna de próstata (BPH), hiperplasia prostática, carcinoma prostático metastásico, cáncer testicular, cáncer de mama, cáncer de ovario, acné dependiente de andrógenos, calvicie de patrón masculino, endometriosis, pubertad anormal, fibrosis uterina, fibroma uterino tumor, cánceres dependientes de hormonas, hiperandrogenismo, hirsutismo, virilización,
- 20 síndrome de ovario poliquístico (PCOS), enfermedad disfórica premenstrual (PMDD), síndrome HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans), hipertecosis ovárica (HAIR-AN con hiperplasia de células de teca luteinizada en estroma ovárico), otras manifestaciones de altas concentraciones de andrógenos intraováricos (por ejemplo, detención de maduración folicular, atresia, anovulación, dismenorrea, hemorragia uterina disfuncional, infertilidad), tumor productor de andrógenos (tumor virulento ovárico o suprarrenal), menorragia y adenomiosis que comprende la administración de una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I
- 25 o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesite. La invención también proporciona un método para retrasar en el paciente el inicio de depresión, ansiedad, psicosis, esquizofrenia, trastornos psicóticos, trastornos bipolares, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD), dolor, convulsiones, obesidad, enfermedades inflamatorias incluyendo síndrome de colon irritable (IBS) y trastornos inflamatorios del intestino, vómitos, preeclampsia, enfermedades relacionadas con las vías respiratorias incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, hiperreactividad de las vías respiratorias, broncoconstricción y tos, incontinencia urinaria, trastornos de reproducción, anticoncepción y enfermedades dependientes de hormonas sexuales incluyendo, pero sin limitarse a hiperplasia benigna de próstata (BPH), hiperplasia prostática, carcinoma prostático metastásico, cáncer testicular, cáncer de mama, cáncer de ovario, acné dependiente de
- 35 andrógenos, calvicie de patrón masculino, endometriosis, pubertad anormal, fibrosis uterina, tumor fibroide uterino, leiomioma uterino, cánceres dependientes de hormonas, hiperandrogenismo, hirsutismo, virilización, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), enfermedad disfórica premenstrual (PMDD), síndrome HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans), hipertecosis ovárica (HAIR-AN con hiperplasia de células de teca luteinizada en estroma ovárico), otras manifestaciones de altas concentraciones de andrógenos intraováricos (por ejemplo, detención de maduración folicular, atresia, anovulación, dismenorrea, hemorragia uterina disfuncional, infertilidad), tumor productor de andrógenos (tumor virulento ovárico o suprarrenal), menorragia y adenomiosis que comprende la administración de una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesite.
- 40

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

- 45 Los compuestos de la invención son especialmente útiles en el tratamiento y/o prevención de enfermedades dependientes de hormonas sexuales incluyendo, pero sin limitarse a hiperplasia benigna de próstata (BPH), hiperplasia prostática, carcinoma prostático metastásico, cáncer testicular, cáncer de mama, cáncer de ovario, acné dependiente de andrógenos, calvicie de patrón masculino, endometriosis, pubertad anormal, fibrosis uterina, fibroma uterino tumor, cánceres dependientes de hormonas, hiperandrogenismo, hirsutismo, virilización, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), enfermedad disfórica premenstrual (PMDD), síndrome HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans), hipertecosis ovárica (HAIR-AN con hiperplasia de células de teca luteinizada en estroma ovárico), otras manifestaciones de altas concentraciones de andrógenos intraováricos (por ejemplo, detención de la maduración folicular, atresia, anovulación, dismenorrea, hemorragia uterina disfuncional, infertilidad), tumor productor de andrógenos (tumor ovárico virilizante o suprarrenal), menorragia y adenomiosis. Los compuestos de la invención son
- 50 especialmente útiles en el tratamiento y/o prevención de enfermedades dependientes de hormonas sexuales incluyendo, pero sin limitarse a hiperplasia benigna de próstata (BPH), hiperplasia prostática, carcinoma prostático metastásico, cáncer testicular, cáncer de mama, cáncer de ovario, acné dependiente de andrógenos, calvicie de patrón masculino, endometriosis, pubertad anormal, fibrosis uterina, tumor fibroide uterino, leiomioma uterino, cánceres dependientes de hormonas, hiperandrogenismo, hirsutismo, virilización, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), enfermedad disfórica premenstrual (PMDD), síndrome HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans), hipertecosis ovárica (HAIR-AN con hiperplasia de células de teca luteinizada en estroma ovárico), otras manifestaciones de altas concentraciones de andrógenos intraováricos (por ejemplo, detención de maduración
- 55
- 60

folicular, atresia, anovulación, dismenorrea, hemorragia uterina disfuncional, infertilidad), tumor productor de andrógenos (tumor virulento ovárico o suprarrenal), menorragia y adenomiosis.

5 En una realización específica, los compuestos de la invención son especialmente útiles en el tratamiento y/o prevención de la hiperplasia benigna de próstata (BPH), endometriosis, fibrosis uterina, tumor fibroide uterino, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), enfermedad disfórica premenstrual. (PMDD), síndrome HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans), hipertecosis ovárica (HAIR-AN con hiperplasia de células de teca luteinizada en estroma ovárico), otras manifestaciones de altas concentraciones de andrógenos intraováricos (por ejemplo, detención de maduración folicular, atresia, anovulación, dismenorrea, hemorragia uterina disfuncional, infertilidad), tumor productor de andrógenos (tumor virulento ovárico o suprarrenal), menorragia y adenomiosis. En una realización específica, los compuestos de la invención son especialmente útiles en el tratamiento y/o prevención de la hiperplasia benigna de próstata (BPH), endometriosis, fibrosis uterina, tumor fibroide uterino, leiomioma uterino, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), enfermedad disfórica premenstrual. (PMDD), síndrome HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans), hipertecosis ovárica (HAIR-AN con hiperplasia de células de teca luteinizada en estroma ovárico), otras manifestaciones de altas concentraciones de andrógenos intraováricos (por ejemplo, detención de maduración folicular, atresia, anovulación, dismenorrea, hemorragia uterina disfuncional, infertilidad), tumor productor de andrógenos (tumor virulento ovárico o suprarrenal), menorragia y adenomiosis.

En una realización específica, los compuestos de la invención son especialmente útiles en el tratamiento y/o prevención de endometriosis, fibrosis uterina, tumor de fibroma uterino, leiomioma uterino, síndrome de ovario poliquístico (PCOS) e hiperplasia benigna de próstata (BPH).

20 En una realización específica, los compuestos de la invención son especialmente útiles en el tratamiento y/o prevención de endometriosis.

En una realización específica, los compuestos de la invención son especialmente útiles en el tratamiento y/o prevención de fibrosis uterina.

25 En una realización específica, los compuestos de la invención son especialmente útiles en el tratamiento y/o prevención del tumor fibroide uterino.

En una realización específica, los compuestos de la invención son especialmente útiles en el tratamiento y/o prevención de leiomioma uterino.

En una realización específica, los compuestos de la invención son especialmente útiles en el tratamiento y/o prevención del síndrome de ovario poliquístico (PCOS).

30 En una realización específica, los compuestos de la invención son especialmente útiles en el tratamiento y/o prevención de la hiperplasia benigna de próstata (BPH).

En una realización específica, los compuestos de la invención son especialmente útiles en el tratamiento y/o prevención de sensación repentina de calor también conocida como sofocos.

35 En una realización específica, los compuestos de la invención son especialmente útiles en el tratamiento y/o prevención de afecciones perimenopáusicas (esto es, "sofocos"), fertilización in vitro ('IVF'), anticonceptivos masculinos, anticonceptivos femeninos, castración de delinquentes sexuales.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de trastornos ginecológicos e infertilidad. En particular, la invención proporciona métodos para disminuir y/o suprimir el aumento de LH en la concepción asistida.

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

45 La invención proporciona además el uso de un compuesto de fórmula I o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para tratar y/o prevenir la depresión, ansiedad, psicosis, esquizofrenia, trastornos psicóticos, trastornos bipolares, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD), dolor, convulsiones, obesidad, enfermedades inflamatorias incluyendo síndrome de colon irritable (IBS) y trastornos inflamatorios del intestino, vómitos, preeclampsia, enfermedades relacionadas con las vías respiratorias, incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, hiperreactividad de las vías respiratorias, broncoconstricción y tos, trastornos de la reproducción, enfermedades dependientes de las hormonas sexuales y anticoncepción incluyendo, pero sin limitarse a hiperplasia benigna de próstata (BPH), hiperplasia prostática, carcinoma prostático metastásico, cáncer testicular, cáncer de mama, cáncer de ovario, acné dependiente de andrógenos, calvicie de patrón masculino, endometriosis, pubertad anormal, fibrosis uterina, fibroma uterino tumor, cánceres dependientes de hormonas, hiperandrogenismo, hirsutismo, virilización, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), enfermedad disfórica premenstrual (PMDD), síndrome HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans), hipertecosis ovárica (HAIR-AN con hiperplasia de

5 células de teca luteinizada en estroma ovárico), otras manifestaciones de altas concentraciones de andrógenos intraováricos (por ejemplo, detención de maduración folicular, atresia, anovulación, dismenorrea, hemorragia uterina disfuncional, infertilidad), tumor productor de andrógenos (tumor virulento ovárico o suprarrenal), menorragia y adenomiosis en un paciente. La invención proporciona además el uso de un compuesto de fórmula I o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para tratar y/o prevenir depresión, ansiedad, psicosis, esquizofrenia, trastornos psicóticos, trastornos bipolares, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD), dolor, convulsiones, obesidad, enfermedades inflamatorias incluyendo síndrome de colon irritable (IBS) y trastornos inflamatorios del intestino, vómitos, preeclampsia, enfermedades relacionadas con las vías respiratorias, incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, hiperreactividad de las vías respiratorias, broncoconstricción y tos, incontinencia urinaria, trastornos de reproducción, enfermedades dependientes de las hormonas sexuales y anticoncepción incluyendo, pero sin limitarse a hiperplasia benigna de próstata (BPH), hiperplasia prostática, carcinoma prostático metastásico, cáncer testicular, cáncer de mama, cáncer de ovario, acné dependiente de andrógenos, calvicie de patrón masculino, endometriosis, pubertad anormal, fibrosis uterina, tumor fibroide uterino, leiomioma uterino, cánceres dependientes de hormonas, hiperandrogenismo, hirsutismo, virilización, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), enfermedad disfórica premenstrual (PMDD), síndrome HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans), hipertecosis ovárica (HAIR-AN con hiperplasia de células de teca luteinizada en estroma ovárico), otras manifestaciones de altas concentraciones de andrógenos intraováricos (por ejemplo, detención de maduración folicular, atresia, anovulación, dismenorrea, hemorragia uterina disfuncional, infertilidad), tumor productor de andrógenos (tumor virulento ovárico o suprarrenal), menorragia y adenomiosis en un paciente.

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

25 La invención proporciona especialmente el uso de un compuesto de fórmula I o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para tratar y/o prevenir enfermedades dependientes de hormonas sexuales incluyendo, pero sin limitarse a hiperplasia benigna de próstata (BPH), hiperplasia prostática, carcinoma prostático metastásico, cáncer testicular, cáncer de mama, cáncer de ovario, acné dependiente de andrógenos, calvicie de patrón masculino, endometriosis, pubertad anormal, fibrosis uterina, fibroma uterino tumor, cánceres dependientes de hormonas, hiperandrogenismo, hirsutismo, virilización, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), enfermedad disfórica premenstrual (PMDD), síndrome HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans), hipertecosis ovárica (HAIR-AN con hiperplasia de células de teca luteinizada en estroma ovárico), otras manifestaciones de altas concentraciones de andrógenos intraováricos (por ejemplo, detención de maduración folicular, atresia, anovulación, dismenorrea, hemorragia uterina disfuncional, infertilidad), tumor productor de andrógenos (tumor virulento ovárico o suprarrenal), menorragia y adenomiosis. La invención proporciona especialmente el uso de un compuesto de fórmula I o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para tratar y/o prevenir enfermedades dependientes de hormonas sexuales incluyendo, pero sin limitarse a hiperplasia benigna de próstata (BPH), hiperplasia prostática, carcinoma prostático metastásico, cáncer testicular, cáncer de mama, cáncer de ovario, acné dependiente de andrógenos, calvicie de patrón masculino, endometriosis, pubertad anormal, fibrosis uterina, tumor de fibroma uterino, leiomioma uterino, cánceres dependientes de hormonas, hiperandrogenismo, hirsutismo, virilización, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), enfermedad disfórica premenstrual (PMDD), síndrome HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans), hipertecosis ovárica (HAIR-AN con hiperplasia de células de teca luteinizada en estroma ovárico), otras manifestaciones de altas concentraciones de andrógenos intraováricos (por ejemplo, detención de maduración folicular, atresia, anovulación, dismenorrea, hemorragia uterina disfuncional, infertilidad), tumor productor de andrógenos (tumor virulento ovárico o suprarrenal), menorragia y adenomiosis.

45 En una realización específica, los compuestos de fórmula I o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden usar para la fabricación de un medicamento para tratar y/o prevenir la endometriosis, fibrosis uterina, tumor de fibroma uterino, leiomioma uterino, síndrome de ovario poliquístico (PCOS) e hiperplasia benigna de próstata (BPH).

En una realización específica, los compuestos de fórmula I o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden usar para la fabricación de un medicamento para tratar y/o prevenir la endometriosis.

50 En una realización específica, los compuestos de fórmula I o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden usar para la fabricación de un medicamento para tratar y/o prevenir la fibrosis uterina.

En una realización específica, los compuestos de fórmula I o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden usar para la fabricación de un medicamento para tratar y/o prevenir un tumor de fibroma uterino.

En una realización específica, los compuestos de fórmula I o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden usar para la fabricación de un medicamento para tratar y/o prevenir leiomioma uterino.

55 En una realización específica, los compuestos de fórmula I o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden usar para la fabricación de un medicamento para tratar y/o prevenir el síndrome de ovario poliquístico (PCOS).

En una realización específica, los compuestos de fórmula I o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden usar para la fabricación de un medicamento para tratar y/o prevenir hiperplasia benigna de próstata (BPH).

En una realización específica, los compuestos de fórmula I o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden usar para la fabricación de un medicamento para tratar y/o prevenir sofocos también conocida como sofocos.

- 5 La invención proporciona además el uso de un compuesto de fórmula I o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para disminuir y/o suprimir el aumento de LH en la concepción asistida en un paciente. Preferiblemente, el paciente es un animal de sangre caliente, más preferiblemente una mujer.

- 10 La invención proporciona además el uso de un compuesto de fórmula I o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para causar la castración masculina e inhibir el impulso sexual en los hombres. Esto es de particular interés en el tratamiento de delinquentes sexuales masculinos.

De acuerdo con una característica adicional de la presente invención, se proporciona un método para modular la actividad del receptor NK-3, en un paciente, preferiblemente un animal de sangre caliente, e incluso más preferiblemente un ser humano, que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz del compuesto de la presente invención, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 De acuerdo con una realización, los compuestos de la invención, sus solvatos farmacéuticamente aceptables se pueden administrar como parte de una terapia de combinación. De este modo, están incluidas dentro del alcance de las realizaciones de la presente invención que comprenden la administración conjunta de, y composiciones y medicamentos que contienen, además de un compuesto de la presente invención, un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo, agentes terapéuticos adicionales y/o principios activos. Dichos regímenes de fármacos múltiples, a menudo denominados "terapia de combinación", se pueden usar en el tratamiento y/o prevención de cualquiera de las enfermedades o afecciones mediadas por o asociadas con la modulación del receptor NK-3. El uso de tales combinaciones de agentes terapéuticos es especialmente pertinente con respecto al tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente dentro de un paciente que necesita tratamiento o que corre el riesgo de convertirse en dicho paciente.

- 25 Además del requerimiento de eficacia terapéutica, que puede requerir el uso de agentes activos además de los compuestos de fórmula I o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos moduladores del receptor NK-3, puede haber razones adicionales que obliguen o recomienden ampliamente el uso de combinaciones de fármacos que implican principios activos que representan terapia adjunta, esto es, que complementan y suplementan la función realizada por los compuestos moduladores del receptor NK-3 de la presente invención. Los agentes terapéuticos suplementarios apropiados usados para el tratamiento auxiliar incluyen fármacos que, en lugar de tratar o prevenir directamente una enfermedad o afección mediada por o asociada con la modulación del receptor NK-3, tratan enfermedades o afecciones que resultan directamente de, o indirectamente acompañan, la afección o enfermedad modulada por el receptor NK-3 subyacente o básico.

- 35 De acuerdo con una característica adicional de la presente invención, el compuesto de fórmula I, un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden usar en terapia de combinación con fármacos antipsicóticos (APD), para mejorar la eficacia y minimizar los efectos secundarios asociados a la APD, incluyendo, pero sin limitarse a los antagonistas de los receptores de Dopamina 2/3 y 5-HT2. Más particularmente, el compuesto de fórmula I, un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo se puede usar como terapia adjunta en combinación con un fármaco antipsicótico atípico, incluyendo, pero sin limitarse a, risperidona, clozapina, olanzapina, donde el modulador del receptor NK-3 puede desempeñar un papel como limitante de la dosis para el antipsicótico atípico y, por lo tanto, evitan al paciente algunos de los efectos secundarios de esos fármacos antipsicóticos atípicos.

- 40 De este modo, los métodos de tratamiento y las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden emplear los compuestos de fórmula I o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos en forma de monoterapia, pero dichos métodos y composiciones también se pueden usar en forma de terapia múltiple en los que uno o más compuestos de fórmula I o sus solvatos farmacéuticamente aceptables se coadministran en combinación con uno o más agentes terapéuticos diferentes.

- 45 En la realización descrita anteriormente, las combinaciones de la presente invención, el compuesto de fórmula I, un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y otros agentes terapéuticamente activos se pueden administrar en términos de formas de dosificación, ya sea por separado o en conjunto entre sí, y en términos de su tiempo de administración, ya sea en serie o simultáneamente. De este modo, la administración de un agente componente puede ser anterior, simultánea o posterior a la administración del(los) otro(s) agente(s) componente(s).

- 50 La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un portador, diluyente, excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable. Como se indica anteriormente, la invención también cubre las composiciones farmacéuticas que contienen, además de un compuesto de la presente invención, un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo, los agentes terapéuticos y/o principios activos adicionales.

Otro objeto de esta invención es un medicamento que comprende al menos un compuesto de la invención, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como principio activo.

De acuerdo con una característica adicional de la presente invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula I o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para modular la actividad del receptor NK-3 en un paciente, que necesita tal tratamiento, que comprende la administración a dicho paciente una cantidad eficaz del compuesto de la presente invención, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

Como se establece anteriormente, los compuestos de la invención, sus solvatos farmacéuticamente aceptables se pueden usar en monoterapia o en terapia de combinación. De este modo, de acuerdo con una realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento para al menos uno de los fines descritos anteriormente, en el que dicho medicamento se administra a un paciente que lo necesite, preferiblemente a un animal de sangre caliente, y aún más preferiblemente un ser humano, en combinación con al menos un agente terapéutico y/o principio activo adicional. Los beneficios y ventajas de dicho régimen de múltiples fármacos, los posibles regímenes de administración, así como los agentes terapéuticos y/o principios activos adicionales apropiados son los descritos anteriormente.

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

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

Algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes de tales preparaciones incluyen comprimidos, píldoras, polvos, comprimidos para deshacer en la boca, bolsitas, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles, ungüentos, cremas, lociones, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, gotas, soluciones inyectables estériles y polvos estériles empaquetados (que usualmente se reconstituyen antes del uso) para administración en bolo y/o para administración continua, que se pueden formular con portadores, excipientes y diluyentes que son apropiados per se para tales formulaciones, tales como lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, celulosa, agua (estéril), metilcelulosa, metil-y propilhidroxibenzoatos, talco, estearato de magnesio, aceites comestibles, aceites vegetales y aceites minerales o mezclas apropiadas de los mismos. Las formulaciones pueden contener opcionalmente otras sustancias que se usan comúnmente en formulaciones farmacéuticas, tales como agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes dispersantes, desintegrantes, agentes de carga, materiales de relleno, agentes conservantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, reguladores de flujo, agentes de liberación, etc. Las composiciones también se pueden formular para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del(los) compuesto(s) activo(s) contenido(s) en el mismo.

Las preparaciones farmacéuticas de la invención están preferiblemente en una forma de dosificación unitaria, y pueden estar adecuadamente empaquetadas, por ejemplo, en una caja, blíster, vial, botella, sobrecito, ampolla o en cualquier otro soporte o contenedor de dosis única o multidosis apropiado (que puede estar debidamente etiquetado); opcionalmente con uno o más prospectos que contienen información del producto y/o instrucciones de uso. En general, tales dosificaciones unitarias contendrán entre 0.05 y 1000 mg, y habitualmente entre 1 y 500 mg, preferiblemente entre 2 y 150 mg de al menos un compuesto de la invención, por ejemplo, aproximadamente 2, 4, 8, 16, 32, 64 o 128 mg por dosis unitaria. De acuerdo con otra realización, tales dosis unitarias contendrán entre 0.05 y 1000 mg, y habitualmente entre 1 y 500 mg, preferiblemente entre 2 y 400 mg, preferiblemente entre 2 y 200 mg de al menos un compuesto de la invención por dosis unitaria.

Usualmente, dependiendo de la afección a prevenir o tratar y la vía de administración, el compuesto activo de la invención se administrará usualmente entre 0.001 y 10 mg por kilogramo de peso corporal, más a menudo entre 0.01 y 4 mg por kilogramo de peso corporal, preferiblemente entre 0.02 y 1.5 mg por kilogramo de peso corporal, por ejemplo aproximadamente 0.02, 0.04, 0.08, 0.16, 0.32, 0.64 o 1.28 mg, por kilogramo de peso corporal del paciente por día, que se puede administrar como una sola dosis diaria, dividida en una o más dosis diarias, o esencialmente de manera continua, por ejemplo usando una infusión de goteo. De acuerdo con otra realización, el compuesto activo de la invención habitualmente se administrará entre 0.001 y 10 mg por kilogramo de peso corporal, más a menudo entre 0.01 y 7 mg por kilogramo de peso corporal, preferiblemente entre 0.03 y 3.5 mg por kilogramo de peso corporal del paciente por día, que se puede administrar como una sola dosis diaria, dividida en una o más dosis diarias, o esencialmente de manera continua, por ejemplo, usando una infusión de goteo.

De acuerdo con una realización, el compuesto activo de la invención se administrará como una sola dosis diaria, dividida en una, dos o más dosis diarias, o esencialmente de forma continua, por ejemplo, usando una infusión de goteo.

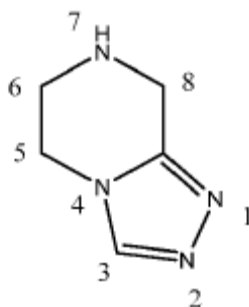
#### Definiciones

- 5 Las definiciones y explicaciones a continuación son para los términos usados en toda la aplicación, que incluyen tanto la especificación como las reivindicaciones.

Cuando se describen los compuestos de la invención, los términos usados se deben interpretar de acuerdo con las siguientes definiciones, a menos que se indique lo contrario.

- 10 El término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarbilo de fórmula  $C_nH_{2n+1}$  en el que n es un número mayor que o igual a 1. Generalmente, los grupos alquilo de esta invención comprenden desde 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente desde 1 a 3 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados. Los grupos alquilo apropiados incluyen, pero no se limitan a metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo y t-butilo.

Los átomos en el anillo de (3-sustituido)-(8-sustituido)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinas de la invención están numerados en base al esquema a continuación.



