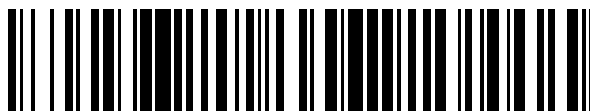


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 498**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/4985** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

**A61P 37/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.11.2014 PCT/EP2014/003154**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2015 WO15090507**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.11.2014 E 14806178 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2017 EP 3083624**

54 Título: **Tetrahydro-tetrazolo[1,5-a]pirazinas como inhibidores de ROR-gamma**

30 Prioridad:

**19.12.2013 EP 13005929**

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

**13.04.2018**

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)  
Frankfurter Strasse 250  
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**FINSINGER, DIRK;  
WUCHERER-PLIETKER, MARGARITA y  
BLUME, BEATRIX**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 663 498 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

Tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazinas como inhibidores de ROR-gamma

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazinas. Estos compuestos son útiles para inhibir el receptor huérfano relacionado con retinoide  $\gamma$  (ROR $\gamma$ , ROR-gamma) y para la prevención y/o tratamiento de enfermedades que están afectadas por la actividad de ROR $\gamma$ .

Antecedentes de la invención

10 Los receptores huérfanos relacionados con retinoide (ROR) constituyen una subfamilia de receptores nucleares (NR, por sus siglas en inglés) que funcionan como factores de transcripción dependientes de ligando. La familia ROR está compuesta por tres miembros, a saber, ROR $\alpha$  (ROR-alfa; NR1F1), ROR $\beta$  (ROR-beta; NR1F2) y ROR $\gamma$  (ROR-gamma; NR1F3). Se denominan receptores «huérfanos» porque aún no se ha llegado a un acuerdo definitivo sobre sus ligandos endógenos. Los receptores ROR muestran una estructura de dominios típica de los receptores nucleares y contienen un dominio N-terminal, un dominio de unión a ADN (DBD, por sus siglas en inglés) muy conservado compuesto por dos motivos dedos de cinc, un dominio de unión a ligando (LDB) y un dominio bisagra que separa el DBD y el LDB (A. M. Jetten y col., *Frontiers in Endocrinology Diabetes* (2012) 4: 1; L. A. Salt y T. B. Burris, *Trends in Endocrinology and Metabolism* (2012) 23: 619). Los receptores ROR reconocen y se unen como monómeros a secuencias específicas de ADN, los denominados elementos de respuesta a ROR (RORE), que consisten normalmente en un sitio AGGTCA con una extensión 5' rica en AT en la región reguladora del gen diana. Cuando se une a este elemento en los promotores de los genes diana, los receptores ROR reclutan coactivadores, lo que conduce a una activación continua de la transcripción de esos genes diana.

25 Los tres ROR muestran una similitud y conservación de secuencia significativas entre especies. Cada gen ROR genera múltiples isoformas según el uso del promotor alternativo y el ajuste de exones, variando todas las isoformas solo en la región N-terminal del receptor. Los receptores ROR muestran patrones diferentes de expresión tisular y están implicados en la regulación de diversos procesos fisiológicos (L. A. Salt y T. B. Burris, *Trends in Endocrinology and Metabolism* (2012) 23: 619). Por ejemplo, en la subfamilia ROR $\gamma$  compuesta por ROR $\gamma$ 1 y ROR $\gamma$ 2 (en ocasiones denominado también ROR $\gamma$ t), ROR $\gamma$ 1 se expresa en muchos tejidos, incluido hígado, tejido adiposo, músculo esquelético y riñón, mientras que ROR $\gamma$ 2 se expresa exclusivamente en unos pocos tipos celulares específicos del sistema inmunitario (A. M. Jetten, *Nuclear Receptor Signaling* (2009) 7: 1). Por tanto, ROR $\gamma$ 1 y en particular ROR $\gamma$ 2 son reguladores importantes de varias funciones inmunológicas diversas. ROR $\gamma$ 2 tiene un papel importante en la diferenciación de células T vírgenes en células T cooperadoras 17 (Th17) productoras de interleuquina 17 (IL-17). Las células Th17 se definen por un perfil de citoquinas específico y secretan IL-17, IL-9, IL-21, IL-22, IL-26 y CCL20 (L. A. Salt y T. B. Burris, *Trends in Endocrinology and Metabolism* (2012) 23: 619). Estos mediadores son responsables de varias funciones efectoras diferentes en la defensa del huésped, así como en enfermedades autoinmunes. Mientras que las células Th17 tienen un papel significativo en la defensa del huésped frente a patógenos extracelulares, así como frente a patógenos intracelulares obligados, se cree también que estas células son las principales células proinflamatorias implicadas en la autoinmunidad (A. M. Jetten y col., *Frontiers in Endocrinology Diabetes* (2012) 4: 1; L. A. Salt y T. B. Burris, *Trends in Endocrinology and Metabolism* (2012) 23: 619; A. M. Jetten, *Nuclear Receptor Signaling* (2009) 7: 1). Desde que se demostró que la sobreexpresión de ROR  $\gamma$ 2 en células T CD4<sup>+</sup> vírgenes dirige la inducción y el desarrollo de las células Th17, la inhibición de ROR $\gamma$  con ligandos sintéticos específicos se ha convertido en un objetivo para la química farmacéutica con el fin de proporcionar tratamientos para reducir la patología autoinmune.

45 Es de destacar también que ROR $\gamma$  ha demostrado tener un papel en el desarrollo de la diabetes, la obesidad y la resistencia a la insulina (A. M. Jetten y col., *Frontiers in Endocrinology Diabetes* (2012) 4: 1; L. A. Salt y T. B. Burris, *Trends in Endocrinology and Metabolism* (2012) 23: 619; A. M. Jetten, *Nuclear Receptor Signaling* (2009) 7: 1).

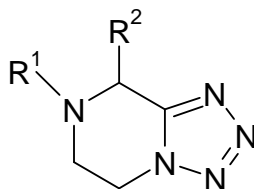
50 L. A. Salt y T. B. Burris, *Trends in Endocrinology and Metabolism* (2012) 23: 619; A. M. Jetten, *Nuclear Receptor Signaling* (2009) 7: 1, describen algunos ligandos sintéticos que modulan la actividad de ROR $\gamma$ . Ninguno de estos ligandos sintéticos son tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazinas.

M. Umkehrer y col., *Tetrahedron Lett.* 45 (2004) 6421, describen la síntesis de ciertas tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazinas mediante una reacción multicomponente. En particular describen 7-bencil-8-(4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina. Los autores no describen ningún uso medicinal o farmacéutico ni ninguna actividad sobre ROR $\gamma$  de estos compuestos.

55 Descripción de la invención

Es un objeto de la presente invención proporcionar inhibidores de ROR $\gamma$  para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades que se ven afectadas por la actividad de ROR $\gamma$ . Es un objeto en particular de la presente invención proporcionar dichos inhibidores para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, artritis inducida por colágeno (AIC), espondilitis anquilosante, lupus eritematoso sistémico (LES), psoriasis, eccema atópico, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, asma, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), hepatitis autoinmune, obesidad, diabetes de tipo 1 y de tipo 2, resistencia a la insulina y, en especial, esclerosis múltiple (EM).

Este objeto se ha resuelto sorprendentemente con los compuestos según la fórmula (I):



10

(I)

donde

R<sup>1</sup> indica -R<sup>3</sup>, -CH<sub>2</sub>-R<sup>3</sup> o -(C=O)-R<sup>3</sup>;

R<sup>2</sup> indica Ar<sup>2</sup>, Hetar<sup>2</sup> o cicloalquilo-C<sub>3-7</sub>;

R<sup>3</sup> indica Ar<sup>3</sup>, Hetar<sup>3</sup> o cicloalquilo-C<sub>3-7</sub>;

15

Ar<sup>2</sup> y Ar<sup>3</sup> indican independientemente entre sí un sistema hidrocarburo aromático mono o bicíclico con 6 a 10 átomos de carbono cuyo sistema no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo compuesto por alquilo-C<sub>1-6</sub>, alcoxi-C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo-C<sub>3-7</sub>, -NH<sub>2</sub>, N-(alquil-C<sub>1-6</sub>)amino, N,N-(di-alquil-C<sub>1-6</sub>)amino, halógeno, -O-alquilen-C<sub>1-3</sub>-O-;

20

Hetar<sup>2</sup> indica un heterociclo aromático mono o bicíclico, de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos con 1, 2 o 3 átomos de N y/u O y/o S, cuyo heterociclo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo compuesto por alquilo-C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo-C<sub>3-7</sub>, (alquil-C<sub>1-6</sub>)<sub>m</sub>-arilo, donde m es 0 o 1 y arilo es un sistema hidrocarburo aromático mono o bicíclico con 6 a 10 átomos de carbono cuyo sistema hidrocarburo aromático no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo compuesto por alquilo-C<sub>1-6</sub>, alcoxi-C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo-C<sub>3-7</sub>, -NH<sub>2</sub>, N-(alquil-C<sub>1-6</sub>)amino, N,N-(di-alquil-C<sub>1-6</sub>)amino, halógeno;

25

Hetar<sup>3</sup> indica un heterociclo aromático mono o bicíclico, de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos con 1, 2 o 3 átomos de N y/u O y/o S, cuyo sistema no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo compuesto por alquilo-C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo-C<sub>3-7</sub>, (alquil-C<sub>1-6</sub>)<sub>n</sub>-arilo donde n es 0 o 1 y arilo es un sistema hidrocarburo aromático mono o bicíclico con 6 a 10 átomos de carbono cuyo sistema hidrocarburo aromático no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo compuesto por alquilo-C<sub>1-6</sub>, alcoxi-C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo-C<sub>3-7</sub>, -NH<sub>2</sub>, N-(alquil-C<sub>1-6</sub>)amino, N,N-(di-alquil-C<sub>1-6</sub>)amino, halógeno;

30

35

o solvatos, tautómeros o estereoisómeros de los mismos, así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

40

Es de destacar que aunque 7-bencil-8-(4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina ya se describe en M. Umkehrer y col., Tetrahedron Lett. 45 (2004) 6421, y por tanto no se reivindica como compuesto *per se*, no obstante, ese compuesto es útil también para inhibir ROR $\gamma$  y por ello, en la medida en que se refiere a su uso en la prevención y/o tratamiento de enfermedades que se ven afectadas por la inhibición del receptor huérfano relacionado con retinoide gamma, es parte de la presente invención.

45

En general, todos los restos que aparecen más de una vez pueden ser idénticos o diferentes, es decir, son independientes entre sí. Anteriormente y a continuación, los restos y parámetros tienen el significado indicado en la fórmula (I), siempre que no se indique expresamente otra cosa. Por consiguiente, la invención se refiere,

en particular, a los compuestos de fórmula (I) en los que al menos uno de dichos residuos tiene uno de los significados preferidos indicados a continuación.

Una realización específica de la presente invención comprende compuestos de fórmula (I) donde

R<sup>1</sup> indica -CH<sub>2</sub>-R<sup>3</sup>;

5 R<sup>2</sup> indica Ar<sup>2</sup> o Hetar<sup>2</sup>;

R<sup>3</sup> indica Ar<sup>3</sup> o Hetar<sup>3</sup>;

o solvatos, tautómeros o estereoisómeros de los mismos, así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones. Esta realización comprende por tanto compuestos de fórmula (I) en la que: R<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>-Ar<sup>3</sup> y R<sup>2</sup> es Ar<sup>2</sup> al mismo tiempo; o R<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>-Ar<sup>3</sup> y R<sup>2</sup> es Hetar<sup>2</sup> al mismo tiempo; o R<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>-Hetar<sup>3</sup> y R<sup>2</sup> es Ar<sup>2</sup> al mismo tiempo; o R<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>-Hetar<sup>3</sup> y R<sup>2</sup> es Hetar<sup>2</sup> al mismo tiempo.

Una realización específica adicional de la presente invención comprende compuestos de fórmula (I) donde

R<sup>1</sup> indica -R<sup>3</sup>, -CH<sub>2</sub>-R<sup>3</sup> o -(C=O)-R<sup>3</sup>, preferiblemente -CH<sub>2</sub>-R<sup>3</sup>;

R<sup>2</sup> indica Ar<sup>2</sup>, Hetar<sup>2</sup> o cicloalquilo-C<sub>3-7</sub>, preferiblemente Ar<sup>2</sup> o Hetar<sup>2</sup>;

15 R<sup>3</sup> indica Ar<sup>3</sup>, Hetar<sup>3</sup> o cicloalquilo-C<sub>3-7</sub>, preferiblemente Ar<sup>3</sup> o Hetar<sup>3</sup>;

Ar<sup>2</sup> y Ar<sup>3</sup> indican independientemente entre sí fenilo que no está sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo compuesto por alquilo-C<sub>1-4</sub>, alcoxi-C<sub>1-4</sub>, -N,N-(di-alquil-C<sub>1-6</sub>)amino, F, Cl, Br, -O-CH<sub>2</sub>-O- y -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-;

20 Hetar<sup>2</sup> indica un heterociclo aromático monocíclico de 5 o 6 átomos con 1 o 2 átomos de N y/o S, cuyo sistema no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo compuesto por alquilo-C<sub>1-4</sub>, ciclopropilo, fenilo y -CH<sub>2</sub>-fenilo donde fenilo no está sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo compuesto por alquilo-C<sub>1-6</sub>, alcoxi-C<sub>1-6</sub> y halógeno;

25 Hetar<sup>3</sup> indica un heterociclo aromático monocíclico de 5 o 6 átomos o bicíclico de 8 o 9 átomos con 1 o 2 átomos de N y/o O y/o S, cuyo sistema no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo compuesto por alquilo-C<sub>1-4</sub>, ciclopropilo, fenilo y -CH<sub>2</sub>-fenilo donde fenilo no está sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo compuesto por alquilo-C<sub>1-6</sub>, alcoxi-C<sub>1-6</sub> y halógeno;

30 o solvatos, tautómeros o estereoisómeros de los mismos, así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

35 Ar<sup>2</sup> significa preferiblemente: fenilo que no está sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo compuesto por metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, terc-butilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, terc-butoxi, -N,N-(di-metil)amino, F, Cl, Br, -O-CH<sub>2</sub>-O- u -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-; más preferiblemente, Ar<sup>2</sup> se selecciona a partir del grupo compuesto por fenilo, 3-metil-fenilo, 4-etil-fenilo, 4-(iso-propil)-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2,5-dimetoxi-fenilo, 4-etoxi-fenilo, 4-(iso-propoxi)-fenilo, 4-(n-butoxi)-fenilo, 4-(N,N-dimetil)amino-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2,5-difluoro-fenilo, 3,5-difluoro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 3-bromo-fenilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo.

40 Preferiblemente, Hetar<sup>2</sup> representa un heterociclo que se selecciona a partir del grupo compuesto por piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, tien-2-ilo, pirazol-4-ilo, donde ese heterociclo no está sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo compuesto por fenilo, -CH<sub>2</sub>-fenilo, metilo, etilo, iso-propilo, terc-butilo, ciclopropilo. Es incluso más preferido que Hetar<sup>2</sup> se seleccione a partir del grupo compuesto por piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, tien-2-ilo, 3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 3-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-4-ilo, 1-fenil-3-(iso-propil)-1H-pirazol-4-ilo, 1-metil-3-(iso-propil)-1H-pirazol-4-ilo, 1-bencil-3-(iso-propil)-1H-pirazol-4-ilo, 1-bencil-3-(terc-butil)-1H-pirazol-4-ilo.

Ar<sup>3</sup> preferiblemente indica fenilo que no está sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo compuesto por metilo, metoxi, etoxi, iso-propoxi, -N,N-(di-

metil)amino, F, Cl, Br u -O-CH<sub>2</sub>-O-. Más preferiblemente, Ar<sup>3</sup> se selecciona a partir del grupo compuesto por fenilo, 3-metil-fenilo, 3- metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2,4-dimetoxi-fenilo, 2,5-dimetoxi-fenilo, 4-etoxi-fenilo, 4-(iso-propoxi)-fenilo, 4-(N,N-dimetil)amino-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2,5-difluoro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 3-bromo-fenilo, 4-bromo-fenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo.