15

Los enlaces de un carbono asimétrico en compuestos se representan generalmente usando una línea continua (—), una cuña sólida (▴), o una cuña punteada (⋯). El uso de una cuña sólida o punteada para representar enlaces de un átomo de carbono simétrico pretende indicar que solo se pretende incluir el estereoisómero mostrado.

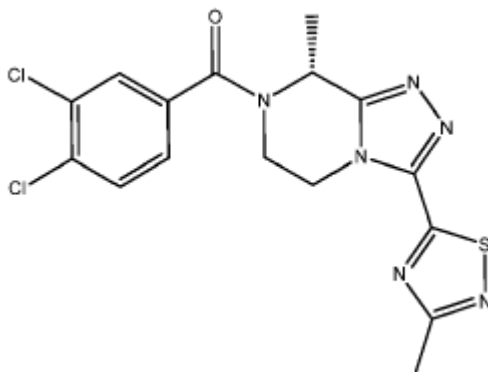
- 20 Los compuestos de fórmula I y subformulas de los mismos contienen un centro de carbono estereogénico en la posición 8 y, de este modo, pueden existir como enantiómeros (R) y (S). En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I no son enantiómeros (S) puros con respecto a la posición C8.

En los compuestos de la invención, se usa una cuña punteada (⋯) que porta un sustituyente en la posición C8 para representar el enantiómero (R), excluyendo de este modo las mezclas racémicas de los mismos.

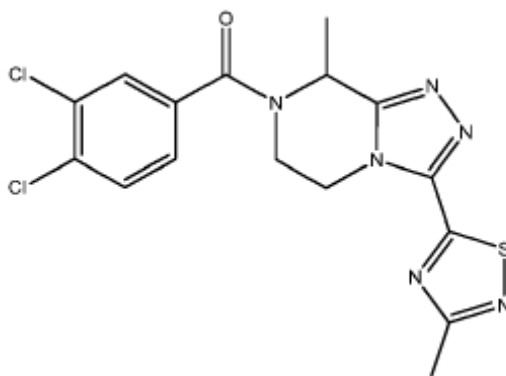
- 25 En los compuestos de la invención, se usa una línea punteada con una estrella junto a la posición C8 (\* - -) para representar una cuña de puntos (⋯) para representar el enantiómero (R) o una línea continua (—) para representar la mezcla racémica de los enantiómeros (R)-y (S)-, que se llama "racemato".

Por ejemplo, (R)-(3,4-diclorofenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona (compuesto No. 1) se representa como:





La mezcla racémica de este compuesto, 3,4-diclorofenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona (compuesto No. 38) se representa como:



- 5 El término "solvato" se usa en este documento para describir un compuesto en esta invención que contiene cantidades estequiométricas o subestequiométricas de una o más moléculas de solventes farmacéuticamente aceptables tales como etanol. El término "hidrato" se refiere a cuando dicho solvente es agua.

Todas las referencias a los compuestos de fórmula I incluyen referencias a solvatos, complejos multicomponentes y cristales líquidos de los mismos.

- 10 Los compuestos de la invención incluyen compuestos de fórmula I como se definió anteriormente, que incluyen todos sus polimorfos y hábitos cristalinos, profármacos y profármacos de los mismos y compuestos de fórmula I marcados isotópicamente.

La invención también cubre generalmente todos los profármacos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I.

- 15 El término "profármaco" como se usa en este documento significa los derivados farmacológicamente aceptables de los compuestos de fórmula I, tales como, por ejemplo, ésteres, cuyo producto de biotransformación in vivo genera el fármaco biológicamente activo. Los profármacos generalmente se caracterizan por una mayor biodisponibilidad y se metabolizan fácilmente en compuestos biológicamente activos in vivo.

- 20 El término "profármaco", como se usa en este documento, significa cualquier compuesto que se modificará para formar una especie de fármaco, donde la modificación puede tener lugar dentro o fuera del cuerpo, y ya sea antes o después de que el profármaco alcance el área del cuerpo donde está indicada la administración del fármaco.

El término "paciente" se refiere a un animal de sangre caliente, más preferiblemente un ser humano, quien/que está esperando la recepción de, o está recibiendo atención médica o es/será objeto de un procedimiento médico.

- 25 El término "humano" se refiere a un sujeto de ambos géneros y en cualquier etapa de desarrollo (esto es, neonato, infante, juvenil, adolescente, adulto).

Los términos "tratar", "que trata" y "tratamiento", como se usan en este documento, pretenden aliviar, atenuar o anular una afección o enfermedad y/o sus síntomas concomitantes.

Los términos "prevenir", "que previene" y "prevención", como se usan en este documento, se refieren a un método para retrasar o impedir la aparición de una afección o enfermedad y/o sus síntomas acompañantes, salvo que un paciente adquiera una afección o enfermedad, o reducir el riesgo de un paciente de adquirir una afección o enfermedad.

5 El término "cantidad terapéuticamente eficaz" (o más simplemente una "cantidad eficaz") como se usa en este documento significa la cantidad de agente activo o principio activo (por ejemplo, antagonista de NK-3) que es suficiente para lograr el efecto terapéutico o profiláctico deseado en el paciente al que/a quien se le administra.

El término "administración", o una variante del mismo (por ejemplo, "administrar"), significa proporcionar el agente activo o principio activo (por ejemplo, un antagonista de NK-3), solo o como parte de una composición farmacéuticamente aceptable, al paciente en quien/qué se va a tratar o prevenir de una condición, síntoma o enfermedad.

10 Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que los ingredientes de una composición farmacéutica son compatibles entre sí y no son perjudiciales para el paciente de la misma.

15 El término "antagonista" como se usa en este documento significa un compuesto que se une competitiva o no competitivamente a un receptor en el mismo sitio que un agonista (por ejemplo, el ligando endógeno) y tiene afinidad de unión competitiva y reversible a un receptor sin modulación directa de la señalización del receptor, pero que, no obstante, ocupa el sitio de unión de un agonista (por ejemplo, el ligando endógeno) para bloquear de este modo la señalización del receptor mediada por agonista.

20 El término "enfermedad dependiente de hormonas sexuales" como se usa en este documento significa una enfermedad que se exacerba por, o es causada por, producción excesiva, inapropiada o no regulada de hormonas sexuales y/o una extraordinaria respuesta fisiológica a las hormonas sexuales. Los ejemplos de tales enfermedades en hombres incluyen, pero no se limitan a, hiperplasia benigna de próstata (BPH), hiperplasia prostática, carcinoma prostático metastásico, cáncer testicular, acné dependiente de andrógenos, calvicie de patrón masculino y pubertad precoz en niños. Ejemplos de tales enfermedades en mujeres incluyen pero no se limitan a endometriosis, pubertad anormal, fibrosis uterina, tumor fibroide uterino, leiomioma uterino, cánceres dependientes de hormonas (cáncer de ovario, cáncer de mama), tumor productor de andrógenos (tumor ovárico virilizante o suprarrenal), hiperandrogenismo, hirsutismo, virilización, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), enfermedad disfórica premenstrual (PMDD), síndrome HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans), hipertecosis ovárica (HAIR-AN con hiperplasia de células de teca luteinizada en estroma ovárico), otras manifestaciones de altas concentraciones de andrógenos intraováricos (por ejemplo detención de la maduración folicular, atresia, anovulación, dismenorrea, hemorragia uterina disfuncional, infertilidad, infertilidad), menorragia y adenomiosis (crecimiento endometrial anormal dentro del músculo del útero).

30 El término "trastornos psicóticos" como se usa en este documento significa un grupo de enfermedades que afectan la mente. Estas enfermedades alteran la capacidad del paciente para pensar con claridad, emitir buenos juicios, responder emocionalmente, comunicarse de manera efectiva, comprender la realidad y comportarse de manera apropiada. Cuando los síntomas son graves, los pacientes con trastornos psicóticos tienen dificultades para mantenerse en contacto con la realidad y, a menudo, no pueden satisfacer las demandas habituales de la vida cotidiana. Los trastornos psicóticos incluyen, pero no se limitan a, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a una afección médica general, trastorno psicótico inducido por sustancias o trastornos psicóticos no especificados de otra manera (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Ed. 4th, American Psychiatric Association, Washington, D.C. 1994).

40 El término "vehículo farmacéutico" como se usa en este documento significa un portador o medio inerte usado como solvente o diluyente en el que el agente farmacéuticamente activo se formula y/o administra. Los ejemplos no limitantes de los vehículos farmacéuticos incluyen cremas, geles, lociones, soluciones y liposomas.

La presente invención se entenderá mejor con referencia a los siguientes ejemplos. Estos ejemplos están destinados a ser representativos de realizaciones específicas de la invención, y no pretenden limitar el alcance de la invención.

Breve descripción de los dibujos

45 La figura 1 es un gráfico que muestra los niveles de testosterona en plasma a lo largo del tiempo en ratas macho intactas después de la administración oral del compuesto No. 5 (3 mg/kg) o de un vehículo (metil celulosa al 0.5%).

La figura 2 es un histograma que muestra el peso de la próstata en un modelo de rata de hiperplasia de próstata benigna (BPH) después de la administración oral de 3, 10 o 30 mg/kg del compuesto No. 5.

50 La figura 3 es un histograma que muestra los niveles de estradiol en ratas hembras adultas rastreadas durante la duración de ciclos estrales consecutivos, después de la administración oral del compuesto No. 5 (10 mg/kg) o de un vehículo (metil celulosa al 0.5%).

Ejemplos

## Ejemplos de química

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

5 Todas las reacciones fueron seguidas por análisis de cromatografía en capa fina (TLC) (placas de TLC, sílica gel 60 F<sub>254</sub>, Merck), se usó para controlar las reacciones, establecer condiciones de cromatografía instantánea en sílica gel. Se supone que todos los demás agentes de desarrollo/técnicas de visualización en TLC, procedimientos experimentales de preparación o purificación que se usaron en esta invención, cuando no se describen en detalles específicos, son conocidos para los expertos en el arte y se describen en tales manuales de referencia estándar como: i) Gordon, A. J.; Ford, R. A. "The Chemist's Companion-A Handbook of Practical Data, Techniques, and References", Wiley: New York, 1972; ii) Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, Pearson Prentice Hall: London, 1989.

10 Los espectros de HPLC-MS se obtuvieron por lo general en un LCMS Agilent usando ionización por electroaspersión (ESI). El instrumento Agilent incluye un inyector automático 1100, una bomba binaria 1100, un detector ultravioleta de longitud de onda múltiple 1100 y un espectrómetro de masas cuadrupolo único 6100. La columna de cromatografía usada fue Sunfire 3.5 µm, C18, 3.0 x 50 mm de dimensiones.

15 El eluyente usado por lo general fue una mezcla de solución A (TFA al 0.1% en H<sub>2</sub>O) y solución B (TFA al 0.1% en MeCN).

20 Se aplicó un gradiente a una velocidad de flujo de 1.3 ml por minuto de la siguiente manera: gradiente A (para el análisis de los compuestos finales e intermedios): mantener las condiciones iniciales del 5% de solución B durante 0.2 min, aumentar linealmente al 95% de solución B en 6 minutos, mantener al 95% durante 1.75 minutos, volver a las condiciones iniciales en 0.25 minutos y mantener durante 2.0 minutos; gradiente B (para análisis de muestras crudas y mezclas de reacciones): mantener las condiciones iniciales del 5% de solución B durante 0.2 min, aumentar linealmente al 95% en 2.0 min, mantener al 95% durante 1.75 min y volver a las condiciones iniciales en 0.25 min y mantener durante 2 min.

25 La determinación de la pureza quiral se realizó usando HPLC quiral que se realizó en una Agilent 1100 (bomba binaria y un detector ultravioleta de longitud de onda múltiple) con capacidades de inyección manual o automática (Automuestreador 1100). La columna usada es CHIRALPAK IA 5 µm, 4.6 x 250 mm 4.6 x 250 mm en modo isocrático. La elección del eluyente se basó en los detalles de cada separación. Más detalles acerca de los métodos de HPLC quiral usados se proporcionan a continuación.

30 Método A: columna CHIRALPAK IA 5 µm, 4.6 x 250 mm, eluyente: EtOAc más 0.1% de DEA, velocidad de flujo: 1.0 mL por minuto; detección UV a 254 o 280 nm; columna a RT, se usó el eluyente como solvente de muestra.

Método B: columna CHIRALPAK IA 5 µm, 4.6 x 250 mm, eluyente: EtOAc/hexano (50:50) más 0.1% de DEA, velocidad de flujo: 1.0 mL por minuto; detección UV a 254 o 280 nm; columna a RT, se usó el eluyente como solvente de muestra.

35 Método C: columna CHIRALPAK IA 5 µm 4.6 x 250 mm, eluyente: hexano/etanol (80:20 v/v) más 0.1% de DEA, velocidad de flujo: 1.0 mL por minuto; detección UV a 254 o 280 nm, columna a RT, se usó el eluyente como solvente de muestra.

Método D: columna CHIRALPAK IA 5 µm 4.6 x 250 mm, eluyente: hexano/etanol (50:50 v/v) más 0.1% de DEA, velocidad de flujo: 1.0 mL por minuto; detección UV a 254 o 280 nm, columna a RT, se usó el eluyente como solvente de muestra.

40 Método E: columna CHIRALPAK ID 5 µm 4.6 x 250 mm, eluyente: hexano/etanol (80:20 v/v) más 0.1% de DEA, velocidad de flujo: 1.0 mL por minuto; detección UV a 254 o 280 nm, columna a RT, se usó el eluyente como solvente de muestra.

Método F: columna CHIRALPAK IA 5 µm 4.6 x 250 mm, eluyente: DCM/etanol (98:2 v/v) más 0.1% de DEA, velocidad de flujo: 1.0 mL por minuto; detección UV a 254 o 280 nm, columna a RT, se usó el eluyente como solvente de muestra.

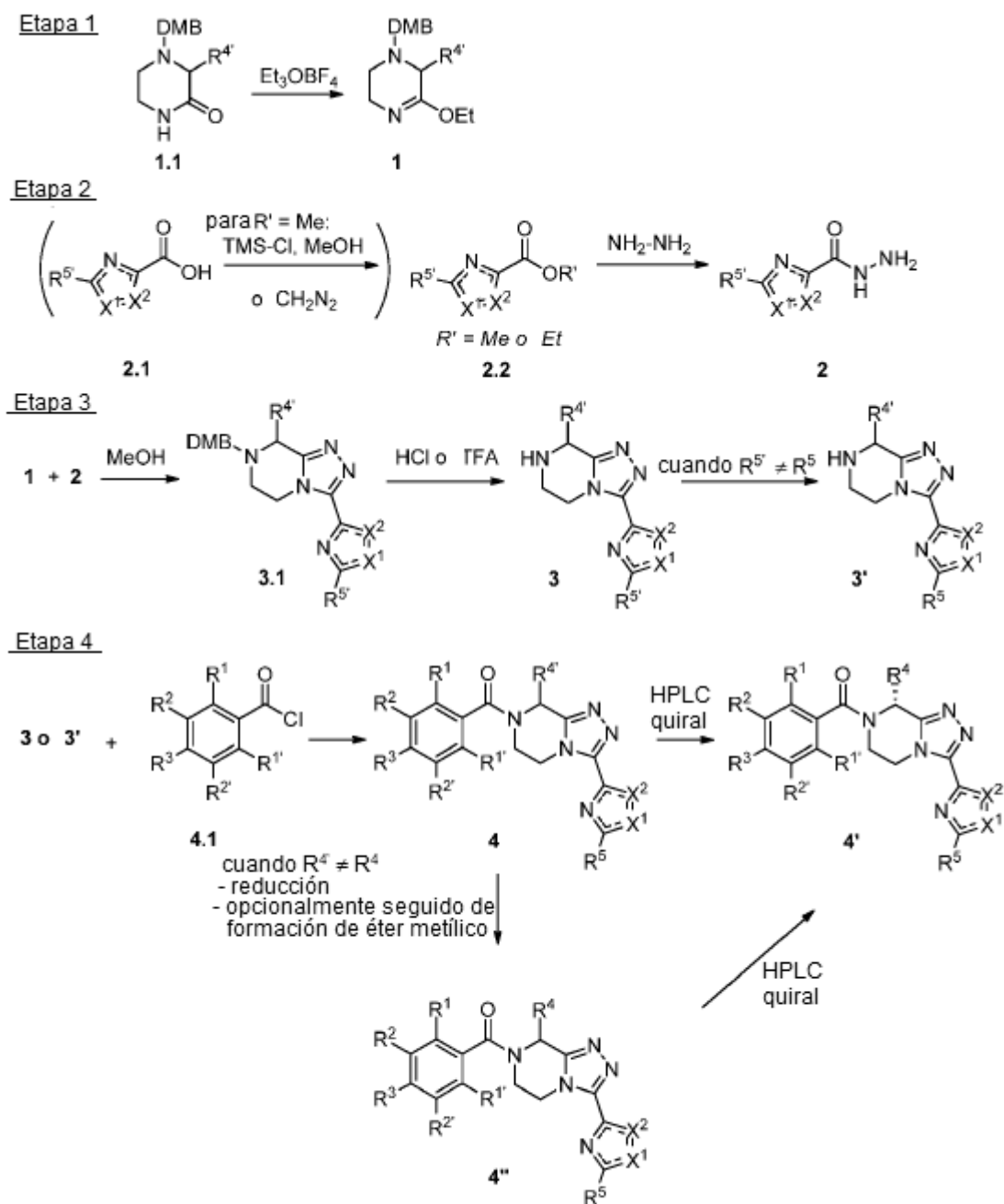
45 Método G: columna CHIRALPAK IA 5 µm 4.6 x 250 mm, eluyente: DCM/etanol (98:2 v/v) más 0.1% de DEA, velocidad de flujo: 1.0 mL por minuto; detección UV a 254 o 280 nm, columna a RT, se usó el eluyente como solvente de muestra.

Método H: columna CHIRALPAK IB 5 µm 4.6 x 250 mm, eluyente: TBME más 0.1% de DEA, velocidad de flujo: 1.0 mL por minuto; detección UV a 254 o 280 nm, columna a RT, se usó el eluyente como solvente de muestra.

Método I: columna CHIRALPAK IC 5 µm 4.6 x 250 mm, eluyente: TBME/etanol (98:2 v/v) más 0.1% de DEA, velocidad de flujo: 1.0 mL por minuto; detección UV a 254 o 280 nm, columna a RT, se usó el eluyente como solvente de muestra.

- Método J: columna CHIRALPAK ID 5  $\mu\text{m}$  4.6 x 250 mm, eluyente: EtOAc/DCM/IPAetanol (3:1:1 v/v) más 0.1% de DEA, velocidad de flujo: 1.0 mL por minuto; detección UV a 254 o 280 nm, columna a RT, se usó el eluyente como solvente de muestra.
- 5 Método K: columna CHIRALPAK IC 5  $\mu\text{m}$  4.6 x 250 mm, eluyente: TBME/metanol (98:2 v/v) más 0.1% de DEA, velocidad de flujo: 1.0 mL por minuto; detección UV a 254 o 280 nm, columna a RT, se usó el eluyente como solvente de muestra.
- Método L: columna CHIRALPAK IB 5  $\mu\text{m}$  4.6 x 250 mm, eluyente: TBME/metanol (98:2 v/v) más 0.1% de DEA, velocidad de flujo: 1.0 mL por minuto; detección UV a 254 o 280 nm, columna a RT, se usó el eluyente como solvente de muestra.
- 10 Las purificaciones de HPLC preparativa se llevaron a cabo por lo general en un instrumento Agilent 1200 (bomba preparativa 1200 y detector ultravioleta de longitud de onda múltiple 1200) con inyección manual. La columna de cromatografía usada fue Waters Sunfire 5  $\mu\text{m}$ , C18, 19 x 100 mm, o XBridge 5  $\mu\text{m}$ , C18, 19 x 100 mm dependiendo del tipo de sistema de eluyente empleado, esto es, pH bajo o condiciones de pH alto.
- 15 Para purificaciones por HPLC de alto pH, el eluyente consistía por lo general en una mezcla de solución A (bicarbonato de amonio 0.04 M en H<sub>2</sub>O más 0.1% de NH<sub>4</sub>OH concentrado) y la solución B era MeCN. El gradiente se adaptó dependiendo del perfil de impurezas en cada muestra purificada, permitiendo de este modo una separación suficiente entre las impurezas y el compuesto deseado.
- 20 En casos raros cuando la purificación por HPLC de alto pH no proporcionaba suficiente pureza, se aplicó HPLC de bajo pH. Para purificaciones de HPLC de bajo pH, el eluyente consistía por lo general en una mezcla de solución A (0.1% de TFA en H<sub>2</sub>O) y la solución B era MeCN. El gradiente se adaptó dependiendo del perfil de impurezas en cada muestra purificada, permitiendo de este modo una separación suficiente entre las impurezas y el compuesto deseado. El TFA se eliminó de las fracciones evaporadas mediante extracción con líquido.
- 25 Las purificaciones de HPLC preparativa quiral se realizaron en un instrumento Agilent 1200 (bomba preparativa 1200 y detector ultravioleta de longitud de onda múltiple 1200) con inyección manual. Las columnas quirales usadas son CHIRALPAK IA 5  $\mu\text{m}$ , 20 x 250 mm o CHIRALPAK IA 5  $\mu\text{m}$ , 10 x 250 mm. Todos los métodos de HPLC quiral se emplearon en un modo isocrático. La mezcla de eluyente se seleccionó en base al experimento analítico de HPLC quiral (véase más arriba) que proporcionó la mejor separación quiral.
- 30 Los espectros de <sup>1</sup>H (300 MHz), <sup>19</sup>F (282 MHz) y <sup>13</sup>C RMN (75 MHz) se registraron en un instrumento Bruker Avance DRX 300. Los cambios químicos se expresan en partes por millón, (ppm,  $\delta$  unidades). Las constantes de acoplamiento se expresan en hercios (Hz). Las abreviaturas para las multiplicidades observadas en los espectros de RMN son las siguientes: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuadruplete), m (multiplete), br (ancho).
- Los solventes, reactivos y materiales de partida se compraron y usaron tal como se recibieron de proveedores comerciales a menos que se especifique lo contrario.
- Se usan las siguientes abreviaturas:
- 35 Boc: tert-butoxicarbonilo,  
Com: Compuesto,  
DAST: trifluoruro de (dietilamino)azufre,  
DCM: diclorometano,  
DEA: dietilamina,
- 40 DMB: 2,4-dimetoxibencilo,  
DMB-CHO: 2,4-dimetoxibenzaldehído,  
DPP: difenilfosfinamida,  
ee: exceso enantiomérico,  
eq.: equivalente(s),
- 45 EtOAc: acetato de etilo,

- EtOH: etanol,  
g: gramo(s),  
h: hora(s),  
IPA: alcohol isopropílico,
- 5 L: litro(s),  
MeOH: metanol,  
µL: microlitro(s),  
mg: miligramo(s),  
mL: mililitro(s),
- 10 mmol: milimol(s),  
min: minuto(s),  
P: pureza UV a 254 nm o 215 nm determinada por HPLC-MS,  
PMB: 4-metoxibencilo,  
rt: temperatura ambiente,
- 15 SES: 2-trimetilsililetanosulfonilo,  
tBu: tert-Butilo,  
TBDPS: tert-butildifenilsilil,  
TBME: tert-butil metil éter,  
TFA: ácido trifluoroacético,
- 20 TLC: cromatografía en capa fina.
- Los intermedios y compuestos descritos a continuación se nombraron usando ChemBioDraw® Ultra versión 12.0 (PerkinElmer).
- I. Síntesis racémica
- I.1. Esquema de síntesis general para la síntesis racémica
- 25 Los compuestos de la invención se pueden sintetizar usando la metodología descrita en el esquema 1, que representa la síntesis del producto racémico. Los productos racémicos pueden entonces someterse a HPLC quiral para la separación quiral.