Se prefiere que Hetar<sup>3</sup> indique un heterociclo que se selecciona a partir del grupo compuesto por piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, fur-2-ilo, tien-2-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-5-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo, donde ese heterociclo no está sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo compuesto por fenilo, -CH<sub>2</sub>-fenilo, metilo, etilo, iso-propilo. Es incluso más preferido que Hetar<sup>3</sup> se seleccione a partir del grupo compuesto por piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 5-metil-fur-2-ilo, tien-2-ilo, 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 1-etil-1H-pirazol-4-ilo, 1-bencil-1H-pirazol-4-ilo, 1-fenil-3-(iso-propil)-1H-pirazol-4-ilo, 2H-pirazol-3-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo.

Una realización en particular de la presente invención comprende compuestos según la fórmula (I) donde

R<sup>1</sup> indica -CH<sub>2</sub>-R<sup>3</sup>;

15 R<sup>2</sup> indica Ar<sup>2</sup>;

R<sup>3</sup> indica Ar<sup>3</sup>;

Ar<sup>2</sup> se selecciona a partir del grupo compuesto por fenilo, 3-metil-fenilo, 4-etil-fenilo, 4-(iso-propil)-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2,5-dimetoxi-fenilo, 4-etoxi-fenilo, 4-(iso-propoxi)-fenilo, 4-(n-butoxi)-fenilo, 4-(N,N-dimetil)amino-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2,5-difluoro-fenilo, 3,5-difluoro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 3-bromo-fenilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo; preferiblemente seleccionado a partir del grupo compuesto por fenilo, 3-metil-fenilo, 4-etil-fenilo, 4-(iso-propil)-fenilo, 4-(iso-propoxi)-fenilo, 4-(n-butoxi)-fenilo, 4-(N,N-dimetil)amino-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2,5-difluoro-fenilo, 3,5-difluoro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 3-bromo-fenilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo; y

25 Ar<sup>3</sup> se selecciona a partir del grupo compuesto por fenilo, 3-metil-fenilo, 4-etoxi-fenilo, 4-(N,N-dimetil)amino-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 3-bromo-fenilo, 4-bromo-fenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo; preferiblemente seleccionado a partir del grupo compuesto por fenilo, 3-metil-fenilo, 4-etoxi-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 3-bromo-fenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo.

30 Otra realización en particular de la presente invención comprende compuestos según la fórmula (I) donde

R<sup>1</sup> indica -CH<sub>2</sub>-R<sup>3</sup>;

R<sup>2</sup> indica Ar<sup>2</sup>;

R<sup>3</sup> indica Hetar<sup>3</sup>;

35 Ar<sup>2</sup> se selecciona a partir del grupo compuesto por fenilo, 3-metil-fenilo, 4-etil-fenilo, 4-(iso-propil)-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2,5-dimetoxi-fenilo, 4-etoxi-fenilo, 4-(iso-propoxi)-fenilo, 4-(n-butoxi)-fenilo, 4-(N,N-dimetil)amino-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2,5-difluoro-fenilo, 3,5-difluoro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 3-bromo-fenilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo; preferiblemente seleccionado a partir del grupo compuesto por fenilo, 3-metil-fenilo, 4-etil-fenilo, 4-(iso-propil)-fenilo, 4-(iso-propoxi)-fenilo, 4-(n-butoxi)-fenilo, 4-(N,N-dimetil)amino-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2,5-difluoro-fenilo, 3,5-difluoro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 3-bromo-fenilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo; y

Hetar<sup>3</sup> se selecciona a partir del grupo compuesto por piridin-4-ilo, tien-2-ilo, 1-bencil-1H-pirazol-4-ilo, 1-fenil-3-(iso-propil)-1H-pirazol-4-ilo, 2H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-5-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo; preferiblemente es tien-2-ilo (tiofen-2-ilo).

45 Aún otra realización en particular de la presente invención comprende compuestos según la fórmula (I) donde

R<sup>1</sup> indica -CH<sub>2</sub>-R<sup>3</sup>;

R<sup>2</sup> indica Hetar<sup>2</sup>;

R<sup>3</sup> indica Ar<sup>3</sup>;

Hetar<sup>2</sup> se selecciona a partir del grupo compuesto por tien-2-ilo, 3-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-4-ilo, 1-fenil-3-(iso-propil)-1H-pirazol-4-ilo, 1-bencil-3-(iso-propil)-1H-pirazol-4-ilo, 1-bencil-3-(terc-butil)-1H-pirazol-4-ilo; preferiblemente es 1-fenil-3-(iso-propil)-1H-pirazol-4-ilo;

5 Ar<sup>3</sup> se selecciona a partir del grupo compuesto por fenilo, 3-metil-fenilo, 4-etoxi-fenilo, 4-(N,N-dimetil)amino-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 3-bromo-fenilo, 4-bromo-fenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo; preferiblemente se selecciona a partir del grupo compuesto por fenilo, 3-metil-fenilo, 4-etoxi-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 3-bromo-fenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo.

10 Aún otra realización en particular de la presente invención comprende compuestos según la fórmula (I) donde

R<sup>1</sup> indica -CH<sub>2</sub>-R<sup>3</sup>;

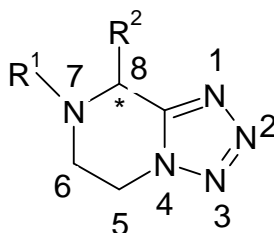
R<sup>2</sup> indica Hetar<sup>2</sup>;

R<sup>3</sup> indica Hetar<sup>3</sup>;

15 Hetar<sup>2</sup> se selecciona a partir del grupo compuesto por tien-2-ilo, 3-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-4-ilo, 1-fenil-3-(iso-propil)-1H-pirazol-4-ilo, 1-bencil-3-(iso-propil)-1H-pirazol-4-ilo, 1-bencil-3-(terc-butil)-1H-pirazol-4-ilo; preferiblemente es 1-fenil-3-(iso-propil)-1H-pirazol-4-ilo;

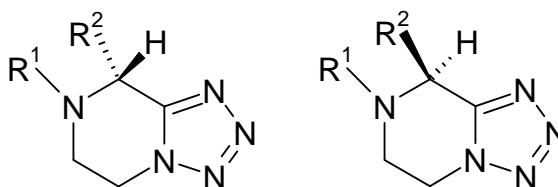
Hetar<sup>3</sup> se selecciona a partir del grupo compuesto por piridin-4-ilo, tien-2-ilo, 1-bencil-1H-pirazol-4-ilo, 1-fenil-3-(iso-propil)-1H-pirazol-4-ilo, 2H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-5-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo; preferiblemente es tien-2-ilo (tiofen-2-ilo).

20 Es de destacar que los compuestos de la presente invención contienen un centro estereogénico en el átomo de carbono de la posición 8 del anillo tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina de fórmula (I); este se ha indicado con un asterisco (\*) en la fórmula (I)\* a continuación:



(I)\*

25 Los compuestos según la fórmula (I) muestran, por tanto, dos configuraciones diferentes en este centro estereogénico, es decir, la configuración (R) y la configuración (S). Por tanto, los compuestos de la presente invención pueden estar presentes como una mezcla racémica (1:1) de los dos enantiómeros de fórmula (R)-(Ia) y (S)-(Ia).



(R)-(Ia)

(S)-(Ia)

30

Los compuestos de fórmula (I) también pueden estar presentes en una mezcla en la que uno de los enantiómeros (R)-(Ia) o (S)-(Ia) esté presente en exceso con respecto al otro, por ejemplo, 60:40, 70:30, 80:20, 90:10, 95:5 o similares, o incluso en forma enantioméricamente pura. Es de destacar que los compuestos de la presente invención son farmacológicamente activos sobre el receptor ROR $\gamma$  y, por tanto, útiles en la presente invención ya en su forma racémica, es decir, como racematos, uno de los dos enantiómeros de fórmulas (R)-(Ia)

35

y (S)-(Ia) puede ser más activo que su opuesto óptico. En una realización en particular de la presente invención el estereoisómero de fórmula (R)-(Ia) del compuesto de fórmula (Ia) y el estereoisómero de fórmula (S)-(Ia) del compuesto de fórmula (Ia) están presentes en una relación de (R)-(Ia) con respecto a (S)-(Ia) de al menos 90 partes de (R)-(Ia) por no más de 10 partes de (S)-(Ia), preferiblemente de al menos 95 de (R)-(Ia) por no más de 5 de (S)-(Ia), más preferiblemente de al menos 99 de (R)-(Ia) por no más de 1 de (S)-(Ia), incluso más preferiblemente de al menos 99,5 de (R)-(Ia) por no más de 0,5 de (S)-(Ia). En otra realización en particular de la presente invención el estereoisómero de fórmula (S)-(Ia) del compuesto de fórmula (Ia) y el estereoisómero de fórmula (R)-(Ia) del compuesto de fórmula (Ia) están presentes en una relación de (S)-(Ia) con respecto a (R)-(Ia) de al menos 90 partes de (S)-(Ia) por no más de 10 de (R)-(Ia), preferiblemente de al menos 95 de (S)-(Ia) por no más de 5 (R)-(Ia), más preferiblemente de al menos 99 de (S)-(Ia) por no más de 1 de (R)-(Ia), incluso más preferiblemente de al menos 99,5 de (S)-(Ia) por no más de 0,5 de (R)-(Ia).

Pueden obtenerse estereoisómeros enriquecidos o puros de fórmulas (R)-(Ia) y (S)-(Ia) mediante métodos habituales conocidos en la técnica y descritos a continuación en este documento. Un método en particular para su obtención es la cromatografía preparativa en columna, como HPLC o SFC, usando material quiral en columna.

Preferiblemente, los compuestos de la presente invención se seleccionan a partir del grupo compuesto por

- 7-(2,5-Dimetoxi-bencil)-8-(4-isopropoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(2-Fluoro-bencil)-8-(4-isopropoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-Ciclohexilmetil-8-(4-isopropoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 20 7-(2-Fluoro-bencil)-8-(4-metoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(3-Isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-8-(4-metoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(3-Bromo-bencil)-8-(3-bromo-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(3-Bromo-bencil)-8-(2,3-difluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(3-Bromo-fenil)-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 25 8-(3-Bromo-fenil)-7-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(3-Bromo-fenil)-7-ciclohexilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(3-Bromo-fenil)-7-(2,3-difluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(4-Fluoro-fenil)-7-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(2,5-Dimetoxi-fenil)-7-(4-isopropoxi-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 30 8-(2,5-Dimetoxi-fenil)-7-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- {4-[7-(2-Fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenil}-dimetil-amina
- [4-(7-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazin-8-il)-fenil]-dimetil-amina
- {4-[7-(2,5-Difluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenil}-dimetil-amina
- {4-[7-(3-Fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenil}-dimetil-amina
- 35 {4-[7-(3-Isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenil}-dimetil-amina
- [4-(7-Ciclohexilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazin-8-il)-fenil]-dimetil-amina
- {4-[7-(2,3-Difluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenil}-dimetil-amina
- 8-(2-Fluoro-fenil)-7-(4-isopropoxi-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina

- 8-(2-Fluoro-fenil)-7-(4-metoxi-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- {4-[8-(2-Fluoro-fenil)-5,6-dihidro-8H-tetrazolo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil]-fenil}-dimetil-amina
- 7-(2,5-Difluoro-bencil)-8-(2-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(2-Fluoro-fenil)-7-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 5 7-(2,3-Difluoro-bencil)-8-(2-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(3-Isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-8-m-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- [4-(8-Benzo[1,3]dioxol-5-il-5,6-dihidro-8H-tetrazolo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil)-fenil]-dimetil-amina
- 8-Benzo[1,3]dioxol-5-il-7-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- {4-[8-(2,5-Difluoro-fenil)-5,6-dihidro-8H-tetrazolo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil]-fenil}-dimetil-amina
- 10 8-(2,5-Difluoro-fenil)-7-(2-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(2,5-Difluoro-bencil)-8-(2,5-difluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(2,5-Difluoro-fenil)-7-(3-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(2,5-Difluoro-fenil)-7-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(2,3-Difluoro-bencil)-8-(2,5-difluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 15 {4-[8-(3-Fluoro-fenil)-5,6-dihidro-8H-tetrazolo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil]-fenil}-dimetil-amina
- 7-(2,5-Difluoro-bencil)-8-(3-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(3-Fluoro-bencil)-8-(3-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(4-Cloro-bencil)-8-(3-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(3-Fluoro-fenil)-7-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 20 7-(2,3-Difluoro-bencil)-8-(3-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(4-Cloro-fenil)-7-(3-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(4-Etoxi-fenil)-7-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-Ciclohexilmetil-8-(4-etoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(2,3-Difluoro-bencil)-8-(4-etoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 25 7-(4-Bromo-bencil)-8-tiofen-2-il-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-Tiofen-2-il-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(3-Isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-8-tiofen-2-il-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-Ciclohexilmetil-8-tiofen-2-il-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(2,3-Difluoro-bencil)-8-tiofen-2-il-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 30 8-(3-Isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-7-(4-metoxi-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(4-Bromo-bencil)-8-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



- 7-(4-Fluoro-bencil)-8-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(2,5-Dimetoxi-bencil)-8-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- {4-[8-(3-Isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-5,6-dihidro-8H-tetrazolo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil]-fenil}-dimetil-amina
- 7-(2-Fluoro-bencil)-8-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 5 8-(3-Isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-7-(3-metil-bencil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-8-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(2,5-Difluoro-bencil)-8-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(4-Etoxi-bencil)-8-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(3-Isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 10 8-(3-Isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-7-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]-pirazina
- 7-(2,3-Difluoro-bencil)-8-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-Ciclohexil-7-(4-isopropoxi-bencil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(3-Bromo-bencil)-8-ciclohexil-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 15 [4-(8-Ciclohexil-5,6-dihidro-8H-tetrazolo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil)-fenil]-dimetil-amina
- 8-Ciclohexil-7-(4-etoxi-bencil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-Ciclohexil-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-Ciclohexil-7-ciclohexilmetil-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(3-Bromo-bencil)-8-(2,3-difluoro-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 20 8-(2,3-Difluoro-fenil)-7-(2,5-dimetoxi-bencil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- {4-[8-(2,3-Difluoro-fenil)-5,6-dihidro-8H-tetrazolo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil]-fenil}-dimetil-amina
- 8-(2,3-Difluoro-fenil)-7-(2-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(2,5-Difluoro-bencil)-8-(2,3-difluoro-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(2,3-Difluoro-fenil)-7-(3-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 25 8-(2,3-Difluoro-fenil)-7-(4-etoxi-bencil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(2,3-Difluoro-fenil)-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(2,3-Difluoro-fenil)-7-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(2,3-Difluoro-bencil)-8-(2,3-difluoro-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(2,4-Dimetoxi-bencil)-8-(3-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 30 8-(3-Fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- (3-Bromo-fenil)-[8-(3-fluoro-fenil)-5,6-dihidro-8H-tetrazolo[1,5-a]pirazin-7-il]-metanona

- 8-(4-Fluoro-fenil)-7-piridin-3-ilmetil-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(4-Fluoro-fenil)-7-piridin-4-ilmetil-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(4-Fluoro-fenil)-7-(1-metil-1H-pirazol-3-ilmetil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(3-Metil-bencil)-8-piridin-2-il-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 5 7-(3-Metil-bencil)-8-piridin-4-il-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-Bencil-8-(4-isopropoxi-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-Bencil-8-(3-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-Bencil-8-(4-etil-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(4-Fluoro-bencil)-8-(3-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 10 7-(3-Bromo-bencil)-8-m-tolil-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(4-Fluoro-fenil)-7-(3-metil-bencil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-Bencil-8-(3-bromo-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-7-(3-metil-bencil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(3-Bromo-bencil)-8-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 15 8-(4-Cloro-fenil)-7-(3-metil-bencil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(2,3-Difluoro-bencil)-8-(2,5-dimetoxi-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-Bencil-8-(4-butoxi-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(4-Isopropoxi-fenil)-7-(3-metil-bencil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-Bencil-8-m-tolil-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 20 7-Bencil-8-(3,5-difluoro-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-Bencil-8-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(4-Butoxi-fenil)-7-(3-metil-bencil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(3-Bromo-bencil)-8-(4-isopropil-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(3-Metil-bencil)-8-fenil-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 25 8-(4-Cloro-fenil)-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(3-Bromo-bencil)-8-(3,5-difluoro-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(3-Bromo-bencil)-8-(2,5-difluoro-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- {4-[7-(3-Bromo-bencil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenil}-dimetil-amina
- 7-(3-Bromo-bencil)-8-(4-isopropoxi-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 30 7-Bencil-8-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-Bencil-8-(2,5-difluoro-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina

## ES 2 663 498 T3

- 7-Bencil-8-(2,3-difluoro-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-Ciclohexil-8-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(3-Bromo-bencil)-8-(4-etoxi-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(3-Fluoro-fenil)-7-(3-metil-bencil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 5 8-(3-Fluoro-fenil)-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(4-Etoxi-fenil)-7-(3-metil-bencil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(3-Bromo-bencil)-8-(2-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(3-Bromo-bencil)-8-(4-metoxi-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(4-Isopropoxi-fenil)-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 10 7-Bencil-8-(4-metoxi-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(3-Bromo-bencil)-8-fenil-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(3,5-Difluoro-fenil)-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(4-Fluoro-fenil)-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- {4-[7-(4-Fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenil}-dimetil-amina
- 15 7-Bencil-8-fenil-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(2,5-Dimetoxi-fenil)-7-(4-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- Dimetil-{4-[7-(3-metil-bencil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenil}-amina
- 8-(4-Butoxi-fenil)-7-(2-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-8-(4-isopropoxi-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 20 7-(4-Fluoro-bencil)-8-(4-isopropoxi-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-7-(4-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(4-Etoxi-fenil)-7-(4-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-Bencil-8-(2,5-dimetoxi-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(2,4-Difluoro-fenil)-7-(3-metil-bencil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 25 8-(2-Fluoro-fenil)-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(4-Cloro-fenil)-7-(2-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-Fenil-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(2,5-Difluoro-fenil)-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(2,5-Dimetoxi-fenil)-7-(2-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 30 8-(4-Isopropoxi-fenil)-7-(5-metil-furan-2-ilmetil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(3-Cloro-bencil)-8-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina

- 8-(3-Ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-4-il)-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(3-Isopropil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(4-Fluoro-bencil)-8-(4-metoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(3-Metoxi-bencil)-8-(4-metoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 5 7-(4-Cloro-bencil)-8-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- {4-[7-(4-Isopropoxi-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenil}-dimetil-amina
- 7-Bencil-8-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-Bencil-8-(4-etil-fenil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(3-Isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-7-(2H-pirazol-3-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 10 8-(3-Isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-7-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(1-Etil-1H-pirazol-4-ilmetil)-8-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-8-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(3-Isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]-pirazina
- 15 7-(2-Cloro-bencil)-8-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(3-Ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(1-Bencil-3-terc-butil-1H-pirazol-4-il)-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(1-Bencil-1H-pirazol-4-ilmetil)-8-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(1-Bencil-3-isopropil-1H-pirazol-4-il)-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 20 7-(3-Bromo-bencil)-8-(3-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- [4-(7-Bencil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazin-8-il)-fenil]-dimetil-amina
- (R)-7-Bencil-8-(4-etil-fenil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- (S)-7-Bencil-8-(4-etil-fenil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- (R)-8-(3-Isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 25 (S)-8-(3-Isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- (R)-7-(3-Bromo-bencil)-8-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- (S)-7-(3-Bromo-bencil)-8-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- (R)-7-(3-Bromo-bencil)-8-m-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- (S)-7-(3-Bromo-bencil)-8-m-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 30 (S)-7-Bencil-8-(4-etil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- (R)-7-Bencil-8-(4-etil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina

(R)-7-Bencil-8-(4-butoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina

(S)-7-Bencil-8-(4-butoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina

(R)-8-(4-Fluoro-fenil)-7-(3-metil-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina

(S)-8-(4-Fluoro-fenil)-7-(3-metil-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina

5 (S)-7-(4-Fluoro-bencil)-8-(3-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina

(R)-7-(4-Fluoro-bencil)-8-(3-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina,

o solvatos, tautómeros o estereoisómeros de los mismos, así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

10 En el contexto de la presente invención «halógeno» se refiere a átomos de flúor (-F), cloro (-Cl), bromo (-Br) y yodo (-I). Preferiblemente, «halógeno» significa -F, -Cl o -Br.

En el contexto de la presente invención la frase «sistema hidrocarburo aromático con 6 a 10 átomos de carbono» se refiere a restos de hidrocarburos aromáticos con 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono que forman la estructura central del sistema; el término «arilo» se utiliza como sinónimo del término «sistema hidrocarburo aromático». Preferiblemente, el «sistema hidrocarburo aromático» y de forma similar «arilo» es monocíclico y comprende 6 átomos de carbono, es decir, es un resto fenilo, o es bicíclico y comprende 10 átomos de carbono, por ejemplo, es un resto naftilo o azuleno. En el contexto de la presente invención, el sistema hidrocarburo aromático (y de forma similar, el arilo) es más preferiblemente un resto fenilo. El sistema hidrocarburo aromático con 6 a 10 átomos de carbono (y de forma similar, el arilo) puede no estar sustituido o estar sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes, lo que significa que en caso de sustitución con 1 átomo de H sustituyente que está unido a uno de los átomos de carbono del sistema hidrocarburo aromático se sustituye por un sustituyente o radical diferente al hidrógeno mientras que en caso de sustitución con más de un sustituyente 2, 3, 4 o más, preferiblemente 2 o 3, más preferiblemente 2, de los átomos de H unidos a los átomos de carbono del sistema hidrocarburo aromático se sustituyen por los sustituyentes o radicales idénticos o diferentes. A los fines de la presente invención los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir del grupo compuesto por alquilo-C<sub>1-6</sub>, alcoxi-C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo-C<sub>3-7</sub>, -NH<sub>2</sub>, N-(alquil-C<sub>1-6</sub>)amino, N,N-(di-alquil-C<sub>1-6</sub>)amino, halógeno, -O-alquilen-C<sub>1-3</sub>-O- todos ellos según se define en este documento. Se entenderá que en caso de sustitución con «-O-alquilen-C<sub>1-3</sub>-O-» se sustituyen 2 átomos de H por este sustituyente y que uno de los átomos de oxígeno del sustituyente está unido a un primer átomo de carbono del sistema hidrocarburo aromático mientras que el otro oxígeno está unido a un segundo átomo de carbono del mismo; preferiblemente, esos dos átomos de carbono son adyacentes entre sí. Preferiblemente, el «sistema hidrocarburo aromático con 6 a 10 átomos de carbono» (y de forma similar, «arilo») es fenilo que no está sustituido o está sustituido con 1 o 2 de los sustituyentes idénticos o diferentes mencionados anteriormente.

35 En el contexto de la presente invención un «heterociclo» o «heterociclilo» aromático se refiere a un heterociclo mono o bicíclico aromático, de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos con 1, 2 o 3 átomos de N y/o O y/o S, cuyo heterociclo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo compuesto por alquilo-C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo-C<sub>3-7</sub>, (alquil-C<sub>1-6</sub>)<sub>m</sub>-arilo donde m es 0 o 1 o (alquil-C<sub>1-6</sub>)<sub>n</sub>-arilo donde n es 0 o 1.

En general, dicho heterociclo puede estar unido a cualquier compuesto, sustituyente, residuo, resto o radical descrito en este documento a través de cualquiera de sus átomos del anillo.

40 Ejemplos de «heterociclo» aromático adecuado, también denominado «heteroarilo», son furanilo, furazanilo, furilo, imidazolilo, indazolilo, indolinilo, indolizino, indolilo, isobencilfuranilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, tiofenilo, triazinilo, triazolilo, benzodioxinilo, bencimidazolilo, bencisoxazolilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, cinolinilo.

En el contexto de la presente invención «alquilo-C<sub>1-6</sub>» significa un radical hidrocarburo alifático saturado con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y de cadena recta o ramificada.

50 Los ejemplos de «alquilo-C<sub>1-6</sub>» comprenden, pero sin limitaciones, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo, terc-pentilo, 2- o 3-metil-pentilo, n-hexilo, 2-hexilo, isohexilo. El término «alquilo-C<sub>1-4</sub>» comprende radicales alquilo que tienen 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono

y son de cadena recta o ramificada; comprende, pero sin limitaciones, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo. Preferiblemente, «alquilo» significa «alquilo-C<sub>1-4</sub>».

En el contexto de la presente invención el término «alcoxi-C<sub>1-6</sub>» significa un radical -O-alquilo-C<sub>1-6</sub> que está unido a cualquier compuesto, sustituyente, residuo, resto o radical descrito en este documento a través de su átomo de oxígeno donde «alquilo-C<sub>1-6</sub>» es como se definió en este documento.