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

El esquema de síntesis general comprende las siguientes etapas:

Etapa 1: cetopiperazina protegida con DMK 1.1 se convirtió en iminoéter 1 usando el reactivo Meerwein ( $\text{Et}_3\text{OBF}_4$ ).

5 Etapa 2: El éster 2.2 se convirtió posteriormente en acilhidrazida 2. El éster 2.2 se puede obtener por esterificación del ácido 2.1.

Etapa 3: La ciclodeshidratación entre la acilhidrazida 2 y el iminoéter 1 proporcionó la triazolopiperazina protegida 3.1. Después de eso, 3.1 se sometió a desprotección acidolítica para obtener 3. Cuando sea aplicable, se introdujo  $\text{R}^5$  a partir de  $\text{R}^5$  proporcionando 3'.

Etapa 4: El intermedio de triazolopiperazina 3 (o 3') obtenido de este modo se aciló por reacción con el cloruro de ácido 4.1 apropiado, para obtener la estructura objetivo final racémica representada por la fórmula general 4. Opcionalmente, R<sup>4</sup> se puede transformar, por ejemplo, por reducción de R<sup>4</sup> cuando R<sup>4</sup> contiene un grupo reducible tal como un grupo éster. El compuesto quiral 4' se obtuvo posteriormente por purificación usando HPLC quiral preparativa.

## 5 I.2. Etapa 1: Protección y conversión a iminoéter 1

Método A: conversión de cetopiperazina 1.1 protegida con DMB a iminoéter 1

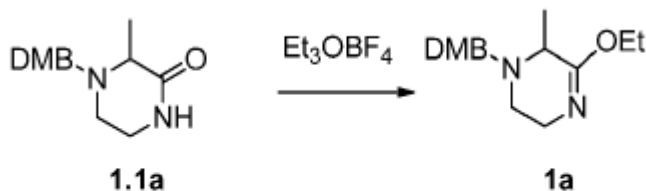
El método A es el procedimiento usado para la síntesis de los intermedios 1 de iminoéter con un grupo protector DMB y se detalla a continuación:



Esquema 2: Conversión a iminoéter 1

10 El método A se ilustra mediante la síntesis del intermedio 1a en el que R<sup>4</sup> es Me.

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



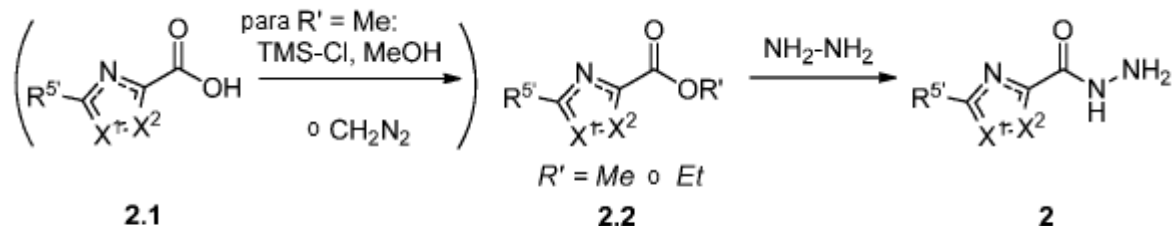
Esquema 3: Síntesis de 1-(2,4-dimetoxibencil)-5-etoxi-6-metil-1,2,3,6-tetrahidropirazina 1a

Se colocó carbonato de sodio secado al horno (115°C) (18.6 g, 98 mmol, 2.25 eq.) en un matraz de fondo redondo de 500 mL. El matraz de fondo redondo se rellenó con Ar y a continuación se cubrió con un tapón de goma. Se adicionó una solución de 4-(2,4-dimetoxibencil)-3-metilpiperazin-2-ona 1.1a (20.6 g, 78 mmol, 1 eq.) en DCM anhidro (250 mL), seguido de tetrafluoroborato de trietiloxonio (18.6g, 98 mmol, 1.25 eq.) en una porción. Después de esto, la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a RT, durante 1 h, después de lo cual la mezcla de reacción se diluyó con agua (250 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 150 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron a presión reducida. A continuación, el compuesto en bruto se purificó sobre sílica gel (EtOAc) para proporcionar el producto deseado 1a como un aceite de color naranja. Rendimiento: 13.2 g, 58 %. LCMS: P = 93 %, tiempo de retención = 1.8 min, (M+H+H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>: 311; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.23 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 6.48 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.86 (d, J<sub>AB</sub>= 14.0 Hz, 1H), 3.46 (d, J<sub>AB</sub>= 14.0 Hz, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 1.35 (d, J= 6.8 Hz, 3H), 1.24 (t, J= 6.0 Hz, 3H).

## 15 I.3. Etapa 2: Formación de acilhidrazida 2

25 Método B: Acilhidrazida 2

Método B es el procedimiento usado para la síntesis de las acilhidrazidas 2 y se detalla a continuación:



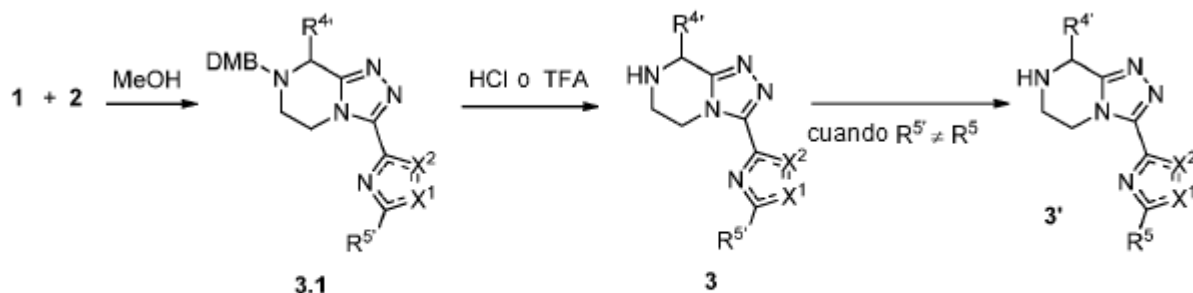
Esquema 4: Formación de acilhidrazida 2.

En un matraz de fondo redondo equipado con un condensador, se disolvió éster 2.2 (1 eq.) en EtOH anhidro y se trató con hidrato de hidrazina (1.2 a 20 eq., preferiblemente 1.5 a 10 eq.) usando un intervalo de temperatura desde RT a reflujo. Después de dejar que la mezcla de reacción llegue a RT, la solución se concentra bajo presión reducida. Se pueden realizar coevaporaciones usando una mezcla de DCM:MeOH (1:1) comercial para eliminar el agua residual. A continuación, el residuo se recrystaliza y/o precipita o purifica en una almohadilla de sílica para proporcionar 2.

I.4. Etapa 3: Ciclodeshidratación lo que conduce al triazolopiperazina 3

Método C: Ciclodeshidratación y acidólisis

Método C es el procedimiento usado para la síntesis de la triazolopiperazina 3 y se detalla a continuación:



Esquema 5: Ciclohídratación que conduce a triazolopiperazina 3.

Etapa 1: En un matraz de fondo redondo equipado con un condensador, se disolvió imino-éter 1 (1 eq.) en MeOH anhidro, al que se le adiciona 2 (1 eq.) en una porción. La solución resultante se agita a reflujo, durante la noche. Después de esto, la mezcla de reacción se lleva a RT y los volátiles se eliminan bajo presión reducida. A continuación, el compuesto en bruto se purifica usando cromatografía de sílica gel para proporcionar el producto deseado 3.1.

Etapa 2: En un matraz de fondo redondo que contiene DCM se adiciona 3.1 (1 eq.). A continuación, se adiciona TFA (5 a 75 eq.), a la mezcla de reacción a RT. Después de 30 min de agitación, la mezcla se concentra. A continuación, se adiciona DCM al residuo obtenido de este modo, y se lava con NaHCO<sub>3</sub> saturado. La capa acuosa se extrae dos veces con DCM, las capas orgánicas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y concentran a presión reducida para obtener producto en bruto 3. El producto en bruto 3 se puede usar directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

En una realización, el tratamiento alternativo usado igualmente implica el tratamiento del residuo seco obtenido anteriormente con HCl 4M/dioxano (20 eq.) a RT bajo agitación. Después de 5 min, se adiciona Et<sub>2</sub>O para ayudar a la precipitación. Este precipitado se filtra a vacío, se lava con Et<sub>2</sub>O y se seca a alto vacío para proporcionar 3 como sal clorhidrato.

En otra realización, HCl se podría usar para la etapa 2: la solución de HCl 4M en 1,4-dioxano (3 a 20 eq.) se adiciona en una porción a una solución de 3.1 (1 eq.) en isopropanol o etanol comercial. La mezcla de reacción se agita a 60°C. Después de la conversión completa controlada por HPLC-MS (1 a 10 h), la mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y a continuación además se enfría a 0 °C con un baño de hielo. Después, se adiciona Et<sub>2</sub>O. Después de 15-30 min de agitación, el precipitado se filtra y se seca a vacío para proporcionar 3 como sal clorhidrato.

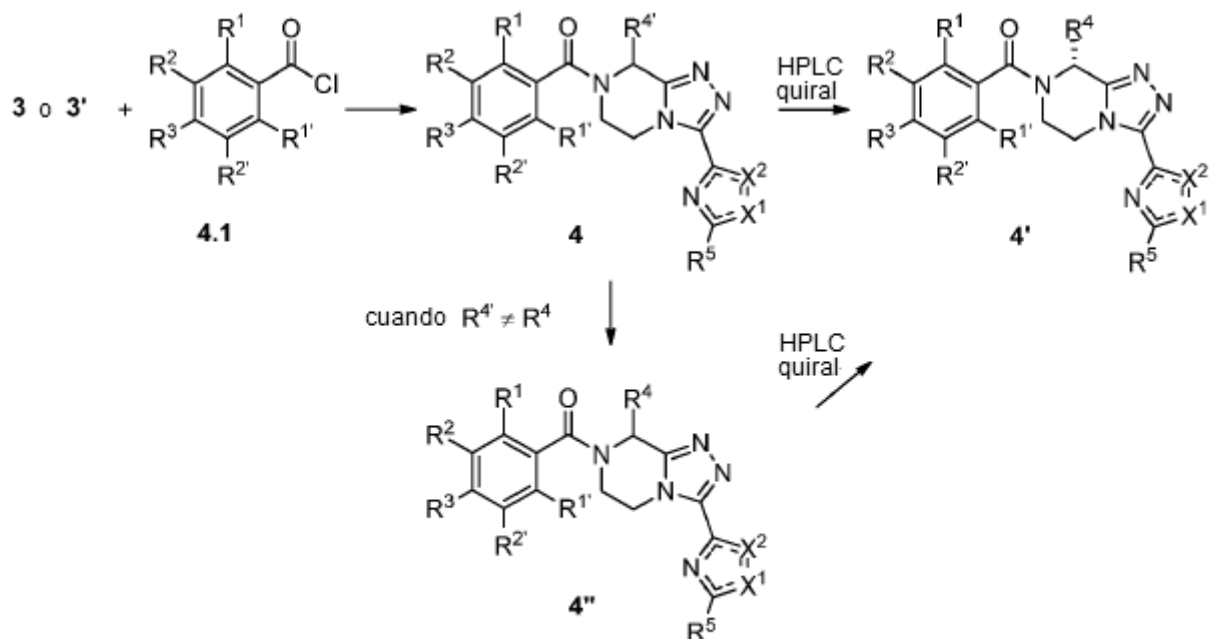


Observación: Cuando  $R^5 \neq R^5 = H$ , se puede realizar la introducción de grupos tales como trifluoro- o difluorometilo a través de trifluorometilación directa o difluorometilación directa (Ji Y. et al., PNAS, 2011, 108(35), 14411-14415; Fujiwara Y. et al., JACS, 2012, 134, 1494-1497).

I.5. Etapa 4: Acilación que conduce a productos finales

#### 5 Método D: Acilación y purificación por HPLC quiral

Método D es el procedimiento usado para la síntesis del producto racémico 4 y su purificación para obtener compuestos 4' enantiómero (R) de fórmula I general. El método D se detalla a continuación:



Esquema 6: Acilación y purificación por HPLC quiral.

10 A una solución del producto en bruto 3 (1 eq.) en DCM anhidro se le adicionan, a RT, 4.1 (1.17 a 1.3 eq.), seguido de N-metilmorfolina (1 eq. a 3.5 eq.) gota a gota durante 15 s. La mezcla de reacción se agita a RT, durante 1 a 30 minutos y la suspensión lechosa se vierte en solución HCl 1 M o se diluye directamente con DCM. La fase acuosa se extrae con DCM. Las fases orgánicas se combinan, opcionalmente se lavan con NaOH 1 M, agua, salmuera, se secan sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporan a sequedad. El residuo se solubiliza en DCM y Et<sub>2</sub>O y se adiciona lentamente para inducir precipitación. El sólido se separó por filtración, se lavó con Et<sub>2</sub>O y se seca a vacío para proporcionar 4.

15 Alternativamente, el residuo se purifica previamente en sílica gel antes de la precipitación o se purifica sobre sílica gel solo. El sustituyente R<sup>4'</sup> a continuación se puede transformar, cuando sea aplicable, en R<sup>4</sup>. Un ejemplo de tal transformación se ilustra mediante la síntesis del compuesto 12 en el que R<sup>4</sup> es un grupo hidroxietilo, obtenido por reducción de R<sup>4'</sup> = -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Alquilo.

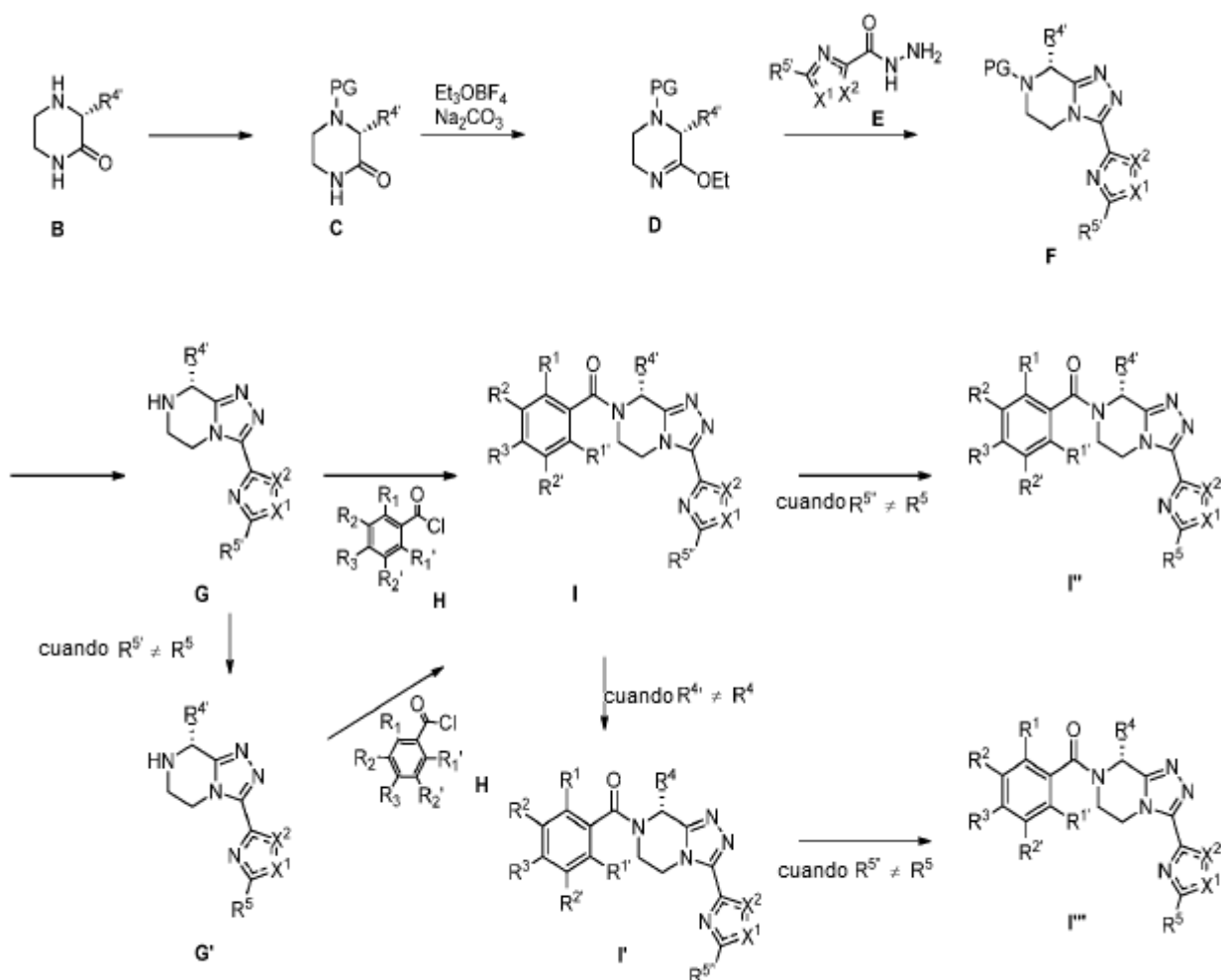
20 A una solución de 4 (1 eq.) en THH anhidra se le adiciona, a -40°C, LAH (1 eq.), La mezcla de reacción se agita a -40°C durante 5 a 30 minutos y la mezcla se inactiva con solución de NaOH 1 M. La mezcla resultante se extrae dos veces con DCM. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporan a sequedad. A continuación, el residuo 4'' se purifica en sílica gel.

25 El compuesto 4 o 4'' se puede purificar por HPLC quiral preparativa de acuerdo con el método mencionado anteriormente para producir el compuesto 4' (R) quiral correspondiente. Los compuestos 4, 4'' y 4' son los compuestos de fórmula I de la invención.

## II. Síntesis quiral

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

Los compuestos de la invención quirales se pueden sintetizar usando el proceso quiral de la invención descrito en el esquema 7.



Esquema 7: Esquema general de síntesis para la preparación de compuestos quirales de la invención

5 La cetopiperazina quiral B se protegió con grupo protector "PG" lo que conduce a la cetopiperazina quiral C protegida con PG. La cetopiperazina quiral C protegida con PG se convirtió en iminoéter D usando el reactivo Meerwein ( $Et_3OBF_4$ ). La reacción de condensación entre la acilhidrazida E y el iminoéter D se realizó bajo condiciones de calentamiento en metanol para proporcionar piperazina F protegida con PG que se desprotegió posteriormente para producir el compuesto de fórmula G.

En una realización, cuando el grupo protector PG es DMB, la etapa de desprotección del grupo DMB (desde F a G) se llevó a cabo usando TFA en DCM a rt, seguido de ya sea intercambio de sal TFA con HCl o extracción a pH alto recuperando G libre de piperazina.

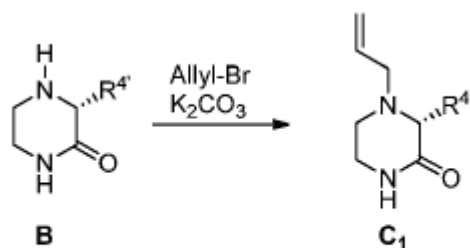
10 Cuando sea aplicable,  $R^5$  se introdujo desde  $R^{5'}$  de G, proporcionando G'.

La acilación de G o G' con el cloruro de ácido apropiado H proporcionó el enantiómero (R) de I por lo general en > 90% de exceso enantiomérico (HPLC quiral). Cuando sea aplicable,  $R^{4'}$  de I se modificó entonces para proporcionar  $R^4$ , que proporciona I'.

Cuando sea aplicable,  $R^{5'}$  de I o I' se modificó entonces para proporcionar  $R^5$ , que proporciona I'' o I''', respectivamente.

15 II.2. Etapa 1: Protección de la cetopiperazina B

II.2.1. Protección de la cetopiperazina B con un alilo para proporcionar cetopiperazina protegida C<sub>1</sub>



Esquema 8: Protección con alilo de B.

La protección de alilo se ilustra mediante la síntesis del intermedio (R) -4-alil-3-metilpiperazin-2-ona intermedia (esto es, el compuesto C<sub>1</sub> en el que R<sup>4'</sup> es Me).

5 Se adicionó K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.2 g, 8.76 mmol) a una solución de (R)-3-metilpiperazin-2-ona (0.5 g, 4.38 mmol) en THF comercial anhidro (44 mL) a rt. A continuación, se adicionó 3-bromoprop-1-eno (0.41 mL, 4.82 mmol) de una vez, y la mezcla de reacción se agitó a reflujo, durante 14 h.

10 La mezcla de reacción se dejó enfriar a rt, se concentró y el residuo después se solubilizó con agua (10 mL) y DCM (10 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar 460 mg de aceite de color amarillo. El análisis <sup>1</sup>H-RMN muestra que el producto deseado era claramente el producto principal. El producto en bruto se usó tal cual en la siguiente etapa.

LCMS: P > 90 %, tiempo de retención = 0.2 min, (M+H)<sup>+</sup>: 155. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.2 (m, 1H), 5.8 (m, 1H), 5.3 (m, 2H), 3.4 (m, 3H), 3.3 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.1 (m, 2H), 2.6 (m, 1H).

II.2.2. Protección de la cetopiperazina B con DPP para proporcionar la cetopiperazina C<sub>2</sub> protegida



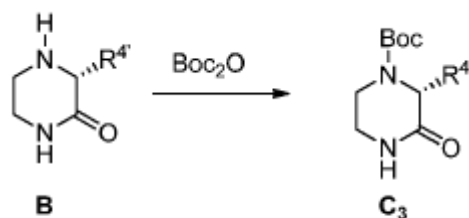
Esquema 9: Protección con DPP de B.

15 La protección con DPP se ilustra mediante la síntesis del intermedio (R)-4-(difenilfosforil)-3-metilpiperazin-2-ona (esto es, el compuesto C<sub>2</sub> en el que R<sup>4'</sup> es Me).

Se adicionó en una porción cloruro de difenilfosfínico (0.84 mL, 4.38 mmol) a una solución de (R) -3-metilpiperazin-2-ona (0.5 g, 4.38 mmol) en DCM anhidro comercial (9 mL) en atmósfera de Ar a rt., seguido de N-metilmorfolina (1.2 mL, 8.76 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a reflujo, durante 72 h.

20 La mezcla de reacción se concentró y a continuación el producto en bruto se purificó en sílica gel (DCM/MeOH 99/1) para proporcionar el producto deseado como un aceite incoloro. Rendimiento: 0.54 g, 88 %. LCMS: P = 98 %, tiempo de retención = 2.0 min, (M+H)<sup>+</sup>: 315; tiempo de retención HPLC quiral = 26.7 min, ee = 99.4 %; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.9 (m, 4H), 7.5 (m, 6H), 6.1 (bs, 1H), 3.9 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.3 (m, 2H), 3.2 (m, 1H), 1.5 (m, 3H).

II.2.3. Protección de la cetopiperazina B con Boc para proporcionar la cetopiperazina C<sub>3</sub> protegida



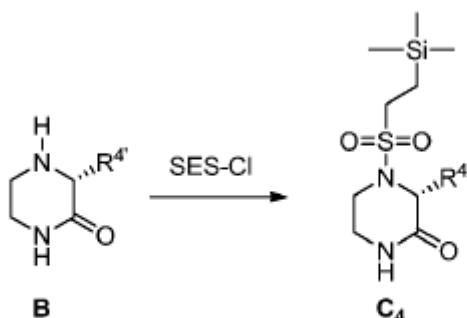
Esquema 10: Protección con Boc de B.

La protección con Boc se ilustra mediante la síntesis del intermedio (R)-tert-butil 2-metil-3-oxopiperazina-1-carboxilato (esto es, el compuesto C<sub>3</sub> en el que R<sup>4'</sup> es Me).

5 A una solución de (R)-3-metilpiperazin-2-ona (0.33 g, 2.87 mmol) en DCM anhidro comercial (10 mL) a 0°C se le adicionó Boc<sub>2</sub>O (0.77 mL, 3.30 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se dejó alcanzar a rt y se agitó durante 1 h.

10 La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en DCM (100 mL) y se lavó con HCl 0.5 M (90 mL) y salmuera (120 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. A continuación, el compuesto bruto se purificó en sílica gel (DCM/MeOH 99/1) para proporcionar el producto deseado como un aceite incoloro. Rendimiento: 0.45 g, 33 %. LCMS: P = 98 %, tiempo de retención = 1.9 min, (M+H)<sup>+</sup>: 215; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.3 (bs, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.1 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 3.3-3.1 (m, 2H), 1.5 (m, 3H), 1.4 (s, 9H).

II.2.4. Protección de la cetopiperazina B con SES para proporcionar la cetopiperazina C<sub>4</sub> protegida



Esquema 11: Protección con SES de B.

15 La protección SES se ilustra mediante la síntesis del intermedio (R)-3-metil-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)piperazin-2-ona (esto es el compuesto C<sub>4</sub> en el que R<sup>4'</sup> es Me).

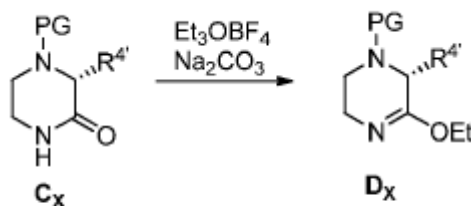
A una solución de (R)-3-metilpiperazin-2-ona (0.25 g, 2.19 mmol) en DCM anhidro comercial (4.5 mL) en atmósfera de Ar a rt se le adicionó cloruro de 2-(trimetilsilil) etanosulfonilo (0.44 mL, 2.30 mmol) en una porción, seguido de N-metilmorfolina (0.45 mL, 4.38 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 16 h.

20 La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y DCM (10 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El compuesto en bruto se purificó a continuación en sílica gel (DCM/MeOH 99/1) para proporcionar el producto deseado como un aceite incoloro. Rendimiento: 0.08 g, 13 %. LCMS: P = 95 %, tiempo de retención = 2.1 min, (M+H)<sup>+</sup>: 279; tiempo de retención HPLC quiral = 7.2 min, ee = 99.6 %; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.1 (bs, 1H), 4.5 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.4 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 2.9 (m, 2H), 1.6 (m, 3H), 1.0 (m, 2H), 0.1 (s, 9H).

II.3. Etapa 2: Conversión a iminoéter D

25 Método E: Conversión a iminoéter

Método general E es el procedimiento usado para la síntesis de productos intermedios D.



Esquema 12: Conversión a iminoéter D.

El método E se ilustra mediante la síntesis del intermedio (R)-1-(2,4-dimetoxibencil)-5-etoxi-6-metil-1,2,3,6-tetrahidropirazina D<sub>5-1</sub> (esto es el compuesto D en el que PG es DMB y R<sup>4'</sup> es Me). La correspondiente cetopiperazina C<sub>5</sub> protegida con DMB está disponible comercialmente.

5 Se colocó carbonato de sodio secado al horno (115°C) (2.48 g, 23.40 mmol, 2.25 eq.) en un matraz de fondo redondo. El matraz de fondo redondo se rellenó con Ar y luego se cubrió con un tapón de goma. Se adicionó una solución de (R)-4-(2,4-dimetoxibencil)-3-metilpiperazin-2-ona C-1 (2.75 g, 10.40 mmol, 1 eq.) en DCM anhidro (35 mL), seguido de tetrafluoroborato de trietiloxonio recién preparado (2.48 g, 13.05 mmol, 1.25 eq.) en una porción. Después de esto, la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a rt, durante 45 minutos a 1 hora, después de lo cual la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (100 mL).

10 La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 200 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 3.1 g de aceite de color amarillo. El compuesto en bruto se purificó a continuación en sílica gel (EtOAc/MeOH: 99/1) para proporcionar el producto deseado D-1 como un aceite de color amarillo pálido. Rendimiento: 1.44 g, 48 %. LCMS: P = 95 %, tiempo de retención = 1.8 min, (M+H<sub>2</sub>O+H)<sup>+</sup>: 311; tiempo de retención HPLC quiral = 12.3 min, ee > 97 %. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.23 (d, J = 8.8, 1H), 6.48 (d, J = 8.8, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.92 (s, 6H), 3.86 (d, J<sub>AB</sub> = 14.0, 1H), 3.46 (d, J<sub>AB</sub> = 14.0, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 1.35 (d, J = 6.8, 3H), 1.24 (t, J = 6.0, 3H).

15 La mezcla de reacción se puede tratar alternativamente con salmuera. Después de agitar durante aproximadamente 20 minutos, se adicionaron agua y DCM adicionales lo que conduce a la separación de fases. Las capas orgánicas se secaron luego sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El compuesto bruto se purificó a continuación en sílica gel.

20 El método E se ilustra adicionalmente mediante la síntesis del intermedio (R)-1-alilo-5-etoxi-6-metil-1,2,3,6-tetrahidropirazina (esto es el compuesto D<sub>1</sub> en el que PG es alilo y R<sup>4'</sup> es Me).

25 A una solución de (R)-4-alilo-3-metilpiperazin-2-ona (0.35 g, 2.27 mmol, 1 eq.) en DCM (7.6 mL) a 0°C se adicionó carbonato de sodio (0.54 g, 5.11 mmol, 2.25 eq.) en una porción, seguido de tetrafluoroborato de trietiloxonio comercial (0.54 g, 2.84 mmol, 1.25 eq.) en una porción. Después de esto, la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a rt, durante 45 minutos, después de lo cual la mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 mL) y salmuera (10 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (2 x 5 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó a continuación en sílica gel (EtOAc) para proporcionar el producto deseado como un aceite incoloro. Rendimiento: 0.19 g, 46 %. LCMS: P = 95 %, tiempo de retención = 1.5 min, (M+H)<sup>+</sup>: 183; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 5.9 (m, 1H), 5.2 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 3.3 (m, 1H), 3.1-3.0 (m, 2H), 2.8 (m, 1H), 2.4 (m, 1H), 1.3 (m, 6H).

Los siguientes intermedios también se prepararon a partir de los reactivos ad hoc:

35 Óxido de (R)-(3-etoxi-2-metil-5,6-dihidropirazin-1(2H)-il)difenilfosfina con un rendimiento del 44%. LCMS: P = 98 %, tiempo de retención = 2.0 min, (M+H<sub>2</sub>O+H)<sup>+</sup>: 361; tiempo de retención HPLC quiral = 4.8 min, ee = 99.4 %; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.9 (m, 4H), 7.5 (m, 6H), 4.0 (m, 2H), 3.7 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 3.1 (m, 2H), 1.4 (m, 3H), 1.2 (m, 3H).

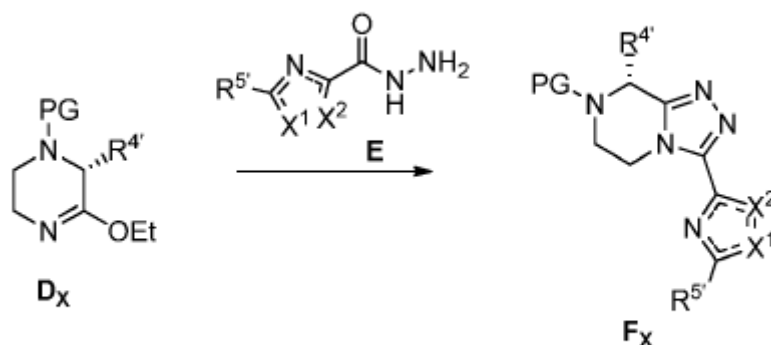
40 (R)-tert-butil 3-etoxi-2-metil-5,6-dihidropirazina-1(2H)-carboxilato con un rendimiento del 68%. LCMS: P = 98 %, tiempo de retención = 1.8 min, (M+H<sub>2</sub>O+H)<sup>+</sup>: 261; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.3 (m, 1H), 4.1 (m, 2H), 3.9 (m, 1H), 3.5 (m, 2H), 2.9 (m, 1H), 1.5 (s, 9H), 1.3 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.2 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

(R)-5-etoxi-6-metil-1-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonyl)-1,2,3,6-tetrahidropirazina con un rendimiento del 68%. LCMS: P = 70 %, tiempo de retención = 2.0 min, (M+H<sub>2</sub>O+H)<sup>+</sup>: 325; tiempo de retención HPLC quiral = 4.8 min, ee = 97.3 %; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.3 (m, 1H), 4.1 (m, 2H), 3.6 (m, 3H), 3.2 (m, 1H), 2.9 (m, 2H), 1.5 (m, 3H), 1.3 (m, 3H), 1.0 (m, 2H), 0.0 (s, 9H).

## II.4. Etapa 3: Ciclodeshidratación que conduce a F

Método F: Ciclodeshidratación

Método general F es el procedimiento general usado para la síntesis de intermedios F de triazolopiperazina quirales.



Esquema 13: Formación de acilhidrazida F.

- 5 En un matraz de fondo redondo equipado con un condensador, se disolvió imino-éter D (1 eq.) en MeOH anhidro, a lo que se adicionó E (1 eq.) en una porción. La solución resultante se agitó a una temperatura que variaba desde 55 °C a 70 °C, durante un período de tiempo que oscilaba entre 6 horas y 8 horas. La finalización de la reacción se controló por análisis de HPLC. La mezcla de reacción se enfrió a rt y el solvente se eliminó a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó después por cromatografía en sílica gel para proporcionar el producto deseado F.
- 10 En una realización de la invención, el compuesto en bruto precipita durante el enfriamiento de la mezcla de reacción. En este caso, el precipitado se agita a rt en MeOH, durante aproximadamente 5 horas antes de filtrarse, lavarse con MeOH y secarse en un horno.
- La ciclodeshidratación se ilustra mediante la síntesis del intermedio (R)-5-(7-alilo-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-3-metil-1,2,4-tiadiazol (esto es el compuesto F<sub>1</sub> en el que PG es alilo, R<sup>4'</sup> es Me, X<sup>1</sup> es N, X<sup>2</sup> es S y R<sup>5'</sup> es metilo).
- 15 A (R)-1-alil-5-etoxi-6-metil-1,2,3,6-tetrahidropirazina (0.14 g, 0.77 mmol) a rt se le adicionó 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-carbohidrazida (0.12 g, 0.77 mmol) a la vez. La mezcla se diluyó con MeOH comercialmente anhidro (0.77 mL) para permitir la solubilización completa y la mezcla resultante se calentó a 60°C durante 16 h.
- 20 A continuación, la mezcla de reacción se dejó alcanzar rt, después de lo cual el solvente se eliminó a presión reducida (1-2 mbar). El residuo en bruto se disolvió a continuación en DCM (10 mL) y la fase orgánica obtenida de este modo se lavó con NaOH (1 M, 10 mL). La capa orgánica se secó luego sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida (1-2 mbar) el producto deseado como un sólido de color amarillo. Rendimiento: 0.09 g, 42 %. LCMS: P = 95 %, tiempo de retención = 1.6 min, (M+H)<sup>+</sup>: 277; tiempo de retención HPLC quiral = 21.6 min, ee = 98.9 %; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 5.9 (m, 1H), 5.3 (m, 2H), 4.5 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 4.1 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 2.8 (m, 1H), 2.7 (s, 3H), 1.6 (m, 3H).
- 25 Los siguientes intermedios también se prepararon a partir de los reactivos ad hoc:
- Óxido de (R)-(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazol [4,3-a]pirazin-7(8H)-il)difenilfosfina con 31% de rendimiento (tiempo de retención: 48h y purificación de sílica gel (EtOAc)). LCMS: P = 96 %, tiempo de retención = 2.2 min, (M+H)<sup>+</sup>: 437; tiempo de retención HPLC quiral = 7.5 min, ee = 98.3 %; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.9 (m, 4H), 7.5 (m, 6H), 4.9 (m, 1H), 4.8 (dd, J = 3.1, 13.6 Hz, 1H), 4.3 (dt, J = 4.9, 12.2 Hz, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 2.7 (s, 3H), 1.6 (d, J = 6.9 Hz, 3H).
- 30 (R)-tert-butil 8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazol [4,3-a]pirazina-7(8H)-carboxilato con un rendimiento del 83% (tiempo de retención: 48h). LCMS: P = 97 %, tiempo de retención = 2.3 min, (M+H)<sup>+</sup>: 337; tiempo de retención HPLC quiral = 19.4 min, ee = 95.1 %; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 5.7 (m, 1H), 4.9 (m, 1H), 4.5 (m, 1H), 4.2 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 2.7 (s, 3H), 1.6 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.5 (s, 9H).
- 35

(R)-3-metil-5-(8-metil-7-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonyl)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazin-3- il)-1,2,4-tiadiazol con un rendimiento del 28% (tiempo de retención: 48h). LCMS: P = 40 %, tiempo de retención = 2.5 min, (M+H)<sup>+</sup>: 401; tiempo de retención HPLC quiral = 7.1 min, ee = 92.4 %; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.9 (m, 1H), 4.3 (m, 1H), 4.1 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.0 (m, 1H), 2.7 (s, 3H), 1.6 (m, 2H), 1.4 (m, 3H), 1.0 (m, 2H), 0.0 (s, 9H).

#### 5 II.5. Etapa 4: desprotección de PG

Los métodos de desprotección de los grupos protectores (PG) anteriores son conocidos para los expertos en el arte. Como ejemplos, se puede referir a "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis":

- Allyl: p. 806 de la cuarta edición;

- DPP: p. 844 de la cuarta edición;

10 - Boc: p. 725 de la cuarta edición;

- SES: p. 854 en la cuarta edición.

Método G: desprotección de DMB - TFA/DCM



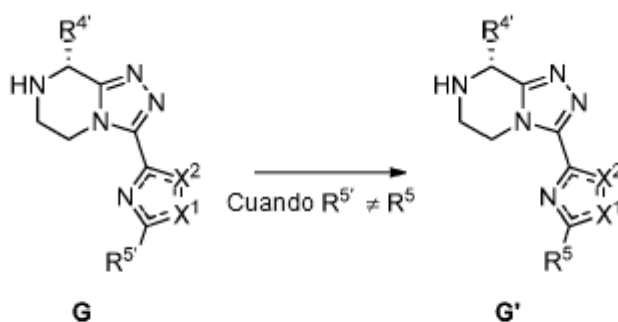
Esquema 14: Desprotección de DMB

La desprotección de DMB se puede realizar usando TFA.

15 Cuando se usó el producto en bruto o precipitado F (en oposición a F purificado en sílica gel), se realizó un prelavado antes de la desprotección de la siguiente manera: F se disolvió en DCM y opcionalmente se lavó con NaOH 1 M para eliminar la E restante. Los extractos de DCM se secaron luego sobre sulfato de magnesio, se filtraron y la torta de filtración se lavó con DCM.

20 F se diluyó con DCM y se adicionó TFA (7.6 eq.) a la solución de DCM de F a RT. La mezcla se agitó a rt durante 2 h-2 h 30. La finalización de la desprotección se controló mediante HPLC. Se adicionó agua, la mezcla se agitó durante 30 minutos y se filtró. La torta de filtración se lavó con agua y DCM. Las capas de filtrado se separaron. El pH de la capa acuosa se ajustó a 12-13 mediante la adición de NaOH 4M. A continuación, se adicionó cloruro de sodio y la solución acuosa se extrajo con DCM. El extracto de DCM que comprende G se concentró y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 II.6. Conversión opcional de R<sup>5</sup> a R<sup>5</sup> en triazolopiperazina G



Esquema 15: Conversión de R<sup>5'</sup> a R<sup>5</sup> en triazolopiperazina G que conduce a G'.

A continuación, el sustituyente R<sup>5</sup> se puede introducir, cuando sea aplicable, a partir de R<sup>5'</sup> (especialmente cuando R<sup>5'</sup> = H). Un ejemplo de tal transformación se ilustra mediante la síntesis del intermedio G' en el que R<sup>5</sup> es trifluorometilo.

5 A una solución de G (1 eq.) en DCM/agua (3/1) se le adicionan, a rt, trifluorometanosulfonato de sodio (3 eq.) y 2-hidroperoxi-2-metilpropano (5 eq.). La mezcla de reacción no se agita y se deja a rt. Controlando la conversión mediante HPLC-MS, se puede adicionar cantidad adicional de cada reactivo si es necesario. La mezcla resultante se diluye con DCM y se inactiva con una solución saturada de NaOH 4M. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporan a sequedad. El residuo se purifica en sílica gel o se usa producto en bruto en la siguiente etapa

10 Se ilustra un ejemplo adicional de tal transformación mediante la síntesis del intermedio G' en el que R<sup>5</sup> es difluorometilo:

15 A una suspensión de G (R<sup>5'</sup> = H) (R)-5-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-1,2,4-tiadiazol (0.29 g, 1.13 mmol) y bis(difluorometilsulfinilo)zinc (0.67 g, 2.26 mmol) en DCM (5 mL) y agua (2 mL), se le adicionó TFA (0.09 mL, 1.13 mmol), seguido de la adición lenta de 2-hidroperoxi-2-metilpropano (0.77 mL, 5.64 mmol) con agitación vigorosa.

Cuando la conversión ya no aumentaba (control por HPLC-MS), se adicionaron bis(difluorometilsulfinilo)zinc y 2-hidroperoxi-2-metilpropano a rt, aún con agitación vigorosa (3 veces adicionales (1.001 g, 3.39 mmol) y (0.737 mL, 5.64 mmol) respectivamente).

20 Después de 4 días en total, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y se inactivó cuidadosamente con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (30 mL) y luego NaHCO<sub>3</sub> sólido hasta que no se observó burbujeo. La mezcla de reacción se filtró en una almohadilla de Celite y las fases del filtrado se separaron. La fase acuosa se filtró de nuevo en una almohadilla de Celite, luego el filtrado se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El compuesto bruto se purificó a continuación en sílica gel (DCM/MeOH 99/1) para proporcionar el producto deseado como un aceite incoloro. Rendimiento: 0.03 g, 10 %.

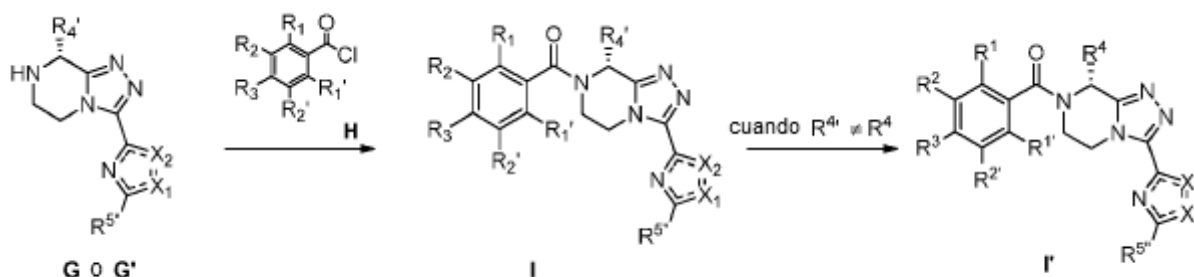
25 LCMS: P = 97 %, tiempo de retención = 1.8 min, (M+H)<sup>+</sup>: 273; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.8 (t, J<sub>H-F</sub> = 53.5 Hz, 1H), 4.7 (m, 1H), 4.3 (m, 2H), 3.5 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 1.7 (d, J = 6.7 Hz, 3H); <sup>19</sup>F-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ -113.5 (dd, J = 3.2, 53.5 Hz, 2F).

II.7. Etapa 5: acilación que conduce a productos I

Método H: Acilación NMM/DCM

El Método general H es el procedimiento general usado para la síntesis de enantiómero (R) de fórmula I de la invención.





Esquema 16: Acilación

5 A una solución de producto en bruto G o G' (1 eq.) En DCM anhidro se le adicionaron a 0 °C H (1.3 eq.), seguido de N-metilmorfolina (2.2 eq.) gota a gota durante 15 s. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 10 minutos y la suspensión lechosa se vertió en HCl 1M. La fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con NaOH 1 M y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron a sequedad. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en sílica gel para proporcionar el producto deseado (R) -I.

La medición de % ee confirmó que no se produce racemización detectable durante las etapas de desprotección acidolítica y N-acilación.

Método I: condiciones bifásicas de acilación

10 Alternativamente, la reacción se puede realizar en condiciones bifásicas.

En este caso, se adicionó una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la lechada de DCM de G o G' (1 eq.) a rt. H (1 eq.) y la mezcla se agitó durante un período de tiempo que variaba desde aproximadamente 20 minutos hasta la noche a rt. La finalización de la reacción se controló mediante HPLC. Las capas se separaron y la fase de DCM se lavó con agua. Los extractos de DCM se secaron con sulfato de magnesio y se filtraron, lavando la torta de filtración con DCM. Los extractos de DCM se concentraron a continuación. Se adicionó TBME y la lechada resultante se agitó durante la noche a rt. El sólido se recogió por filtración, se lavó con TBME y se retiró seco. El compuesto en bruto se puede purificar por cromatografía de sílica gel o por cristalización.

15 La medición de % ee confirmó que no se produce racemización detectable durante las etapas de desprotección acidolítica y de N-acilación.

20 A continuación, el sustituyente R<sup>4</sup> se puede transformar, cuando sea aplicable, en R<sup>4</sup> (véase síntesis racémica).

II.8. La transformación adicional opcional que conduce a productos I"/I'" de I/I'

25 Compuesto 45: A partir del compuesto I/I' en el que R<sup>5</sup> = 1-((tert-butildifenilsilil)oxi)etilo, se aplicó la desprotección TBDPS de fluoruro de tert-butilamonio bien conocida de alcoxi, seguida de fluoración DAST de este último alcohol, que conduce al compuesto racémico 45. Ambos diastereómeros se pueden separar por purificación en HPLC preparativa para proporcionar 45-1 y 45-2.

Compuesto 43: A partir del compuesto I/I' en el que R<sup>5</sup> = 1-((tert-butildifenilsilil)oxi)etilo, se aplicó la desprotección TBDPS de fluoruro de tert-butilamonio bien conocida de alcoxi, seguida de oxidación con Dess-Martin, luego se siguió por fluoración DAST de la última cetona, lo que conduce al compuesto 43.

III. Caracterización química

30 Compuesto 1: HPLC-MS: t<sub>R</sub> = 4.1 min, (M+H)<sup>+</sup> = 409; HPLC quiral (Método C): % ee = 99.0; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.6 (m, 2H), 7.3 (m, 1H), 5.8 (m, 1H), 4.9 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.3 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 2.7 (s, 3H), 1.7 (d, 3H).

Compuesto 2: HPLC-MS: t<sub>R</sub> = 3.8 min, (M+H)<sup>+</sup> = 373; HPLC quiral (Método A): % ee = 98.0; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.5 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 5.8 (m, 1H), 4.9 (dd, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.3 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.1 (q, 2H), 1.8 (d, 3H), 1.4 (t, 3H); <sup>19</sup>F-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ -98.5.

35 Compuesto 3: HPLC-MS: t<sub>R</sub> = 3.8 min, (M+H)<sup>+</sup> = 375; HPLC quiral (Método C): % ee > 99.8; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.5 (m, 4H), 5.8 (m, 1H), 4.9 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.3 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 2.7 (s, 3H), 1.7 (d, 3H).