Los ejemplos de «alcoxi-C<sub>1-6</sub>» comprenden, pero sin limitaciones, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, terc-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi. Son ejemplos preferidos metoxi, etoxi, isopropoxi, n-butoxi.

En el contexto de la presente invención el término «cicloalquilo-C<sub>3-7</sub>» se refiere a grupos hidrocarburo mono o bicíclicos saturados (radicales alicíclicos) con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono. Preferiblemente, el radical cicloalquilo es monocíclico. La unión a cualquier compuesto, sustituyente, residuo, resto o radical descrito en este documento puede efectuarse a través de cualquier átomo del anillo posible del radical cicloalquilo.

Los ejemplos de radicales cicloalquilo-C<sub>3-7</sub> adecuados comprenden, pero sin limitaciones, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclo[2.2.1]hexanilo, biciclo[2.2.2]heptanilo. Ejemplos preferidos de cicloalquilo-C<sub>3-7</sub> son ciclopropilo y ciclohexilo, en particular ciclopropilo.

En el contexto de la presente invención el término «N-(alquil-C<sub>1-6</sub>)amino» se refiere a un grupo amino en el que uno de los átomos de H unidos al átomo de nitrógeno se sustituye por un radical alquilo-C<sub>1-6</sub> que se define como anteriormente en este documento. De forma similar, el término N,N-(di-alquil-C<sub>1-6</sub>)amino se refiere a un grupo amino en el que ambos átomos de H unidos al átomo de N se han sustituido por radiales alquilo-C<sub>1-6</sub>, siendo estos radicales como se define en este documento y siendo diferente o, según lo preferido, el mismo. Se entiende que el grupo N-(alquil-C<sub>1-6</sub>)amino y el grupo N,N-(di-alquil-C<sub>1-6</sub>)amino, respectivamente, se unen a cualquier compuesto, sustituyente, residuo, resto o radical descrito en este documento a través de su átomo de nitrógeno.

A los fines de la presente invención en los términos «(alquil-C<sub>1-6</sub>)<sub>m</sub>-arilo» y «(alquil-C<sub>1-6</sub>)<sub>n</sub>-arilo» «(alquilo-C<sub>1-6</sub>)» y «arilo» tienen el mismo significado según se definió anteriormente o se define a continuación en este documento. Arilo en «(alquil-C<sub>1-6</sub>)<sub>m</sub>-arilo» y «(alquil-C<sub>1-6</sub>)<sub>n</sub>-arilo», respectivamente, es un sistema hidrocarburo aromático mono o bicíclico de 6 a 10 átomos de carbono estando el sistema hidrocarburo aromático no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo compuesto por alquilo-C<sub>1-6</sub>, alcoxi-C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo-C<sub>3-7</sub>, -NH<sub>2</sub>, N-(alquil-C<sub>1-6</sub>)amino, N,N-(di-alquil-C<sub>1-6</sub>)amino, halógeno; más preferiblemente, estando un resto fenilo no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo compuesto por alquilo-C<sub>1-6</sub>, alcoxi-C<sub>1-6</sub> y halógeno. m y n son independientemente entre sí 0 o 1, preferiblemente 0.

En el contexto de la presente invención el término «alquilenos» en el término «-O-alquilen-C<sub>1-3</sub>-O-» se refiere a un resto alifático saturado divalente que comprende 1, 2 o 3 átomos de carbono. Puede ser, por ejemplo, -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O- u -O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-O-. Preferiblemente, es -O-CH<sub>2</sub>-O- u -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-.

En el contexto de la presente invención el término «no sustituido» significa que el radical, grupo o resto correspondiente no tiene sustituyentes distintos al H; el término «sustituido» significa que el radical, grupo o resto correspondiente tiene uno o más sustituyentes. Cuando un radical tiene varios sustituyentes, es decir, al menos dos, y se especifica una selección de diversos sustituyentes, los sustituyentes se seleccionan independientemente entre sí y no es necesario que sean idénticos.

Es bien sabido que los átomos pueden tener masas atómicas o números másicos que difieren de las masas atómicas o números másicos de los átomos que normalmente aparecen en la naturaleza. Entre los ejemplos de isótopos que se encuentran fácilmente en el mercado y que pueden incorporarse a un compuesto de la presente invención mediante métodos bien conocidos se incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo, <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>18</sup>O, <sup>17</sup>O, <sup>31</sup>P, <sup>32</sup>P, <sup>35</sup>S, <sup>18</sup>F y <sup>36</sup>Cl, respectivamente. La incorporación de isótopos más pesados, especialmente deuterio (<sup>2</sup>H), a un compuesto de la invención tiene ventajas terapéuticas debido a la mayor estabilidad metabólica de este compuesto marcado con el isótopo. Una estabilidad metabólica más alta se traduce directamente en un aumento de la semivida *in vivo* o dosis más bajas. Por tanto, estos isótopos se incluyen en la definición de átomos de H, C, N, etc., según se utiliza en los compuestos químicos de esta invención.

También se describen en este documento compuestos en forma de un compuesto profármaco. «Profármacos» y «compuesto profármaco» significan un derivado que se convierte en un compuesto biológicamente activo según la presente invención en condiciones fisiológicas en el organismo vivo, por ejemplo, mediante oxidación, reducción, hidrólisis o similares, cada uno de los cuales se lleva a cabo enzimáticamente, o sin intervención enzimática. Ejemplos de profármacos son compuestos en los que el grupo amino en un compuesto de la presente invención está acilado, alquilado o fosforilado, por ejemplo, eicosanoilamino, alanilamino,

pivaloiloiloximetilamino o en el que el grupo hidroxilo está acilado, alquilado, fosforilado o convertido en borato, por ejemplo, acetiloxi, palmitoiloxi, pivaloiloxi, succiniloxi, fumariloxi, alaniloxi o en el que el grupo carboxilo está esterificado o amidado, o en el que un grupo sulfhidrilo forma un puente disulfuro con una molécula vehículo, por ejemplo, un péptido, que administra el fármaco selectivamente a una diana y/o al citoplasma de una célula.

5 Estos compuestos pueden producirse a partir de compuestos de la presente invención según métodos bien conocidos. Otros ejemplos de profármacos son compuestos, en los que el carboxilato en un compuesto de la presente invención se convierte por ejemplo en un alquilo, arilo, colina, amino, aciloximetiléster, linolenoiléster.

El término «solvatos» significa formas de adición de los compuestos de la presente invención con solventes, preferiblemente solventes farmacéuticamente aceptables, que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de solvente. Algunos compuestos tienen tendencia a atrapar una relación molar fija de moléculas de solvente en estado de sólido cristalino, formando de este modo un solvato. Si el solvente es agua el solvato formado es un hidrato, por ejemplo, un mono o dihidrato. Si el solvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato, por ejemplo, un metanolato o etanolato. Si el solvente es un éter, el solvato formado es un eterato, por ejemplo, eterato de dietilo.

10

Los compuestos de fórmula (I) pueden tener uno o más centros de quiralidad. En consecuencia, pueden aparecer en diversas formas enantioméricas y estar en forma racémica u ópticamente activa. Por tanto, la invención también se refiere a las formas ópticamente activas, enantiómeros, racematos, diastereómeros, colectivamente: «estereoisómeros» para los fines de la presente invención, de estos compuestos. Puesto que la actividad farmacéutica de los racematos o estereoisómeros de los compuestos según la invención puede diferir, sería deseable utilizar un estereoisómero específico, por ejemplo, un enantiómero o diastereómero específico. En estos casos, un compuesto según la presente invención obtenido como racemato (o incluso compuestos intermedios del mismo) puede separarse en los compuestos estereoisoméricos (enantioméricos, diastereoisoméricos) mediante medios químicos o físicos conocidos por el experto en la materia. Otra estrategia que puede aplicarse para obtener uno o más estereoisómeros específicos de un compuesto de la presente invención en una forma enriquecida o pura utiliza procedimientos sintéticos estereoselectivos, por ejemplo, aplicando material de partida en forma estereoisoméricamente enriquecida o pura (por ejemplo, usando el enantiómero (R) o (S) puro o enriquecido de un material de partida portador de un centro quiral) o utilizando reactivos o catalizadores quirales, en particular enzimas.