- Compuesto 4: HPLC-MS:  $t_R = 3.9$  min,  $(M+H)^+ = 393$ ; HPLC quirál (Método C): % ee = 99.0;  $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.6 (m, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.2 (m, 1H), 5.8 (m, 1H), 4.9 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.3 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 2.7 (s, 3H), 1.7 (d, 3H);  $^{19}F$ -RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  -98.4.
- 5 Compuesto 5: HPLC-MS:  $t_R = 3.4$  min,  $(M+H)^+ = 359$ ; HPLC quirál (Método C): % ee = 99.0;  $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.5 (m, 2H), 7.3 (m, 2H), 5.8 (m, 1H), 4.9 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.3 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 2.7 (s, 3H), 1.7 (d, 3H);  $^{19}F$ -RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  -98.4.
- Compuesto 6: HPLC-MS:  $t_R = 3.8$  min,  $(M+H)^+ = 393$ ; HPLC quirál (Método C): % ee = 99.5;  $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.6 (m, 1H), 7.3 (m, 2H), 5.7 (m, 1H), 4.9 (m, 1H), 4.5 (m, 1H), 4.3 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 2.7 (s, 3H), 1.8 (d, 3H);  $^{19}F$ -RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  -96.2.
- 10 Compuesto 7: HPLC-MS:  $t_R = 3.8$  min,  $(M+H)^+ = 395$ ; HPLC quirál (Método C): % ee = 98.9;  $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.1 (m, 2H), 5.8 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 4.5 (m, 1H), 4.3 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 2.7 (s, 3H), 1.8 (d, 3H);  $^{19}F$ -RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  -75.8.
- Compuesto 8: HPLC-MS:  $t_R = 3.7$  min,  $(M+H)^+ = 395$ ; HPLC quirál (Método C): % ee = 99.0;  $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.1 (m, 2H), 6.2 (m, 1H), 5.3-5.0 (m, 2H), 4.3-3.6 (m, 2H), 2.7 (s, 3H), 1.8 (m, 3H);  $^{19}F$ -RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  -49.4, -72.0, -77.4.
- 15 Compuesto 9: HPLC-MS:  $t_R = 3.6$  min,  $(M+H)^+ = 377$ ; HPLC quirál (Método C): % ee = 99.4;  $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.3 (m, 3H), 5.8 (m, 1H), 4.9 (dd, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.3 (td, 1H), 3.6 (td, 1H), 2.7 (s, 3H), 1.7 (d, 3H);  $^{19}F$ -RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  -72.1, -74.4.
- Compuesto 10: HPLC-MS:  $t_R = 4.0$  min,  $(M+H)^+ = 413$ ; HPLC quirál (Método C): % ee = 99.0;  $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.2 (m, 1H), 6.2 (m, 1H), 5.2-5.0 (m, 2H), 4.3 (m, 1H), 3.9-3.4 (m, 2H), 2.7 (s, 3H), 1.8 (m, 3H);  $^{19}F$ -RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  -54.2, -56.3, -67.1, -72.8.
- 20 Compuesto 11: HPLC-MS:  $t_R = 3.2$  min,  $(M+H)^+ = 389$ ; HPLC quirál (Método A): % ee > 99.8;  $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.5 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 6.1 (m, 1H), 4.9 (dd, 1H), 4.3 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 3.6 (m, 1H), 2.7 (s, 3H), 2.4 (m, 1H), 2.2 (m, 1H);  $^{19}F$ -RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  -97.9.
- Compuesto 12: es el racemato del compuesto 11.
- 25 Compuesto 13: HPLC-MS:  $t_R = 4.1$  min,  $(M+H)^+ = 357$ ; HPLC quirál (Método B): % ee = 98.7;  $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.5 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 5.8 (m, 1H), 4.8 (dd, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.3 (td, 1H), 3.6 (td, 1H), 2.9 (q, 2H), 1.8 (d, 3H), 1.4 (t, 3H);  $^{19}F$ -RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  -98.7.
- Compuesto 14: es el racemato del compuesto 5.
- 30 Compuesto 15: HPLC-MS:  $t_R = 3.4$  min,  $(M+H)^+ = 359$ ; HPLC quirál (Método B): % ee > 99.8;  $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.5 (m, 1H), 7.2 (m, 3H), 5.8 (m, 1H), 4.9 (dd, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.3 (td, 1H), 3.6 (td, 1H), 2.7 (s, 3H), 1.7 (d, 3H);  $^{19}F$ -RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  -96.2.
- Compuesto 16: HPLC-MS:  $t_R = 3.7$  min,  $(M+H)^+ = 375$ ;  $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.5-7.3 (m, 4H), 5.8 (m, 1H), 4.9 (dd, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.3 (td, 1H), 3.6 (td, 1H), 2.7 (s, 3H), 1.7 (d, 3H).
- Compuesto 17: HPLC-MS:  $t_R = 3.6$  min,  $(M+H)^+ = 377$ ;  $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.3 (m, 1H), 7.0 (m, 2H), 5.8 (m, 1H), 4.9 (dd, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.3 (td, 1H), 3.6 (td, 1H), 2.8 (s, 3H), 1.8 (d, 3H);  $^{19}F$ -RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  -101.2.
- 35 Compuesto 18: HPLC-MS:  $t_R = 3.5$  min,  $(M+H)^+ = 377$ ;  $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.5 (m, 1H), 7.0-6.9 (m, 2H), 6.2 (m, 1H), 5.2-4.9 (m, 2H), 4.3 (m, 1H), 4.0-3.7 (m, 1H), 2.7 (s, 3H), 1.7 (m, 3H);  $^{19}F$ -RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  -95.7, -102.5.
- Compuesto 19: HPLC-MS:  $t_R = 3.6$  min,  $(M+H)^+ = 355$ ;  $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.4 (m, 4H), 5.8 (m, 1H), 4.9 (dd, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.3 (td, 1H), 3.6 (td, 1H), 2.7 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 1.7 (d, 3H).
- 40 Compuesto 20: HPLC-MS:  $t_R = 3.3$  min,  $(M+H)^+ = 341$ ; HPLC quirál (Método C): % ee = 96.8;  $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.5 (m, 5H), 5.8 (m, 1H), 4.9 (dd, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.3 (td, 1H), 3.6 (td, 1H), 2.7 (s, 3H), 1.7 (d, 3H).
- Compuesto 21: HPLC-MS:  $t_R = 4.0$  min,  $(M+H)^+ = 409$ ;  $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.7 (d, 2H), 7.6 (d, 1H), 5.8 (m, 1H), 4.9 (dd, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.3 (td, 1H), 3.6 (m, 1H), 2.7 (s, 3H), 1.7 (d, 3H);  $^{19}F$ -RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  -60.1.
- 45 Compuesto 22: HPLC-MS:  $t_R = 3.7$  min,  $(M+H)^+ = 373$ ; HPLC quirál (Método B): % ee > 99.7;  $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.5 (m, 2H), 7.3 (m, 2H), 5.8 (m, 1H), 4.9 (dd, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.3 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 2.7 (s, 3H), 2.2-2.0 (m, 2H), 1.1 (m, 3H);  $^{19}F$ -RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  -98.4.

- Compuesto 23: es el racemato del compuesto 22.
- Compuesto 24: HPLC-MS:  $t_R = 4.0$  min,  $(M+H)^+ = 387$ ; HPLC quiral (Método D): % ee = 95.5;  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.5 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 5.8 (m, 1H), 4.9 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.2 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 2.7 (s, 3H), 2.1-2.0 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.0 (m, 3H);  $^{19}\text{F-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -98.2.
- 5 Compuesto 25: HPLC-MS:  $t_R = 3.5$  min,  $(M+H)^+ = 389$ ;  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.2 (m, 2H), 7.0 (m, 2H), 5.8 (m, 1H), 4.9 (dd, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.3 (td, 1H), 3.9 (s, 3H), 3.5 (td, 1H), 2.7 (s, 3H), 1.8 (d, 3H);  $^{19}\text{F-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -76.3.
- Compuesto 26: HPLC-MS:  $t_R = 3.5$  min,  $(M+H)^+ = 355$ ;  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.4-7.2 (m, 4H), 6.3 (m, 1H), 5.3-4.8 (m, 2H), 4.3-3.8 (m, 1H), 3.5-3.4 (m, 1H), 2.7 (2s, 3H), 2.3 (s, 3H), 1.7 (2s, 3H).
- 10 Compuesto 27: HPLC-MS:  $t_R = 3.4$  min,  $(M+H)^+ = 371$ ;  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.4 (m, 1H), 7.0 (m, 3H), 5.8 (m, 1H), 4.9 (dd, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.3 (td, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.5 (td, 1H), 2.7 (s, 3H), 1.7 (d, 3H).
- Compuesto 28: HPLC-MS:  $t_R = 3.1$  min,  $(M+H)^+ = 343$ ; HPLC quiral (Método C): % ee = 96.1;  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.5 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 5.8 (m, 1H), 4.9 (dd, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.3 (td, 1H), 3.5 (td, 1H), 2.5 (s, 3H), 1.7 (d, 3H);  $^{19}\text{F-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -98.3.
- 15 Compuesto 29: HPLC-MS:  $t_R = 3.2$  min,  $(M+H)^+ = 366$ ; HPLC quiral (Método B): % ee = 99.0;  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.8 (d, 2H), 7.6 (d, 2H), 5.8 (m, 1H), 4.9 (dd, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.3 (td, 1H), 3.6 (td, 1H), 2.7 (s, 3H), 1.7 (d, 3H).
- Compuesto 30: HPLC-MS:  $t_R = 4.9$  min,  $(M+H)^+ = 421$ ; HPLC quiral (Método A): % ee = 98.2;  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.7 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 7.4 (m, 2H), 7.1 (m, 1H), 5.9 (m, 1H), 4.8 (dd, 1H), 4.7 (m, 1H), 4.3 (td, 1H), 3.6 (td, 1H), 2.9 (q, 2H), 1.8 (d, 3H), 1.4 (t, 3H).
- Compuesto 31: es el racemato del compuesto 10.
- 20 Compuesto 32: es el racemato del compuesto 9.
- Compuesto 33: es el racemato del compuesto 8.
- Compuesto 34: es el racemato del compuesto 7.
- Compuesto 35: es el racemato del compuesto 6.
- Compuesto 36: es el racemato del compuesto 4.
- 25 Compuesto 37: es el racemato del compuesto 3.
- Compuesto 38: es el racemato del compuesto 1.
- Compuesto 39: es el racemato del compuesto 2.
- Compuesto 40: es el racemato del compuesto 13.
- 30 Compuesto 41: HPLC-MS:  $t_R = 4.8$  min,  $(M+H)^+ = 413$ ; HPLC quiral (Método B): % ee = 99.7;  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.5 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 5.8 (m, 1H), 4.9 (dd, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.3 (td, 1H), 3.6 (td, 1H), 1.8 (d, 3H);  $^{19}\text{F-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -62.9, -98.7.
- Compuesto 42: HPLC-MS:  $t_R = 4.3$  min,  $(M+H)^+ = 395$ ; HPLC quiral (Método B): % ee = 97.4;  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.5 (m, 2H), 7.1 (m, 2H), 6.8 (t, JH-F = 53.5 Hz, 1H), 5.8 (m, 1H), 4.9 (dd, J = 3.1, 13.6 Hz, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.3 (dt, J = 4.6, 13.3 Hz, 1H), 3.6 (m, 1H), 1.8 (d, J = 6.9 Hz, 3H);  $^{19}\text{F-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -105.2 (s, 1F), -113.4 (dd, J = 9.6, 53.4 Hz, 2F).
- 35 Compuesto 43: HPLC-MS:  $t_R = 4.4$  min,  $(M+H)^+ = 393$ ; HPLC quiral (Método C): % ee = 96.3;  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.5 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 5.9 (m, 1H), 4.8 (dd, J = 3.3, 13.5 Hz, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.3 (dt, J = 4.2, 12.7 Hz, 1H), 3.6 (m, 1H), 2.2 (t, J = 8.6 Hz, 3H), 1.8 (d, J = 6.9 Hz, 3H);  $^{19}\text{F-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -88.3 (q, J = 18.3 Hz, 2F), -105.0 (s, 1F).
- 40 Compuesto 44: HPLC-MS:  $t_R = 4.4$  min,  $(M+H)^+ = 411$ ; HPLC quiral (Método C): % ee = 98.6;  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.5 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 5.8 (m, 1H), 4.8 (dd, J = 3.5, 13.6 Hz, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.3 (dt, J = 4.0, 12.2 Hz, 1H), 3.7 (q, J = 10.0 Hz, 2H), 3.6 (m, 1H), 1.8 (d, J = 6.9 Hz, 3H);  $^{19}\text{F-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -61.1 (t, J = 9.6 Hz, 1F), -105.0 (s, 1F).
- Compuesto 45: HPLC-MS:  $t_R = 4.4$  min,  $(M+H)^+ = 375$ ; HPLC quiral (Método C): % ee = 98.5;  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.5 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 5.9 (m, 1H), 5.8 (m, 1H), 4.9 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.3 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 1.9 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.8 (m, 3H);  $^{19}\text{F-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -105.0 (s, 1F), -175.0 (m, 1F).

Compuesto 45-1: HPLC-MS:  $t_R = 4.4$  min,  $(M+H)^+ = 375$ ; HPLC quiral (Método C): % ee = 99.2;  $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.5 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 5.9 (m, 1H), 5.8 (m, 1H), 4.9 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.3 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 1.9 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.8 (m, 3H);  $^{19}F$ -RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  -105.0 (s, 1F), -175.0 (m, 1F).

5 Compuesto 45-2: HPLC-MS:  $t_R = 4.4$  min,  $(M+H)^+ = 375$ ; HPLC quiral (Método C): % ee = 91.7;  $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.5 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 5.9 (m, 1H), 5.8 (m, 1H), 4.9 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.3 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 1.9 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.8 (m, 3H);  $^{19}F$ -RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  -105.0 (s, 1F), -175.0 (m, 1F).

Ejemplos de biología

Ensayo funcional

Ensayo de aequerina con receptor NK-3 humano

10 Los cambios en los niveles de calcio intracelular son un indicador reconocido de la actividad del receptor acoplado a la proteína G. La eficacia de los compuestos de la invención para inhibir la activación del receptor NK-3 mediada por NKA se evaluó mediante un ensayo funcional de aequerina in vitro. Las células recombinantes de ovario de hámster chino que expresan el receptor NK-3 humano y una construcción que codifica la fotoproteína apoaequerina se usaron para este ensayo. En presencia del cofactor coelenterazina, la apoaequerina emite una luminiscencia cuantificable que es  
15 proporcional a la cantidad de calcio libre intracelular (citoplásmico).

Prueba de antagonistas

La actividad antagonista de los compuestos de la invención se mide después de la preincubación (3 minutos) del compuesto (a diversas concentraciones) con las células, seguido de la adición del agonista de referencia (NKA) a una  
20 concentración final equivalente a la  $EC_{80}$  (3 nM) y registro de luz emitida (FDSS 6000 Hamamatsu) durante el siguiente período de 90 segundos. La intensidad de la luz emitida se integra usando el software del lector. La actividad antagonista del compuesto se mide basándose en la inhibición dependiente de la concentración de la respuesta de luminiscencia a la adición de neuroquinina A. Se obtienen curvas de inhibición para los compuestos de la invención y se determinaron las concentraciones de los compuestos que inhiben el 50% de la respuesta del agonista de referencia ( $IC_{50}$ ) (véanse los resultados en la tabla 2 a continuación). Los valores de  $IC_{50}$  que se muestran en la tabla 2 indican que  
25 los compuestos de la invención son potentes compuestos antagonistas de NK-3.

Ensayos de unión competitiva

La afinidad de los compuestos de la invención por el receptor NK-3 humano se determinó midiendo la capacidad de los compuestos de la invención para desplazar competitiva y reversiblemente un radioligando NK-3 bien caracterizado de una manera dependiente de la concentración.

30 Ensayo de competencia de unión  $^3H$ -SB222200 con receptor NK-3 humano

La capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la unión del antagonista selectivo del receptor NK-3  $^3H$ -SB222200 se evaluó mediante un ensayo de unión de radioligando in vitro. Se prepararon membranas a partir de células recombinantes de ovario de hámster chino que expresan establemente el receptor NK-3 humano. Las membranas se incubaron con  $^3H$ -SB222200 5 nM (ARC) en solución reguladora HEPES 25 mM/NaCl 0.1 M/ $CaCl_2$  1  
35 mM/ $MgCl_2$  5 mM/BSA al 0.5%/Saponina 10  $\mu g/ml$  a pH 7.4 y diversas concentraciones de los compuestos de la invención. La cantidad de  $^3H$ -SB222200 unida al receptor se determinó después de la filtración mediante la cuantificación de la radioactividad asociada a la membrana usando el lector TopCount-NXT (Packard). Las curvas de competencia se obtuvieron para los compuestos de la invención y la concentración que desplazó el 50% del radioligando unido ( $IC_{50}$ ) se determinó mediante análisis de regresión lineal y a continuación se calcularon los valores de la constante de inhibición ( $K_i$ ) mediante la siguiente ecuación:  $K_i = IC_{50}/(1 + [L]/K_d)$  donde [L] es la concentración de radioligando libre y  $K_d$  es su constante de disociación en el receptor, derivada de los experimentos de enlace de saturación (Cheng and Prusoff, 1973) (véanse los resultados en la tabla 2 a continuación).  
40

La tabla 2 muestra resultados biológicos obtenidos usando el ensayo de competición de unión  $^3H$ -SB222200 con compuestos de la invención. Estos resultados indican que los compuestos de la invención muestran una potente  
45 afinidad por el receptor NK-3 humano.

TABLA 2

No. Com	Ensayo funcional: ensayo de aequerina con receptor NK-3 humano hNK-3-AEQ (antagonista $IC_{50}$ , nM)	Ensayo de unión competitiva con receptor NK-3 humano hNK-3 ( $K_i$ , nM)

ES 2 646 488 T3

1	16	11
2	12	15
3	32	19
4	19	20
5	18	23
6	30	24
7	30	26
8	33	26
9	21	30
10	56	31
11	73	32
12	170	59
13	44	40
14	57	42
15	50	45
16	71	49
17	50	51
18	87	54
19	110	56
20	93	60
21	150	63
22	130	69
23	220	150
24	120	78
25	110	85
26	74	88
27	220	100
28	160	110
29	170	150
30	5	7
31	64	70
32	44	59

33	120	89
34	62	38
35	54	73
36	58	43
37	52	41
38	34	26
39	32	28
40	130	83
41	7	11
42	39	48
43	136	59
44	204	45
45	244	101
45-1	285	100
45-2	148	83

#### Ensayo de selectividad

Se determinó la selectividad de los compuestos de la invención con respecto a los otros receptores NK humanos, concretamente los receptores NK-1 y NK-2.

#### 5 NK-1 humano

La afinidad de los compuestos de la invención para el receptor NK-1 se evaluó en células recombinantes CHO que expresan el receptor NK-1 humano. Se prepararon suspensiones de membrana a partir de estas células. El siguiente radioligando: [<sup>3</sup>H] sustancia P (PerkinElmer Cat # NET111520) se usó en este ensayo. Los ensayos de unión se realizaron en Tris 50 mM/MnCl<sub>2</sub> 5 mM/NaCl 150 mM/BSA al 0.1% a pH 7.4. Los ensayos de unión consistieron en 25 µl de suspensión de membrana (aproximadamente 5 µg de proteína/pozo en una placa de 96 pozos), 50 µl del compuesto o ligando de referencia (Sustancia P) a concentraciones crecientes (diluidas en solución reguladora de ensayo) y sustancia P 2 nM [<sup>3</sup>H]. La placa se incubó 60 minutos a 25°C en un baño de agua y luego se filtró sobre filtros GF/C (Perkin Elmer, 6005174, preempapados en 0.5% de PEI durante 2 h a temperatura ambiente) con una unidad de filtración (Perkin Elmer). La radioactividad retenida en los filtros se midió usando el lector TopCount-NXT (Packard). Se obtuvieron curvas de competencia para los compuestos de la invención y se determinaron las concentraciones de los compuestos que desplazaron el 50% del radioligando unido (IC<sub>50</sub>) y luego se calcularon los valores de la constante de inhibición Ki mediante la siguiente ecuación:  $K_i = IC_{50}/(1 + [L]/KD)$  donde [L] es la concentración de radioligando libre y KD es su constante de disociación en el receptor, derivada de los experimentos de enlace de saturación (Cheng and Prusoff, 1973).

#### 20 NK-2 humano

La afinidad de los compuestos de la invención por el receptor NK-2 se evaluó en células recombinantes CHO que expresan el receptor NK-2 humano. Se prepararon suspensiones de membrana a partir de estas células. El siguiente radioligando [<sup>125</sup>I]-neuroquinina A (PerkinElmer Cat # NEX252) se utilizó en este ensayo. Los ensayos de unión se realizaron en HEPES 25 mM/CaCl<sub>2</sub> 1 mM/MgCl<sub>2</sub> 5 mM/BSA al 0.5%/saponina 10 µg/ml, a pH 7.4. Los ensayos de unión consistieron en 25 µl de suspensión de membrana (aproximadamente 3.75 µg de proteína/pozo en una placa de 96 pozos), 50 µl del compuesto o ligando de referencia (neuroquinina A) a concentraciones crecientes (diluidas en solución reguladora de ensayo) y 0.1 nM [<sup>125</sup>I]-neuroquinina A. La placa se incubó 60 min a 25°C en un baño de agua y luego se filtró sobre filtros GF/C (Perkin Elmer, 6005174, previamente empapado en solución reguladora de ensayo sin saponina durante 2 h a temperatura ambiente) con una unidad de filtración (Perkin Elmer).

5 La radioactividad retenida en los filtros se midió usando el lector TopCount-NXT (Packard). Se obtuvieron curvas de competencia para los compuestos de la invención y se determinaron las concentraciones de los compuestos que desplazaron el 50% del radioligando unido ( $IC_{50}$ ) y luego se calcularon los valores de la constante de inhibición  $K_i$  mediante la siguiente ecuación:  $K_i = IC_{50}/(1 + [L]/K_D)$  donde  $[L]$  es la concentración de radioligando libre y  $K_D$  es su constante de disociación en el receptor, derivada de los experimentos de unión de saturación (Cheng and Prusoff, 1973).

10 Los compuestos de la invención, que se ensayaron en los ensayos descritos anteriormente NK-1 y NK-2, demostraron una baja afinidad en los receptores NK-1 humano y NK-2 humano: más de 200 veces el desplazamiento de la  $K_i$  en comparación al receptor NK-3 humano (tabla 3). De este modo, se ha demostrado que los compuestos de acuerdo con la invención son selectivos sobre los receptores NK-1 y NK-2.

TABLA 3

No. Com	hNK-3 ( $K_i$ , nM)	hNK-1 ( $K_i$ , nM)	hNK-2 ( $K_i$ , nM)
1	11	10300	7500
2	15	23800	>30000
3	19	>30000	>30000
4	20	19900	23000
5	23	>30000	>30000
6	24	22100	25000
7	26	>30000	36000
8	26	>30000	>30000
9	30	>30000	>30000
10	31	>30000	49000
11	32	22000	>30000
12	59	NA	NA
13	40	>30000	>30000
14	42	>30000	>30000
15	45	>30000	>30000
16	49	>30000	37000
17	51	>30000	>30000
18	54	>30000	>30000
19	56	>30000	>30000
20	60	>30000	>30000
21	63	>30000	>30000
22	69	>30000	>30000
23	150	NA	NA
24	78	>30000	>30000

25	85	>30000	>30000
26	88	>30000	>30000
27	100	>30000	>30000
28	110	>30000	>30000
29	150	>30000	>30000
30	7	40000	32000
31	70	>30000	>30000
32	59	>30000	>30000
33	89	>30000	>30000
34	38	>30000	>30000
35	73	>30000	>30000
36	43	>30000	>36000
37	41	32000	>30000
38	26	21000	28000
39	28	>30000	>30000
40	83	>30000	>30000
41	11	NA	NA
42	48	>30000	>30000
43	59	>30000	>30000
44	45	>30000	>30000
45	101	>30000	>30000
45-1	100	>30000	>30000
45-2	83	>30000	>30000
NA: no disponible			

#### Ensayo de inhibición de hERG

5 El gen relacionado con éter-a-go-go humano (hERG) codifica el canal de potasio regulado por voltaje de rectificación hacia adentro en el corazón ( $I_{Kr}$ ) que está implicado en la repolarización cardíaca. Se ha demostrado que la inhibición actual de  $I_{Kr}$  alarga el potencial de acción cardíaca, un fenómeno asociado con un mayor riesgo de arritmia. La inhibición actual  $I_{Kr}$  representa la gran mayoría de los casos conocidos de prolongación de QT inducida por fármacos. Se han retirado un número de fármacos de los ensayos clínicos en etapa tardía debido a estos efectos cardiotóxicos, por lo tanto, es importante identificar inhibidores al principio del descubrimiento de fármacos.

10 El estudio de inhibición de hERG tiene como objetivo cuantificar los efectos in vitro de los compuestos de la invención sobre la corriente de  $I_{Kr}$  selectiva de potasio generada en condiciones normóxicas en células HEK 293 transfectadas de forma estable con el gen humano relacionado con éter-a-go-go (hERG).



Se registraron las corrientes de células enteras (adquisición mediante pinzamiento de parche manual) producidas durante un pulso de voltaje en condiciones de línea de base y después de la aplicación de compuestos probados (5 minutos de exposición). Las concentraciones de los compuestos probados (0.3  $\mu\text{M}$ , 3  $\mu\text{M}$ , 10  $\mu\text{M}$  y 30  $\mu\text{M}$ ) reflejan un intervalo que se cree que excede las concentraciones a las dosis de eficacia esperadas en modelos preclínicos.

5 El protocolo de impulsos aplicado se describe de la siguiente manera: el potencial de retención (cada 3 segundos) se escaló desde -80 mV a un valor máximo de +40 mV, comenzando con -40 mV, en ocho incrementos de +10 mV, para un período de 1 segundo. A continuación, el potencial de membrana se devolvió a -55 mV, después de cada uno de estos pasos incrementados, durante 1 segundo y finalmente se repolarizó a -80 mV durante 1 segundo.

10 La densidad de corriente registrada se normalizó frente a las condiciones de la línea de base y se corrigió el efecto del solvente y la disminución de la corriente dependiente del tiempo usando el diseño experimental en condiciones libres del compuesto de ensayo.

15 Se obtuvieron curvas de inhibición para los compuestos y las concentraciones que disminuyeron el 50% de la densidad de corriente determinada en las condiciones iniciales (se determinaron  $\text{IC}_{50}$ ). Todos los compuestos cuyo valor de  $\text{IC}_{50}$  es superior a 10  $\mu\text{M}$  no se consideran inhibidores potentes del canal de hERG, mientras que los compuestos con valores  $\text{IC}_{50}$  por debajo de 1  $\mu\text{M}$  se consideran inhibidores potentes del canal de hERG.

Cuando se probó en el ensayo de inhibición de hERG, se determinó que los compuestos de la invención tienen valores de  $\text{IC}_{50}$  como se muestra en la tabla 4.

#### Determinación de la unión a proteínas plasmáticas

20 Las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los productos químicos/fármacos son en gran parte una función de la unión reversible de productos químicos a las proteínas plasmáticas o séricas. En general, solo la "fracción libre" o no unida de un fármaco está disponible para su difusión o transporte a través de las membranas celulares, y para la interacción con un objetivo farmacológico/toxicológico. En consecuencia, la extensión de la unión a proteínas plasmáticas (PPB) de un compuesto influye en su acción, así como en su distribución y eliminación.

25 La determinación de la unión a proteína plasmática (PPB) de un compuesto se posibilita mediante diálisis en equilibrio, un método aceptado y estándar para la estimación fiable de la fracción de fármaco no unida en plasma. La inserción del dispositivo RED (diálisis de equilibrio rápido) está hecha de dos cámaras una al lado de la otra, separadas por un cilindro vertical sellado con junta tórica de membrana de diálisis (MWCO ~ 8,000). El fármaco que contiene plasma (a 5  $\mu\text{M}$  o concentraciones en sangre que de otro modo corresponderían a dosis eficaces, si se conoce) se adiciona a una cámara mientras se adiciona solución reguladora a la segunda. Después de 4 horas de incubación a 37°C bajo  
30 agitación, se extrae una alícuota de cada cámara y se analiza mediante un procedimiento de LC-MS/MS que permite la determinación del fármaco tanto libre como unido.

35 Los porcentajes proporcionados en la tabla 4 representan para los compuestos de la invención la fracción de fármaco unida a la proteína plasmática. La "fracción libre" se puede calcular como 100% -% de rPPB (esto es, el porcentaje complementario del descrito en la tabla 4, correspondiente a la concentración de fármaco que no está unida y, por lo tanto, está disponible para capturar objetivos biológicos y provocar actividad farmacológica).

TABLA 4

No. Com	Exposición (%rPPB)	CardioSafety (hERG $\text{IC}_{50}$ , $\mu\text{M}$ )
1	67	42
2	47	32
3	42	66
4	40	70
5	22	70
6	53	45
7	26	70
8	29	70

ES 2 646 488 T3

9	22	70
10	30	70
11	24	50
12	20	NA
13	37	70
14	21	NA
15	20	70
16	36	70
17	24	46
18	23	70
19	51	NA
20	26	50
21	38	45
22	27	70
23	34	NA
24	48	61
25	19	NA
26	19	NA
27	24	70
28	12	NA
29	10	59
30	94	32
31	31	NA
32	25	NA
33	29	NA
34	24	NA
35	52	NA
36	60	NA
37	53	NA
38	76	NA
39	43	NA

40	24	NA
41	55	NA
42	16	NA
43	47	NA
44	31	NA
45	31	NA
45-1	27	NA
45-2	33	NA
NA: no disponible		

Ensayo in vivo para evaluar la actividad del compuesto en ratas (dosificación oral)

Modelo de rata macho castrado para evaluar el efecto del compuesto de la invención sobre los niveles en circulación de la hormona luteinizante (LH)

- 5 El efecto de los compuestos de la invención para inhibir la secreción de la hormona luteinizante (LH) se determina mediante los siguientes estudios biológicos.

10 En humanos y roedores, la castración tiene un buen precedente para permitir una señalización de GnRH intensificada y persistente y la consecuente elevación de la LH circulante. De este modo, se usa un modelo de rata castrada para proporcionar un índice amplio para la medición de la inhibición de LH como un marcador de la inhibición del compuesto de prueba de la ruta de señalización de GnRH.

15 Se adquirieron ratas macho adultas Sprague-Dawley (SD) castradas (150-175 g) de Janvier (St Berthevin, Francia). Todos los animales se alojaron 2 por jaula en una habitación con temperatura controlada ( $22 \pm 2^\circ\text{C}$ ) y  $50 \pm 5\%$  de humedad relativa con ciclos de luz/oscuridad de 12 horas/12 horas (las luces se apagaron a las 6:00 pm). A los animales se les permitió 3 semanas de recuperación postoperatoria antes del estudio. Los animales fueron manejados diariamente. La dieta estándar y el agua del grifo se proporcionaron ad libitum. Las camas de las jaulas de los animales se cambiaron una vez a la semana. El día del estudio, los animales se aclimataron a la sala de procedimientos durante un período de una hora antes del inicio del experimento.

Los compuestos de la invención se formularon en metilcelulosa al 0.5%.

20 Después del muestreo basal (TO), una sola dosis de los compuestos de la invención o vehículo se administró por vía oral a ratas. Las muestras de sangre se recogieron luego en varios puntos de tiempo después de la dosificación (45, 90, 150, 300 y 420 minutos). Se obtuvieron muestras de sangre a través del sangrado de la vena de la cola, se extrajeron en tubos que contienen EDTA y se centrifugaron inmediatamente. Las muestras de plasma se recogieron y almacenaron en un congelador a  $-80^\circ\text{C}$  hasta que se analizaron. Los niveles séricos de LH se determinaron usando el kit de radioinmunoanálisis de RIAZEN-Rat LH, Zentech (Liege, Bélgica). La línea de base se definió como la muestra inicial de sangre basal.

25 Cuando se probó en el modelo de rata macho castrado descrito anteriormente, los compuestos No. 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 13, 20 y 30 de la invención suprimieron significativamente los niveles en circulación de LH (estadísticamente significativo,  $p < 0.05$ ) a una dosis menor o igual a 30 mg/kg).

Efecto de los compuestos de la invención sobre la testosterona plasmática en ratas macho intactos de gónada

- 30 El estudio se diseñó para evaluar el efecto de los compuestos de la invención sobre los niveles en circulación de testosterona después de la administración oral a 3 mg/kg en ratas macho intactas de gónada SD.

En resumen, los métodos experimentales usados para este estudio fueron los siguientes:

Dos grupos de ratas no en ayunas (machos, Sprague-Dawley, 200 a 225 g,  $n = 4$  ratas/grupo) con canulación de la vena yugular, se dosificaron mediante una sola administración oral de los compuestos de la invención a 3 mg/kg. El grupo de

5 control recibió la dosis del vehículo. Los compuestos de la invención se prepararon en una formulación de dosis de agua libre de pirógenos con metilcelulosa al 0.5%. Se recogieron muestras de sangre a través del catéter implantado en la vena yugular a intervalos predeterminados usando EDTA-3K como anticoagulante. Las muestras se enfriaron y se procesaron rápidamente por centrifugación para obtener muestras de plasma correspondientes. Los niveles de hormona testosterona se determinaron mediante RIA realizado en muestras de plasma recogidas para todos los grupos 5 minutos antes de la administración (tiempo basal) y a 45, 90, 150, 300, 480 minutos y 24 horas después de la dosificación.

10 Cuando se probó en las ratas macho intactas de gónada, el compuesto No. 5 suprimió significativamente el nivel de testosterona en plasma durante el período de prueba en comparación con el grupo tratado con vehículo (Figura 1).

10 Efecto de los compuestos de la invención sobre la reducción de peso de próstata en un modelo de rata de la hiperplasia benigna de próstata (BPH)

15 En resumen, las ratas macho adultas se inyectaron diariamente durante cuatro semanas con testosterona para provocar un agrandamiento de la próstata según los métodos descritos previamente en la bibliografía (Scolnick et al., J. Andrology, 1994, 15(4), 287-297; Rick et al., J. Urol., 2012, 187, 1498-1504; véase la figura 2, Ctrl Neg vs BHP). A continuación, las ratas se trataron diariamente durante tres semanas con compuestos de la invención. Después de 21 días de tratamiento con los compuestos de la invención a 3, 10 o 30 mg/kg (q.d.; administración PO), se evaluó la proporción de próstata a peso corporal (g de próstata/100 g de peso corporal) como indicador de BPH. Los grupos tratados se compararon con el grupo BPH (grupo BPH inducido por testosterona seguido de 21 días de administración del vehículo) o con el grupo control (inyección de aceite de maíz para la fase de inducción seguida de tratamiento con vehículo en lugar del compuesto de prueba). La comparación entre los grupos se realizó mediante el uso de ANOVA de una vía seguido de la prueba de Dunnett para el análisis estadístico.

20 Cuando se probó en el modelo de rata hiperplasia benigna de próstata, el compuesto No. 5 demostró una respuesta de concentración para reducir el peso de próstata a niveles normales (esto es, niveles en ratas no expuestas a testosterona exógena; figura 2).

Efecto de los compuestos de la invención sobre el nivel circulante de estradiol en ratas hembras

25 El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de los compuestos de la invención sobre los niveles de estradiol en plasma después de la administración oral a 10 mg/kg (b.i.d.) durante un período de 10 días en ratas hembras.

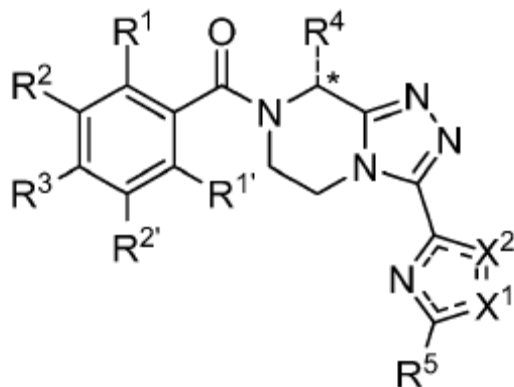
En resumen, los métodos experimentales usados para este estudio fueron los siguientes:

30 Dos grupos de ratas hembras adultas (Sprague-Dawley, ~ 320 g) se trataron en fase con sus ciclos estral individuales. De este modo, el tratamiento se inició en la fase proestro (coincidente con niveles máximos de estradiol, como se muestra en el Día 1 en la figura 3) y las ratas se dosificaron dos veces al día (~9h30 y 17h30) por administración oral ya sea con un compuesto de la invención a 10 mg/kg o con el vehículo para el grupo de control. Los compuestos de la invención se prepararon en una formulación de dosis de agua libre de pirógenos con metilcelulosa al 0.5%. Los niveles de estradiol se determinaron para todos los grupos mediante ELISA realizado en muestras de plasma derivadas de las recolecciones de sangre tomadas 30 minutos antes de la administración diaria del artículo de prueba a las 9:30 en todos los días presentados en la figura 3.

40 En ratas hembras adultas tratadas con vehículo, se observan picos de estradiol cada 4-5 días consistentes con la duración anticipada del ciclo estral de la rata. El tratamiento con el compuesto No. 5, disminuyó significativamente los niveles de estradiol durante el transcurso del tiempo seguido durante dos ciclos estrales consecutivos. Este hallazgo es más evidente en la fase proestro (esto es, para el grupo de vehículo, el día 5 y el día 9) donde los niveles de estradiol aumentan de forma coincidente con la ovulación.

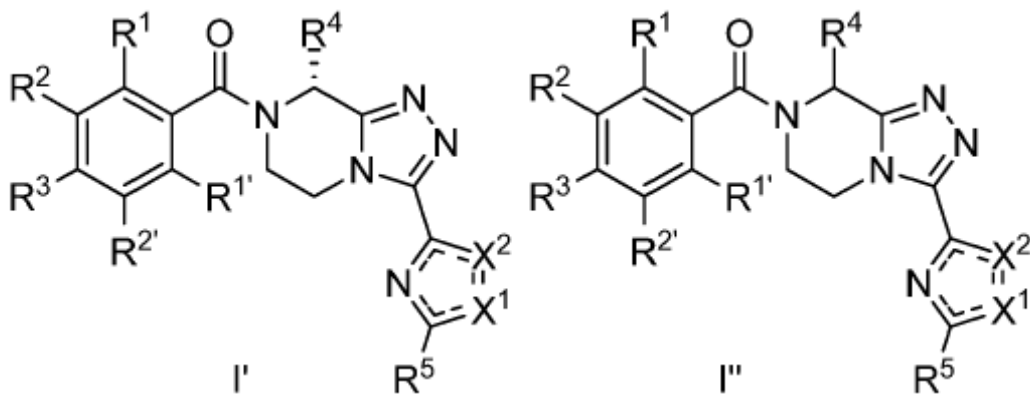
Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula I:



o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

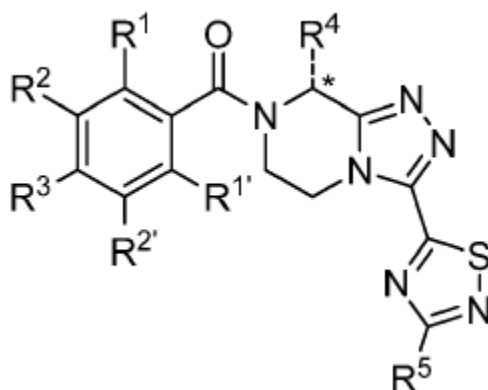
- 5 R<sup>1</sup> es H, F o metilo;  
 R<sup>1'</sup> es H;  
 R<sup>2</sup> es H, F, Cl o metoxi;  
 R<sup>2'</sup> es H o F;  
 R<sup>3</sup> es H, F, Cl, metilo, trifluorometilo o nitrilo;
- 10 R<sup>4</sup> es metilo, etilo, n-propilo, hidroxietilo, metoxietilo, trifluorometilo, difluorometilo o fluorometilo;  
 R<sup>5</sup> es metilo, etilo, metoximetilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo o 2,2,2-trifluoroetilo;  
 X<sup>1</sup> es N y X<sup>2</sup> es S u O; o X<sup>1</sup> es S y X<sup>2</sup> es N;
- representa un enlace doble o sencillo dependiendo de X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup>;
- 15 \* --- representa el enantiómero (R) o el racemato del compuesto de fórmula I.
2. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula I' y I'':



o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son como se definen en la reivindicación 1; y

- 20 ---representa un enlace doble o sencillo dependiendo de X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup>.

3. El compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que tiene la fórmula la:



o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R<sup>1</sup> es H, F o metilo;

5 R<sup>1'</sup> es H;

R<sup>2</sup> es H, F, Cl o metoxi;

R<sup>2'</sup> es H o F;

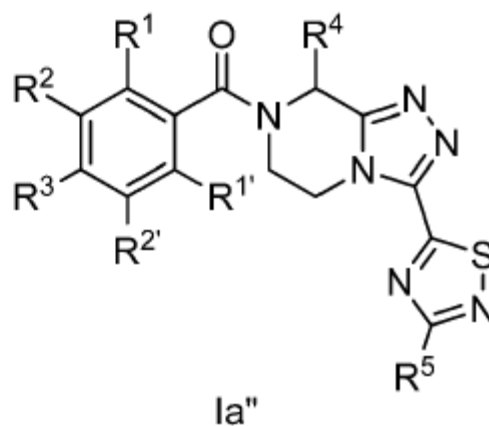
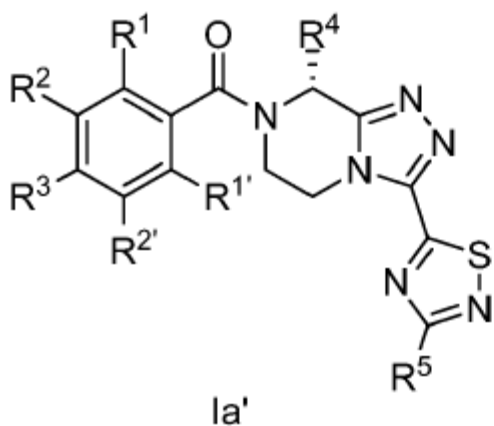
R<sup>3</sup> es H, F, Cl, metilo, trifluorometilo o nitrilo;

R<sup>4</sup> es metilo, etilo, n-propilo, hidroxietilo, metoxietilo, trifluorometilo, difluorometilo o fluorometilo;

10 R<sup>5</sup> es metilo, etilo, metoximetilo, trifluorometilo, difluorometilo o fluorometilo;

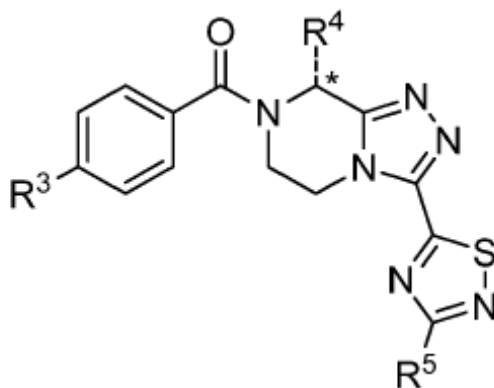
\* - - representa el enantiómero (R) o el racemato del compuesto de fórmula la.

4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, seleccionado de las fórmulas la' y la'':



15 o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen en la reivindicación 3.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que tiene la fórmula la-1:



o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

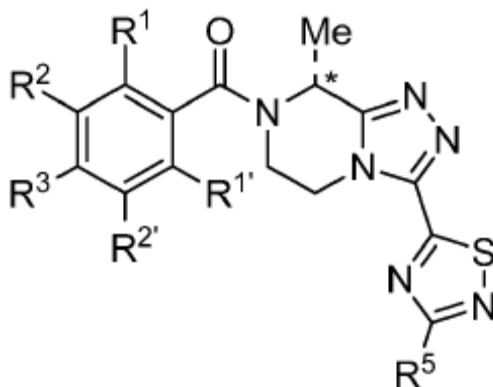
R<sup>3</sup> es H, F, Cl, metilo, trifluorometilo o nitrilo;

R<sup>4</sup> es metilo, etilo, n-propilo, hidroxietilo, metoxietilo, trifluorometilo, difluorometilo o fluorometilo;

5 R<sup>5</sup> es metilo, etilo, metoximetilo, trifluorometilo, difluorometilo o fluorometilo;

\* -- representa el enantiómero (R) o el racemato del compuesto de fórmula Ia-1.

6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que tiene la fórmula Ia-2:



o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

10 R<sup>1</sup> es H, F o metilo;

R<sup>1'</sup> es H;

R<sup>2</sup> es H, F, Cl o metoxi;

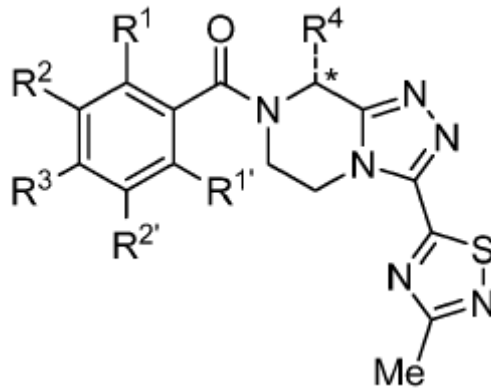
R<sup>2'</sup> es H o F;

R<sup>3</sup> es H, F, Cl, metilo, trifluorometilo o nitrilo;

15 R<sup>5</sup> es metilo, etilo, metoximetilo, trifluorometilo, difluorometilo o fluorometilo;

\*--- representa el enantiómero (R) o el racemato del compuesto de fórmula Ia-2.

7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que tiene la fórmula Ia-3:



o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R<sup>1</sup> es H, F o metilo;

R<sup>1'</sup> es H;

5 R<sup>2</sup> es H, F, Cl o metoxi;

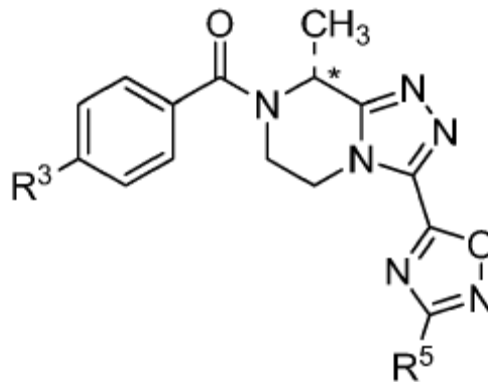
R<sup>2'</sup> es H o F;

R<sup>3</sup> es H, F, Cl, metilo, trifluorometilo o nitrilo;

R<sup>4</sup> es metilo, etilo, n-propilo, hidroxietilo, metoxietilo, trifluorometilo, difluorometilo o fluorometilo;

\*--- representa el enantiómero (R) o el racemato del compuesto de fórmula 1a-3.

10 8. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que tiene la fórmula 1b:



o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

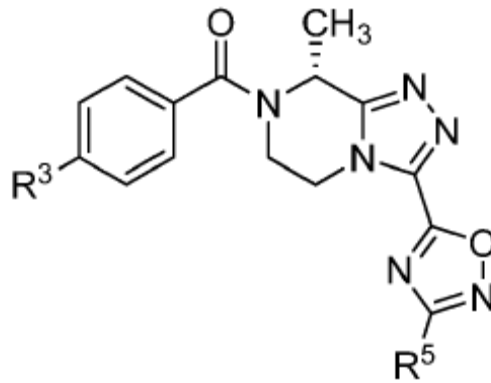
R<sup>3</sup> es F;

R<sup>5</sup> es metilo, etilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo o 2,2,2-trifluoroetilo;

15 \*--- representa el enantiómero (R) o el racemato del compuesto de fórmula 1b.