15

20

25

Así, por ejemplo, los compuestos de la invención que tienen uno o más centros de quiralidad y que aparecen como racematos o mezclas de enantiómeros o diastereómeros pueden fraccionarse o resolverse mediante métodos conocidos *per se* en sus isómeros ópticamente puros o enriquecidos, es decir, enantiómeros o diastereómeros. La separación de los compuestos de la invención puede llevarse a cabo mediante métodos cromatográficos, por ejemplo, separación en columna en fases quirales o no quirales u, opcionalmente, mediante la recristalización a partir de un solvente ópticamente activo, o mediante el uso de un ácido o base ópticamente activo o mediante la derivatización con un reactivo ópticamente activo, como por ejemplo, un alcohol ópticamente activo, y la posterior eliminación del radical.

30

35

En el contexto de la presente invención, el término «tautómero» se refiere a compuestos de la presente invención que pueden existir en formas tautoméricas y muestran tautomerismo; por ejemplo, los compuestos carbonilo pueden presentarse en su forma ceto y/o enol y mostrar tautomerismo cetoenólico. Esos tautómeros pueden presentarse en sus formas individuales, por ejemplo, la forma ceto o la forma enol, o como mezclas de las mismas y se reivindican por separado y juntas como mezclas en cualquier proporción. Se aplica lo mismo para isómeros *cis/trans*, isómeros *E/Z*, confórmers y similares.

40

Los compuestos de la presente invención pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato farmacéuticamente aceptable o un solvato farmacéuticamente aceptable de una sal farmacéuticamente aceptable.

45

El término «sales farmacéuticamente aceptables» se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases o ácidos inorgánicos y bases o ácidos orgánicos. En casos en los que los compuestos de la presente invención contienen uno o más grupos ácidos o básicos, la invención también comprende sus correspondientes sales farmacéuticamente aceptables. Por tanto, los compuestos de la presente invención que contienen grupos ácidos pueden estar presentes en forma de sal, y pueden utilizarse según la invención, por ejemplo, como sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos o como sales de amonio. Ejemplos más precisos de estas sales incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, sales de magnesio o sales con amoniaco o aminas orgánicas, como por ejemplo, etilamina, etanolamina, trietanolamina o aminoácidos. Los compuestos de la presente invención que contienen uno o más grupos básicos, por ejemplo, grupos que pueden estar protonados, pueden presentarse en forma de sal y pueden utilizarse según la invención en forma de sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos. Entre los ejemplos de ácidos adecuados se incluyen cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácidos naftalenosulfónicos, ácido sulfoacético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido benzóico, ácido carbónico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido pivalico, ácido

50

55

60

dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido maléico, ácido málico, ácido embónico, ácido mandélico, ácido sulfamínico, ácido fenilpropiónico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido isonicotínico, ácido cítrico, ácido adípico, ácido taurocólico, ácido glutárico, ácido esteárico, ácido glutámico o ácido aspártico, y otros ácidos conocidos por el experto en la materia. Las sales que se  
 5 forman son, entre otras, clorhidratos, cloruros, bromhidratos, bromuros, yoduros, sulfatos, fosfatos, metanosulfonatos (mesilatos), tosilatos, carbonatos, bicarbonatos, formatos, acetatos, sulfoacetatos, triflato, oxalatos, malonatos, maleatos, succinatos, tartratos, malatos, embonatos, mandelatos, fumaratos, lactatos, citratos, glutaratos, estearatos, aspartatos y glutamatos. La estequiometría de las sales formadas a partir de los compuestos de la invención puede ser, además, un múltiplo entero o no entero de uno.

10 Si los compuestos de la presente invención contienen simultáneamente grupos ácidos y básicos en la molécula, la invención también incluye, además de las formas de sales mencionadas, sales internas o betaínas (iones bipolares). Las correspondientes sales pueden obtenerse mediante métodos habituales que son conocidos por un experto en la materia, por ejemplo, poniendo en contacto estos con un ácido o base orgánico o inorgánico en  
 15 un solvente o dispersante, o mediante intercambio aniónico o intercambio catiónico con otras sales. La presente invención también incluye todas las sales de los compuestos de la presente invención que, debido a su baja compatibilidad fisiológica, no son directamente adecuadas para su uso en productos farmacéuticos pero que pueden usarse, por ejemplo, como productos intermedios para reacciones químicas o para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables.

Por tanto, los siguientes elementos también están de acuerdo con la invención:

20 (a) todos los estereoisómeros o tautómeros de los compuestos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones,

(b) sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos y de los elementos mencionados en (a),

(c) solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos y de los elementos mencionados en (a) y en (b).

25 Debe entenderse que todas las referencias a los compuestos anteriores y posteriores pretenden incluir estos elementos, en particular solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos, o solvatos farmacéuticamente aceptables de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Adicionalmente, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de fórmula (I) donde  $R^1$  y  $R^2$  se definen como anteriormente en este documento, o sus solvatos,  
 30 tautómeros o estereoisómeros de los mismos, así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, como principio activo, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

A los fines de la presente invención, el término «composición farmacéutica» se refiere a una composición o producto que comprende uno o más principios activos, y uno o más principios inertes que constituyen el  
 35 vehículo, así como cualquier producto que sea el resultado, directo o indirecto, de la combinación, formación de complejos o agregación de cualquiera de dos o más de los principios, o de la disociación de uno o más de los principios, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los principios. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición obtenida mezclando al menos un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 Las composiciones farmacéuticas incluyen composiciones adecuadas para administración oral, rectal, tópica, parenteral (incluidas subcutánea, intramuscular e intravenosa), ocular (oftálmica), pulmonar (inhalación nasal o bucal) o nasal, aunque la vía más adecuada en un caso determinado dependerá de la naturaleza y gravedad de las afecciones que se estén tratando y de la naturaleza de los principios activos. Puede presentarse  
 45 convenientemente en forma de dosis unitaria y prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

Una composición farmacéutica de la presente invención puede comprender adicionalmente uno o más compuestos distintos a los principios activos (fármacos), como uno o más compuestos adicionales de la presente invención. En una realización en particular la composición farmacéutica además comprende un  
 50 segundo principio activo o sus solvatos, tautómeros o estereoisómeros así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, donde este segundo principio activo es distinto de un compuesto de fórmula (I) donde  $R^1$  y  $R^2$  se definen como anteriormente en este documento; preferiblemente, este segundo principio activo es un compuesto que es útil en el tratamiento, prevención, supresión y/o mejoría de afecciones médicas o patologías para las cuales los compuestos de la presente invención también son útiles y que se enumeran anteriormente o a continuación en otra parte de este  
 55 documento. Esta combinación de dos o más principios activos o fármacos puede ser más segura o eficaz que



5 cada fármaco o principio activo por separado, o la combinación es más segura o eficaz de lo que podría esperarse en función de las propiedades aditivas de los fármacos individuales. Estos fármacos adicionales pueden administrarse mediante una vía y en una cantidad utilizada normalmente de forma simultánea o secuencial con un compuesto de la invención. Cuando un compuesto de la invención se usa de forma  
 10 simultánea con uno o más fármacos o principios activos, se prefiere un producto de combinación que contenga estos fármacos adicionales y el compuesto de la invención (también denominada «combinación de dosis fija»). Sin embargo, la politerapia también incluye tratamientos en los que el compuesto de la presente invención y uno o más fármacos adicionales se administran en diferentes pautas solapadas. Se contempla que cuando se usa en combinación con otros principios activos, el compuesto de la presente invención, el otro principio activo o  
 15 ambos, puedan usarse de forma eficaz a dosis más bajas que cuando se usan cada uno por separado. Por consiguiente, entre las composiciones farmacéuticas de la presente invención se incluyen aquellas que contienen uno o más principios activos adicionales además del compuesto de la invención.

Entre los ejemplos de otras sustancias activas (principios, fármacos) que pueden administrarse en combinación con un compuesto de la invención y administrarse por separado o en la misma composición farmacéutica se  
 15 incluyen, aunque no exclusivamente, las clases de compuestos y compuestos específicos enumerados a continuación: glucocorticoides, metilprednisolona, interferones beta, acetato de glatiramer, inmunoglobulinas, natalizumab, fingolimod, mitoxantrona, azatioprina, ciclofosfamida, dimetil fumarato.

En otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención.

20 En una realización preferida, la composición farmacéutica contiene al menos un compuesto adicional seleccionado a partir del grupo compuesto por excipientes, compuestos auxiliares, adyuvantes, diluyentes, vehículos fisiológicamente aceptables y/o sustancia farmacéuticamente activa adicional distinta a los compuestos de la invención.