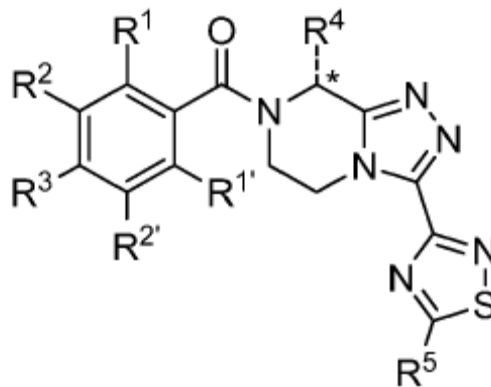
9. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 que tiene la fórmula 1b':





o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> se definen como en la reivindicación 8.

10. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que tiene la fórmula Ic:



5 o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R<sup>1</sup> es H, F o metilo;

R<sup>1'</sup> es H;

R<sup>2</sup> es H, F, Cl o metoxi;

R<sup>2'</sup> es H o F;

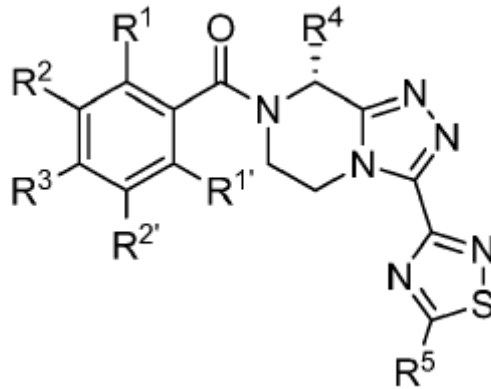
10 R<sup>3</sup> es H, F, Cl, metilo, trifluorometilo o nitrilo;

R<sup>4</sup> es metilo, etilo, n-propilo o hidroxietilo;

R<sup>5</sup> es metilo, etilo o trifluorometilo;

\*--- representa el enantiómero (R) o el racemato del compuesto de fórmula Ic.

11. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que tiene la fórmula Ic':



o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R<sup>1</sup> es H, F o metilo;

R<sup>1'</sup> es H;

5 R<sup>2</sup> es H, F, Cl o metoxi;

R<sup>2'</sup> es H o F;

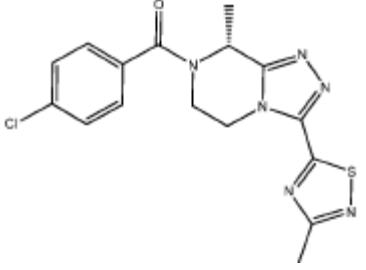
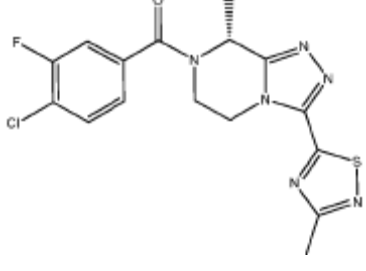
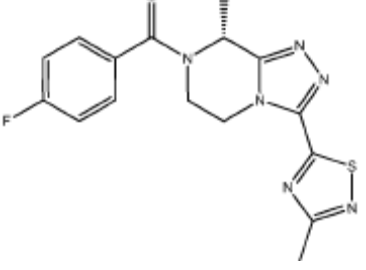
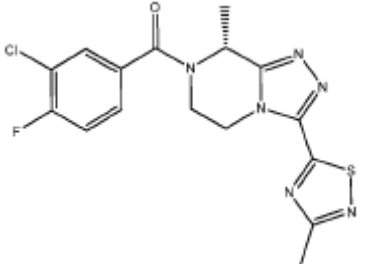
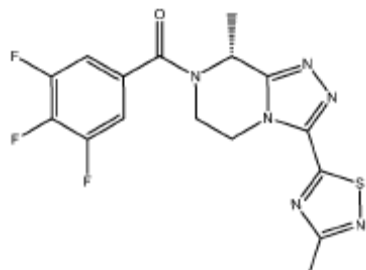
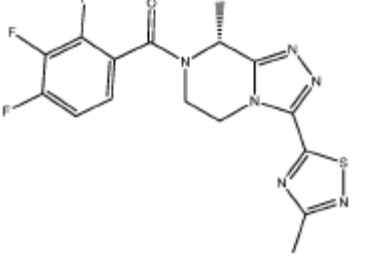
R<sup>3</sup> es H, F, Cl, metilo, trifluorometilo o nitrilo;

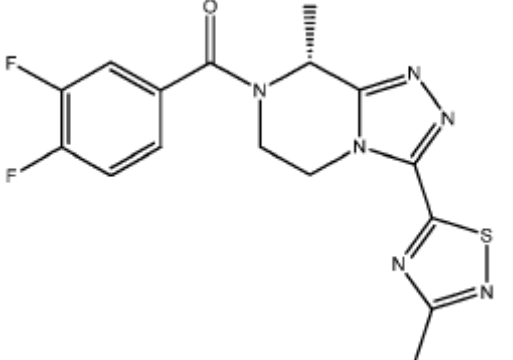
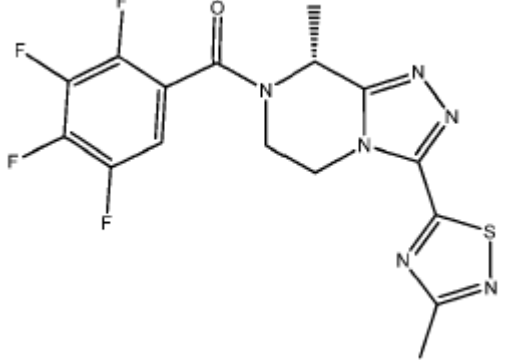
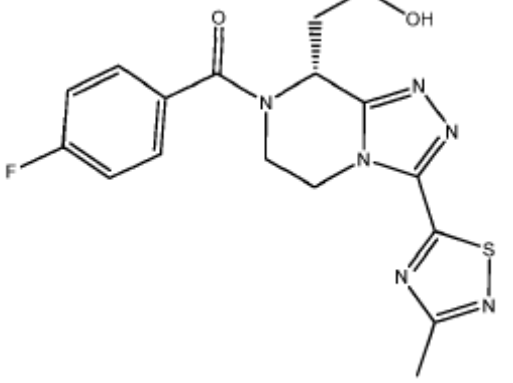
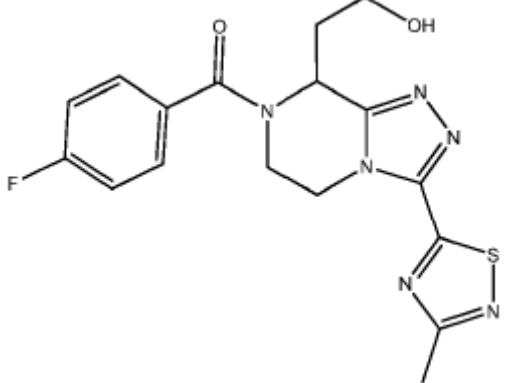
R<sup>4</sup> es metilo, etilo, n-propilo o hidroxietilo;

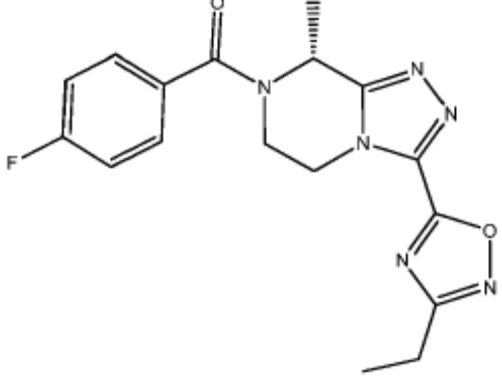
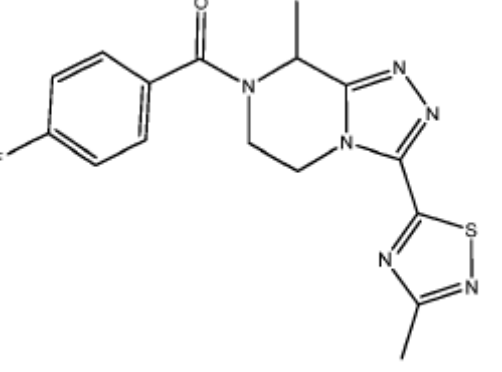
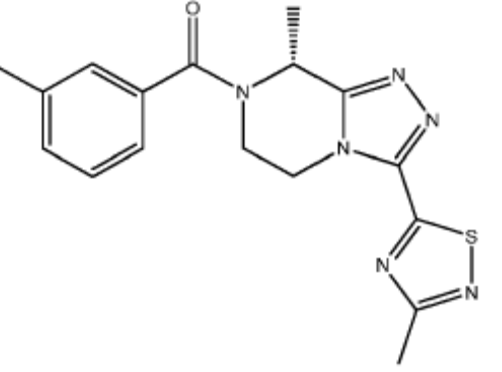
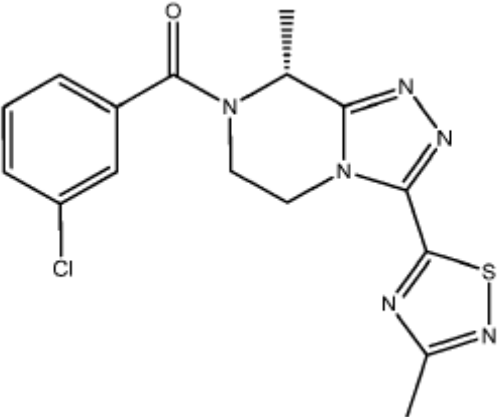
R<sup>5</sup> es metilo, etilo o trifluorometilo.

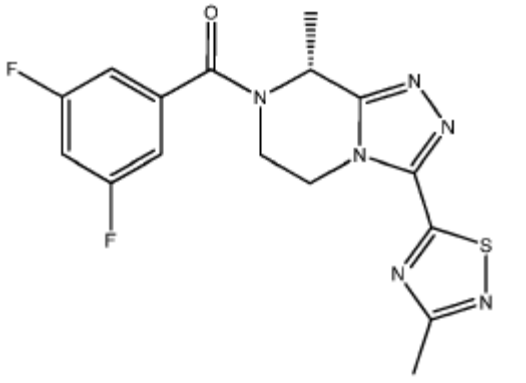
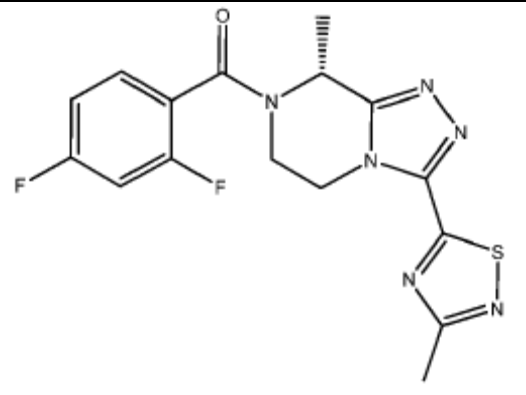
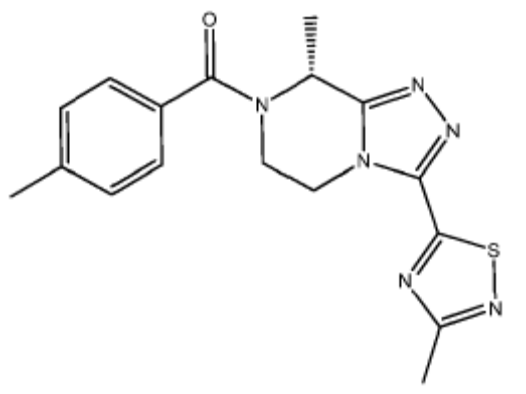
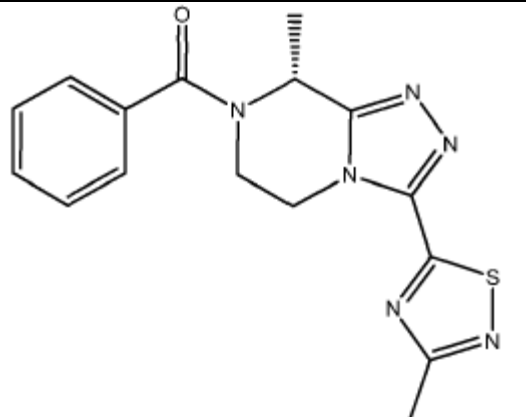
10 12. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, seleccionado del grupo que consiste en:

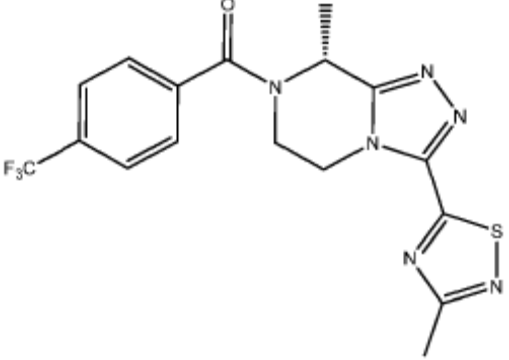
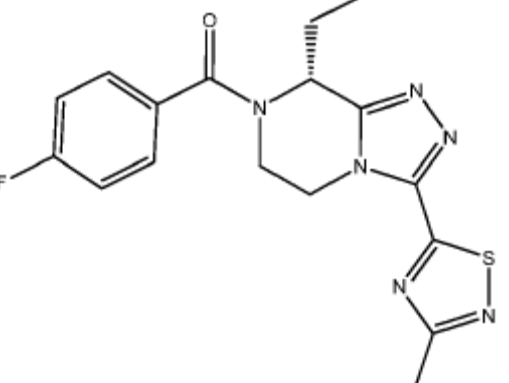
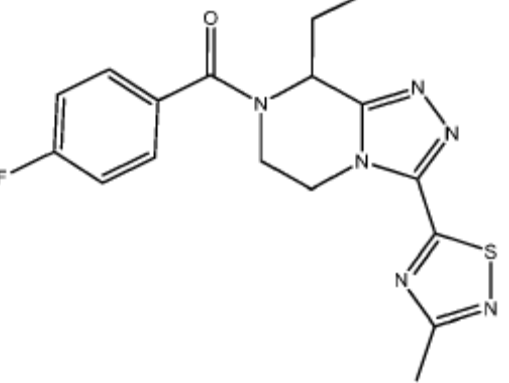
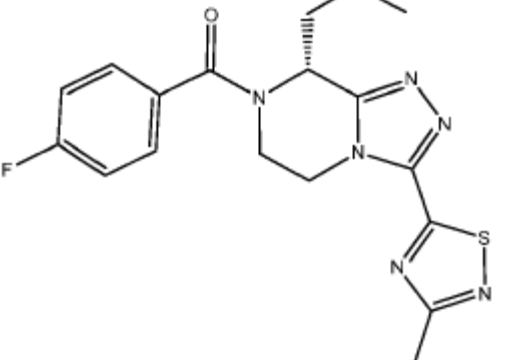
1		(R)-(3,4-diclorofenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona
2		(R)-(3-(3-etil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-8-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-fluorofenil)metanona

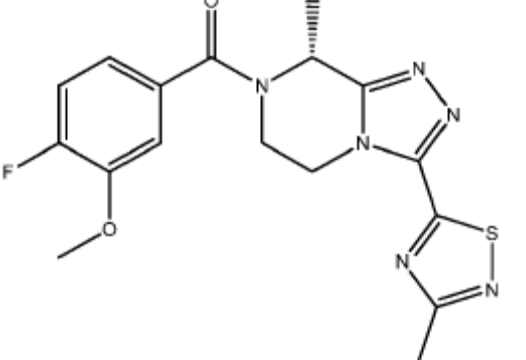
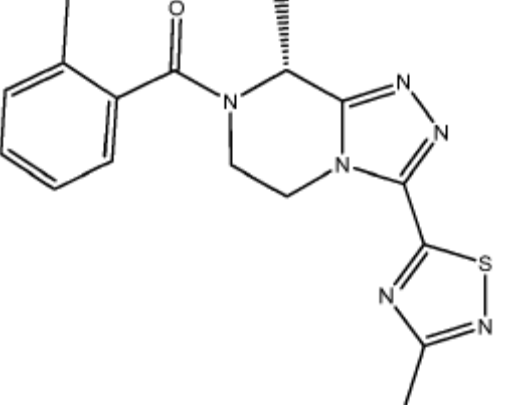
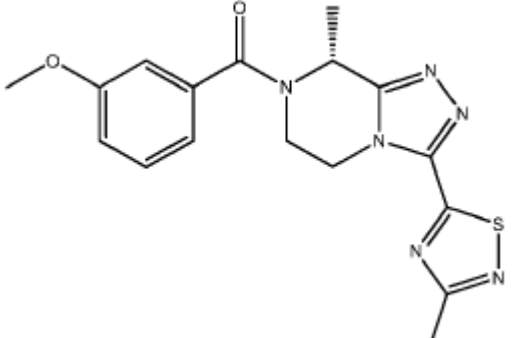
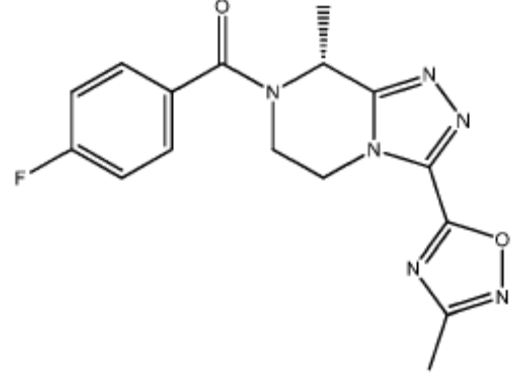
3		(R)-(4-clorofenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona
4		(R)-(4-cloro-3-fluorofenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona
5		(R)-(4-fluorofenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3- a]pirazin-7(8H)-il)metanona
6		(R)-(3-cloro-4-fluorofenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona
7		(R)-(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazin- 7(8H)-il)(3,4,5-trifluorofenil) metanona
8		(R)-(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(2,3,4-trifluorofenil)metanona

9		(R)-(3,4-difluorofenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona
10		(R)-(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(2,3,4,5-tetrafluorofenil) metanona
11		(R)-(4-fluorofenil)(8-(2-hidroxietil)-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona
12		(4-fluorofenil)(8-(2-hidroxietil)-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona

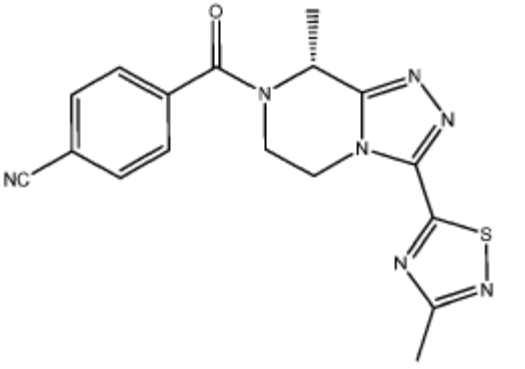
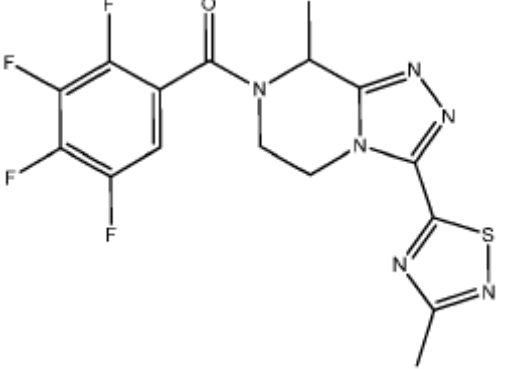
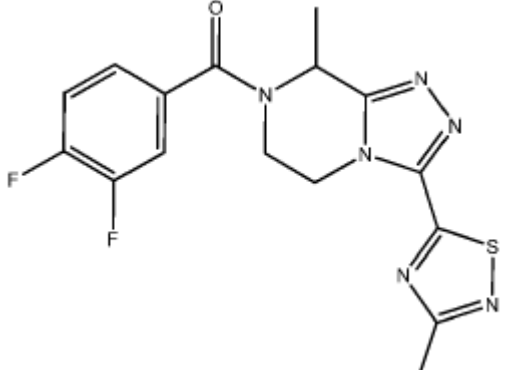
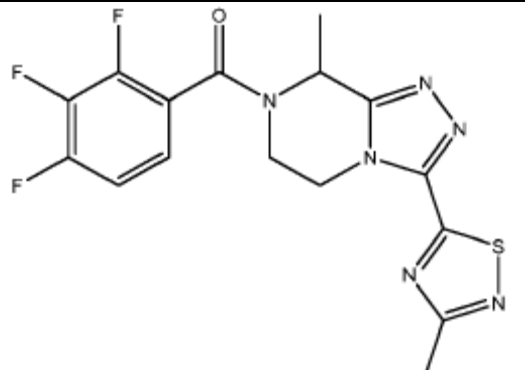
<p>13</p>		<p>(R)-(3-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-8-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin- 7(8H)-il)(4-fluorofenil)metanona</p>
<p>14</p>		<p>(4-fluorofenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona</p>
<p>15</p>		<p>(R)-(3-fluorofenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona</p>
<p>16</p>		<p>(R)-(3-clorofenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona</p>

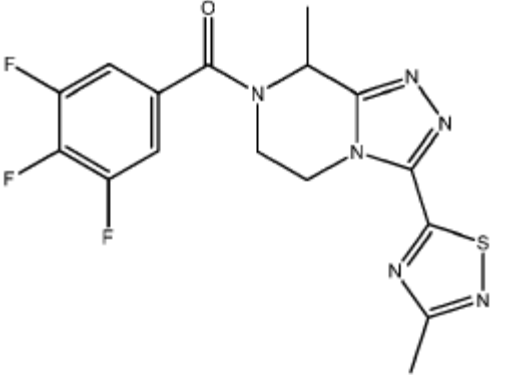
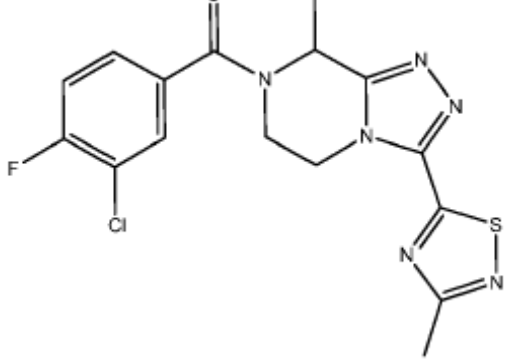
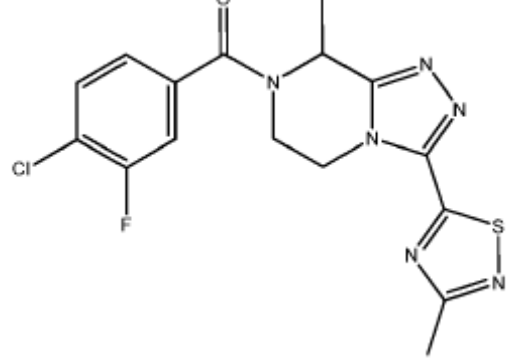
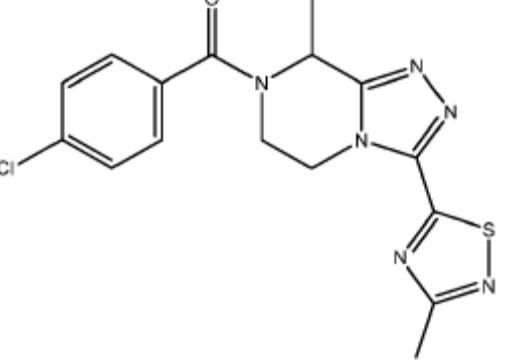
17		(R)-(3,5-difluorofenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona
18		(R)-(2,4-difluorofenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona
19		(R)-(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(p-tolil)metanona
20		(R)-(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(fenil)metanona

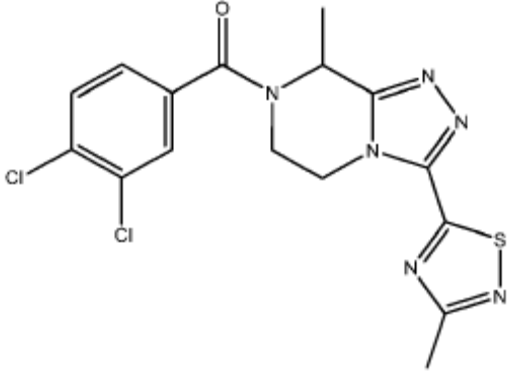
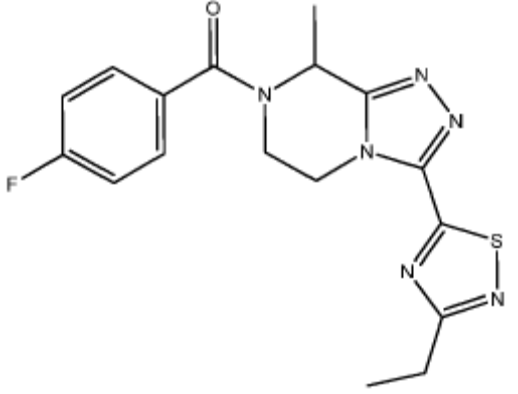
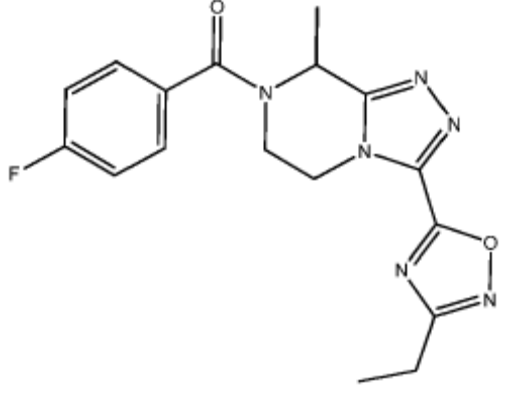
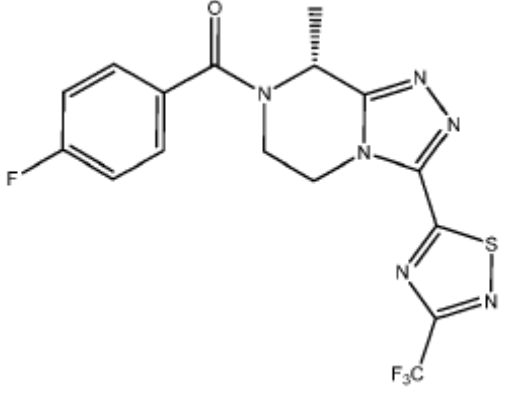
21		(R)-(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-trifluorometil)fenil)metanona
22		(R)-(8-etil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-fluorofenil)metanona
23		(8-etil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-fluorofenil)metanona
24		(R)-(4-fluorofenil)(3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-8-propil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona

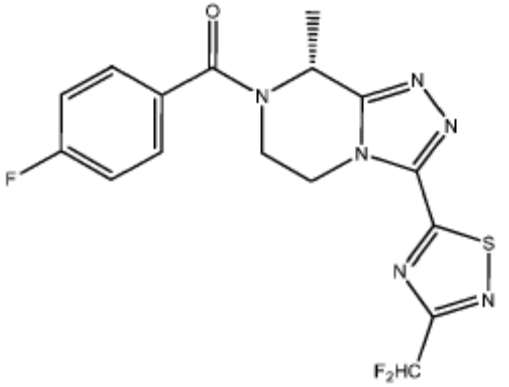
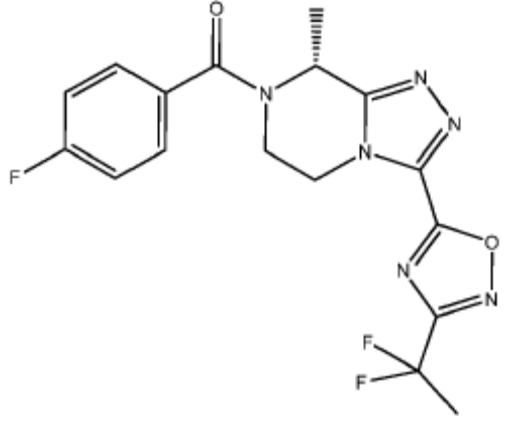
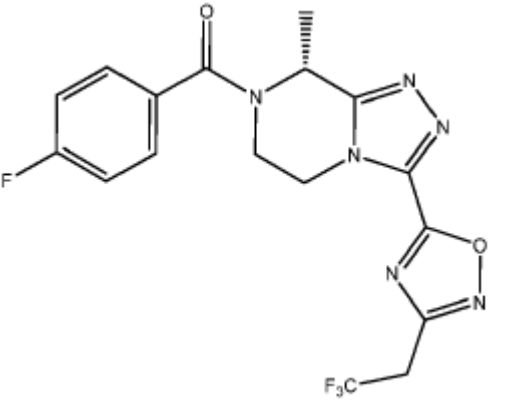
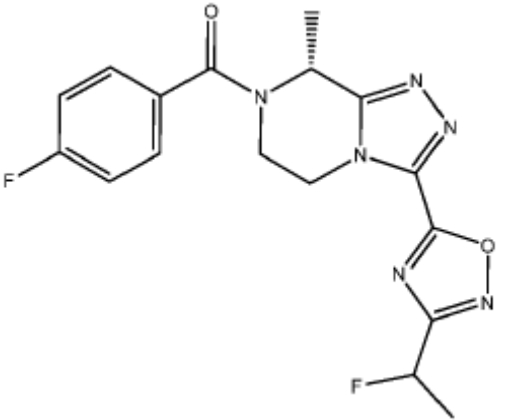
25		(R)-(4-fluoro-3-metoxifenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona
26		(R)-(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin- 7(8H)-il)(o-tolil)metanona
27		(R)-(3-metoxifenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona
28		(R)-(4-fluorofenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona



29		(R)-4-(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazine-7-carbonil)benzonitrilo
31		(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(2,3,4,5-tetrafluorofenil)metanona
32		(3,4-difluorofenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona
33		(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(2,3,4-trifluorofenil)metanona

34		(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(3,4,5-trifluorofenil)metanona
35		(3-cloro-4-fluorofenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona
36		(4-cloro-3-fluorofenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona
37		(4-clorofenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a] pirazin-7(8H)-il)metanona

38		(3,4-diclorofenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3- a]pirazin-7(8H)-il)metanona
39		(3-(3-etil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-8-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4- fluorofenil)metanona
40		(3-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-8-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-fluorofenil)metanona
41		(R)-(4-fluorofenil)(8-metil-3-(3-(trifluorometil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona

42		(R)-3-(3-(difluorometil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-8-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il(4-fluorofenil)metanona
43		(R)-3-(3-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-8-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il(4-fluorofenil)metanona
44		(R)-3-(3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-8-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il(4-fluorofenil)metanona
45		((8R)-3-(3-(1-fluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-8-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il(4-fluorofenil)metanona

y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

13. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que se selecciona del grupo que consiste en:

(R)-(3-(3-etil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-8-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-fluorofenil) metanona;

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

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

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

(R)-(4-fluorofenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona,

y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 14. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que es (R)-(4-fluorofenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un portador, diluyente, excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

15 16. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para usar como un medicamento.

20 17. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento y/o prevención de depresión, ansiedad, psicosis, esquizofrenia, trastornos psicóticos, trastornos bipolares, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), dolor, convulsiones, obesidad, enfermedades inflamatorias incluyendo síndrome de colon irritable (IBS) y trastornos inflamatorios del intestino, vómitos, preeclampsia, enfermedades relacionadas con las vías respiratorias, incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, hiperreactividad de las vías respiratorias, broncoconstricción y tos, incontinencia urinaria, trastornos de la reproducción, anticoncepción y enfermedades dependientes de hormonas sexuales, que incluyen, pero no se limitan a hiperplasia benigna de próstata (BPH), hiperplasia prostática, carcinoma prostático metastásico, cáncer testicular, cáncer de mama, cáncer de ovario, acné dependiente de andrógenos, calvicie de patrón masculino, endometriosis, pubertad anormal, fibrosis uterina, tumor fibroide del útero, leiomioma uterino, cánceres dependientes de hormonas, hiperandrogenismo, hirsutismo, virilización, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), enfermedad disfórica premenstrual (PMDD), síndrome HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans), hipertecosis ovárica (HAIR-AN con hiperplasia de células de teca luteinizada en el estroma ovárico), otras manifestaciones de altas concentraciones de andrógenos intraováricos (por ejemplo, detención de la maduración folicular, atresia, anovulación, dismenorrea, hemorragia uterina disfuncional, infertilidad), tumor productor de andrógenos (tumor ovárico virilizante o tumor suprarrenal virilizante), menorragia y adenomiosis.

35 18. El compuesto para su uso según la reivindicación 17, en el que el compuesto es (R)-(4-fluorofenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento y/o prevención de los sofocos.

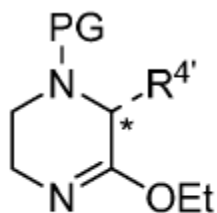
40 20. El compuesto para uso según la reivindicación 19, en el que el compuesto es (R)-(4-fluorofenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para uso como un agente reductor de los niveles de LH circulantes.

45 22. El compuesto para uso según la reivindicación 21, en el que el compuesto es (R)-(4-fluorofenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

23. Proceso de fabricación de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque comprende las siguientes etapas:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (i)



(i)

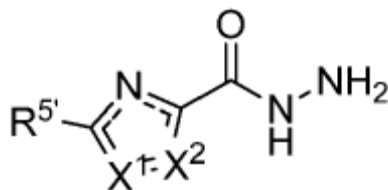
en el que:

5 PG representa un grupo protector apropiado tal como, por ejemplo, DMB, PMB, Boc, alilo, difenil-fosfinamida o 2-trimetilsililetanosulfonilo;

R<sup>4'</sup> es R<sup>4</sup> como se define en la reivindicación 1 o un precursor reducible de hidroxietilo y, en consecuencia, un precursor adicional de metoxietilo;

\*--- representa el enantiómero (R) o para el racemato;

con un compuesto de fórmula (ii)



(ii)

10

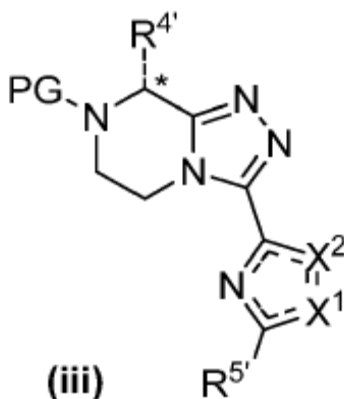
en el que:

R<sup>5'</sup> es R<sup>5</sup> como se define en la reivindicación 1, H o 1-((tert-butildifenilsilil)oxi)etilo;

X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son como se definen en la reivindicación 1;

== representa un enlace doble o sencillo dependiendo de X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup>;

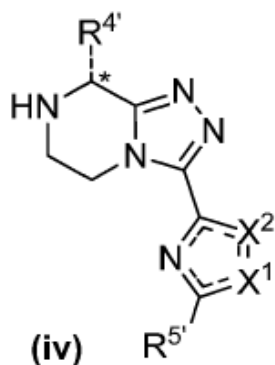
15 para obtener un compuesto de fórmula (iii)



(iii)

en la que PG, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son como se definieron anteriormente, \*--- representa el enantiómero (R) o para el racemato y --- representa un enlace doble o sencillo dependiendo de X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup>;

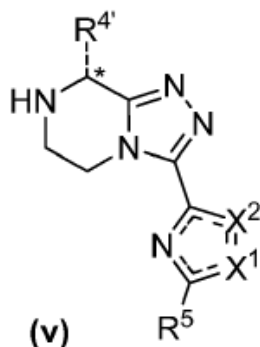
b) compuesto de desprotección de fórmula (iii) con un agente de desprotección apropiado para proporcionar el compuesto de fórmula (iv)



5

en la que R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son como se definieron anteriormente, \*--- representa el enantiómero (R) o para el racemato y --- representa un enlace doble o sencillo dependiendo de X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup>;

c) cuando R<sup>5</sup> es H, introduciendo un grupo trifluorometilo o difluorometilo por C-H trifluoro- o difluorometilación directa, lo que conduce al compuesto de fórmula (v)

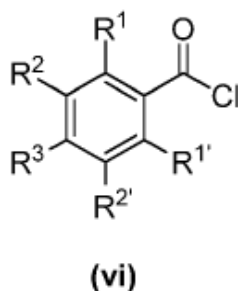


10

en el que R<sup>4</sup>, X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son como se definieron anteriormente y R<sup>5</sup> es trifluorometilo o \*difluorometilo, \*---

representa el enantiómero (R) o para el racemato y --- representa un enlace doble o sencillo dependiendo de X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup>;

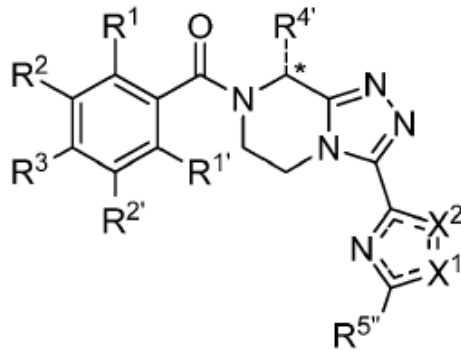
d) compuesto de N-acilación de fórmula (iv) en el que R<sup>5</sup> no es H o compuesto de fórmula (v), con un compuesto de fórmula (vi)



15

en la que R<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen en la reivindicación 1;

lo que conduce al compuesto de fórmula (vii)



(vii)

en la que R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4'</sup>, X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son como se definieron anteriormente,

\* -- representa el enantiómero (R) o para el racemato,

== representa un enlace doble o sencillo dependiendo de X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup>; y

5 R<sup>5'</sup> es R<sup>5</sup> como se define en la reivindicación 1 o 1-((tert-butildifenilsilil)oxi)etilo;

e) opcionalmente llevando a cabo adicionalmente una o ambas de las siguientes dos etapas e') y e''):

e') cuando R<sup>4'</sup> es un precursor reducible de hidroxietilo y, en consecuencia, un precursor adicional de metoxietilo, una etapa de reducción opcionalmente seguida de formación de éter metílico;

10 e'') cuando R<sup>5''</sup> es 1-((tert-butildifenilsilil)oxi)etilo, una etapa de desprotección del alcohol y posterior fluoración para formar el grupo 1-fluoroetilo R<sup>5</sup>; o una etapa de desprotección del alcohol, seguida de una etapa de oxidación y una posterior etapa de fluoración para proporcionar el grupo 1,1-difluoroetilo R<sup>5</sup>;

para proporcionar el compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.



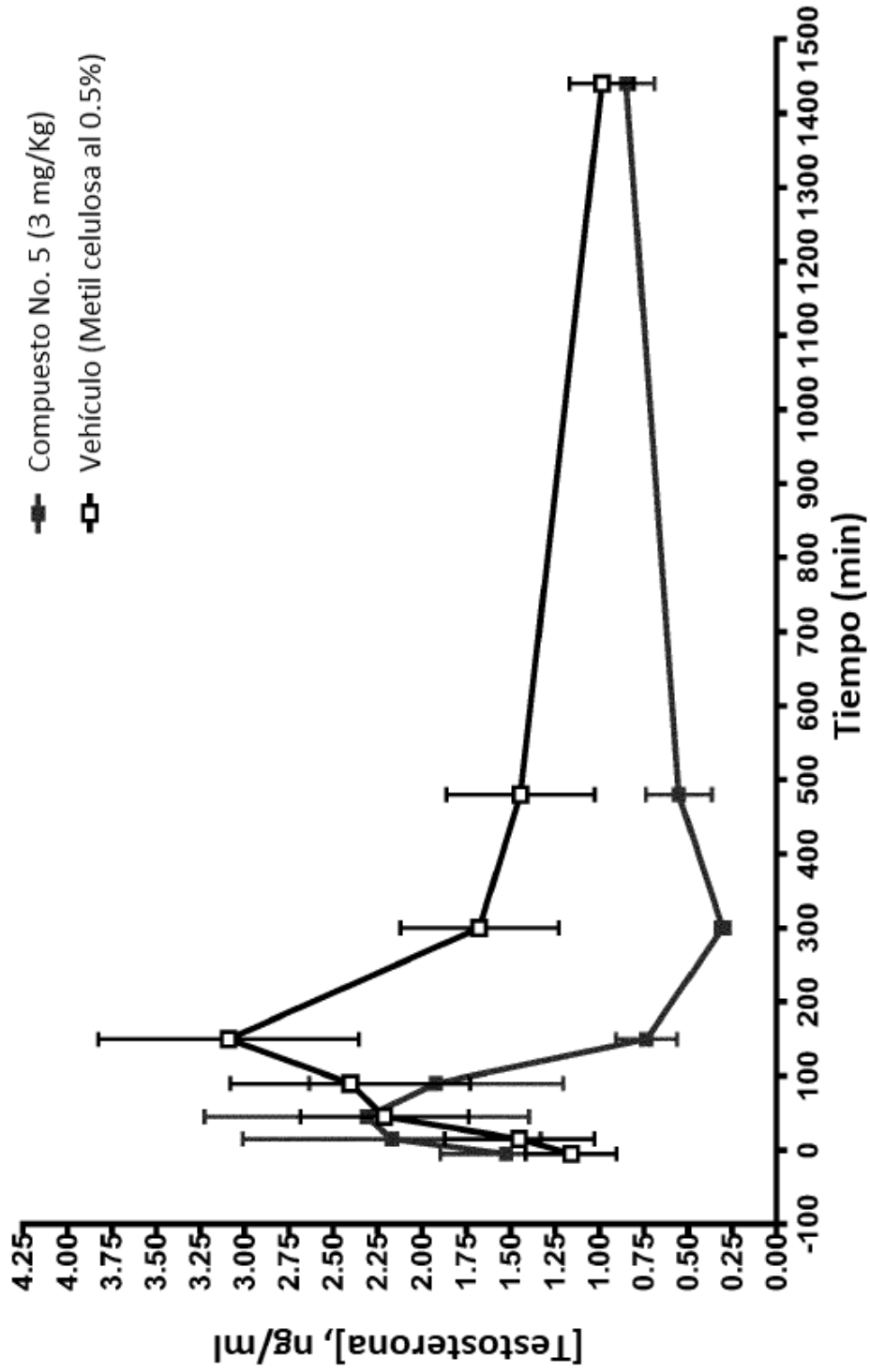


FIG. 1

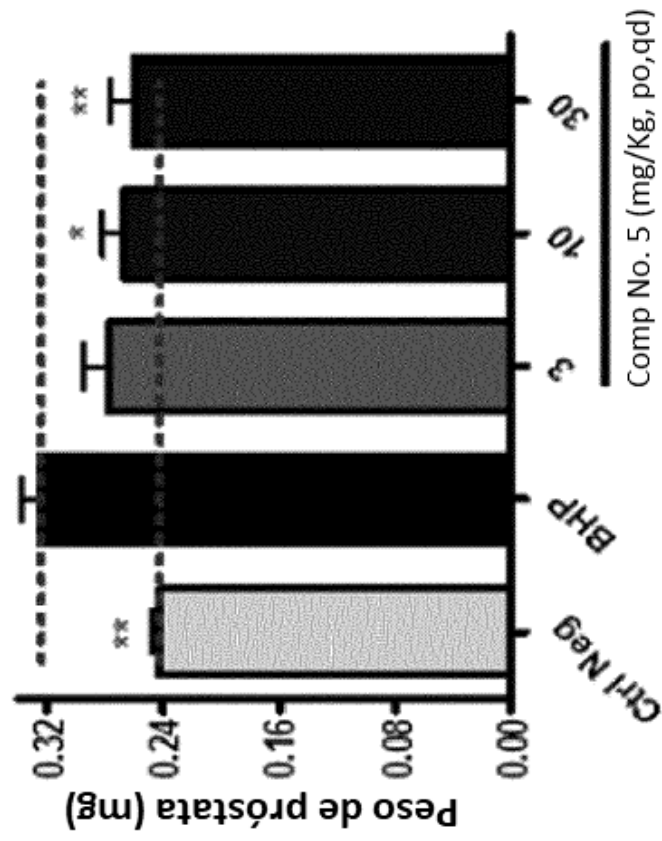


FIG. 2

\*p<0.05, \*\*p<0.01 en comparación con BHP; ANOVA de una vía seguido de la prueba post-hoc de Dunnett  
N = 8-10 ratas/grupo

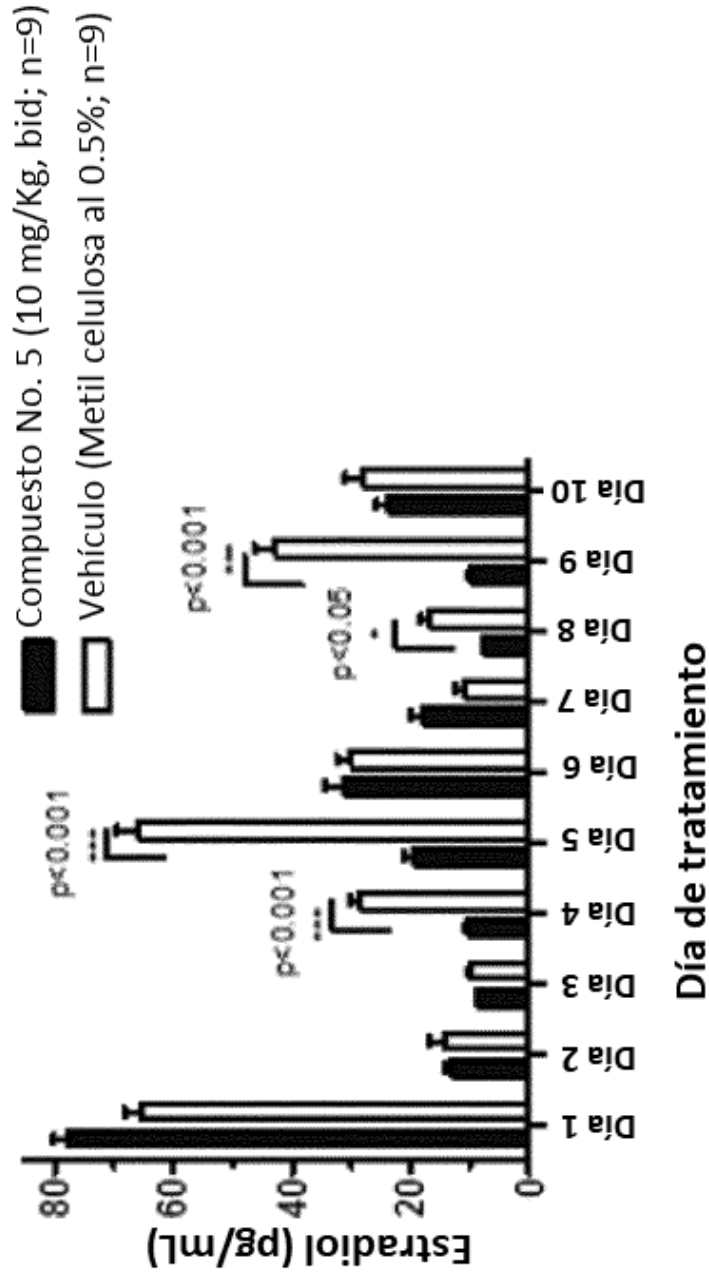


FIG. 3

Estadística: Grupos de tratamiento que se determinaron significativamente diferentes por análisis usando ANOVA de una vía ( $p < 0.05$ ); diferencias observadas en los días de tratamiento individuales determinadas por la prueba T no emparejada