Una realización adicional de la presente invención es un proceso para la producción de dichas composiciones farmacéuticas, caracterizado porque uno o más compuestos según la invención y uno o más compuestos  
 25 seleccionados a partir del grupo compuesto por excipientes, compuestos auxiliares, adyuvantes, diluyentes y vehículos sólidos, líquidos o semilíquidos, y principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos según la invención, se convierten en una forma farmacéutica adecuada.

En otro aspecto de la invención se proporciona un set o kit que comprende una cantidad terapéuticamente  
 30 eficaz de al menos un compuesto de la invención y/o al menos una composición farmacéutica como se describe en este documento y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional distinta a los compuestos de la invención. Se prefiere que este set o kit comprenda envases independientes de

35 a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) donde  $R^1$  y  $R^2$  se definen como anteriormente en este documento, o sus solvatos, tautómeros o estereoisómeros del mismo así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y

b) una cantidad eficaz de un principio activo adicional no siendo el principio activo un compuesto de fórmula (I) donde  $R^1$  y  $R^2$  son como se definió anteriormente en este documento.

40 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse por cualquier medio que logre la finalidad pretendida. Por ejemplo, la administración puede ser por vía oral, parenteral, tópica, enteral, intravenosa, intramuscular, inhalada, nasal, intraarticular, intraespinal, transtraqueal, transocular, subcutánea, intraperitoneal, transdérmica o bucal. Alternativamente, o de forma concurrente, la administración puede ser por  
 45 vía oral. La dosis administrada dependerá de la edad, el estado de salud y el peso del receptor, el tipo de tratamiento concurrente, si lo hubiera, la frecuencia de tratamiento y la naturaleza del efecto deseado. Se prefiere la administración parenteral. Es especialmente preferida la administración oral.

Entre las formas de administración idóneas se incluyen, pero sin limitaciones, cápsulas, comprimidos, pellas, grageas, semisólidos, polvos, gránulos, supositorios, pomadas, cremas, lociones, inhaladores, inyecciones, cataplasmas, geles, esparadrapos, colirios, solución, jarabes, aerosoles, suspensión o emulsión, que pueden producirse según métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe a continuación:

50 Comprimidos: mezclar el principio o principios activos y los compuestos auxiliares, comprimir dicha mezcla en los comprimidos (compresión directa) con granulación opcional de parte de la mezcla antes de la compresión.

Cápsulas: mezclar el principio o principios activos y los compuestos auxiliares para obtener un polvo fluido, opcionalmente, granular el polvo, rellenar las cápsulas abiertas con el polvo/granulado y cerrar dichas cápsulas.

Semisólidos (pomadas, geles y cremas): disolver/dispersar el principio o principios activos en un vehículo acuoso o graso; mezclar posteriormente la fase acuosa/grasa con la fase grasa/acuosa complementaria y homogeneizar (solo las cremas).

5 Supositorios (por vía rectal y vaginal): disolver/dispersar el principio o principios activos en el material vehículo capaz de licuarse mediante calor (vía rectal: el material vehículo normalmente es una cera; vía vaginal: el vehículo normalmente es una solución calentada de un agente gelificante), vaciar dicha mezcla dentro de los moldes de supositorio, endurecer por calor y sacar los supositorios de los moldes.

Aerosoles: dispersar/disolver el principio o principios activos en un propulsor, embotellar dicha mezcla en un nebulizador.

10 En general, las vías no químicas para la producción de composiciones farmacéuticas y/o preparaciones farmacéuticas comprenden las etapas de procesamiento en medios mecánicos adecuados conocidos en la materia que transfieren uno o más compuestos de la invención en una forma de dosificación adecuada para su administración a un paciente que necesita dicho tratamiento. Normalmente, la transferencia de uno o más compuestos de la invención a esta forma de dosificación comprende la adición de uno o más compuestos, seleccionados a partir del grupo compuesto por vehículos, excipientes, compuestos auxiliares y principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos de la invención. Entre las etapas idóneas de procesamiento se incluyen, pero sin limitaciones, combinar, moler, mezclar, granular, disolver, dispersar, homogeneizar, vaciar y/o comprimir los respectivos principios activos y no activos. Los medios mecánicos para realizar dichas etapas de procesamiento son conocidos en la técnica a partir, por ejemplo, de Ullmann's  
15 Encyclopaedia of Industrial Chemistry, 5ª Edición. A este respecto, los principios activos son, preferiblemente, al menos un compuesto de la invención y opcionalmente uno o más compuestos adicionales distintos a los compuestos de la invención, que muestran propiedades farmacéuticas valiosas, preferiblemente aquellos principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos de la invención, que se describen en este documento.

25 Especialmente idóneos para el uso oral son los comprimidos, píldoras, comprimidos recubiertos, cápsulas, polvos, gránulos, jarabes, zumos o gotas; idóneos para el uso rectal son los supositorios; idóneos para el uso parenteral son las soluciones, preferiblemente soluciones a base de aceite o acuosas, además de suspensiones, emulsiones o implantes; e idóneos para el uso tópico son las pomadas, cremas o polvos. Los compuestos de la invención también pueden liofilizarse y los liofilizados resultantes pueden utilizarse, por  
30 ejemplo, para la preparación de preparados para inyección. Los preparados indicados pueden estar esterilizados y/o contener agentes auxiliares como lubricantes, conservantes, estabilizantes y/o humectantes, emulsionantes, sales para modificar la presión osmótica, sustancias tamponadoras, colorantes, saborizantes y/o una diversidad de otros principios activos, por ejemplo, una o más vitaminas.

35 Son excipientes idóneos las sustancias orgánicas o inorgánicas, que son adecuadas para la administración enteral (por ejemplo, oral), parenteral o tópica y no reaccionan con los compuestos de la invención, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, glicoles de alquileo, polietilenglicoles, triacetato de glicerol, gelatina, hidratos de carbono, como lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol o almidón (almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz o almidón de patata), preparados de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo, fosfato tricálcico o fosfato cálcico de hidrógeno, estearato de magnesio, talco, gelatina, tragacanto, metilcelulosa,  
40 hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona y/o vaselina.

Si se desea, pueden añadirse agentes desintegrantes, como los almidones mencionados anteriormente y también almidón carboximetilo, polivinilpirrolidona entrecruzada, agar o ácido algínico o una sal del mismo, como alginato sódico. Entre los compuestos auxiliares se incluyen, sin limitaciones, agentes de regulación del flujo y lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico o sales del mismo, como estearato de magnesio o  
45 estearato de calcio y/o polietilenglicol. Se proporcionan núcleos de grageas con recubrimientos adecuados, que, si se desea, sean resistentes a los jugos gástricos. Con este fin, pueden utilizarse soluciones concentradas de sacáridos, que opcionalmente pueden contener goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, lacas en solución y solventes orgánicos adecuados o mezclas de solventes. Para obtener recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o proporcionar una forma farmacéutica que ofrezca la ventaja de una acción prolongada, el comprimido, gragea o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo, este último en forma de envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica, que sirve como resistencia a la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o que se retrase su liberación. Se pueden usar diversos materiales para estas capas o revestimientos entéricos, entre estos materiales se incluyen  
50 varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales como goma laca shellac, alcohol acetílico, soluciones de preparados adecuados de celulosa, como ftalato de acetilcelulosa, acetato de celulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Pueden añadirse soluciones colorantes o pigmentos a los comprimidos o a las grageas recubiertas, por ejemplo, para su identificación o para caracterizar combinaciones de dosis de compuestos activos.

Las sustancias vehículo idóneas son sustancias orgánicas o inorgánicas que son idóneas para la administración enteral (p. ej., oral) o parenteral, o para la aplicación tópica y no reaccionan con los compuestos nuevos, como por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, gelatina, hidratos de carbono, como lactosa o almidón, estearato de magnesio, talco y vaselina. En particular, para administración enteral se  
 5 usan comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, jarabes, suspensiones, gotas o supositorios; para administración parenteral se usan soluciones, preferiblemente soluciones oleosas o acuosas, además de suspensiones, emulsiones o implantes; y para aplicación tópica se usan pomadas, cremas o polvos. Los compuestos de la invención también pueden liofilizarse y los liofilizados obtenidos pueden usarse, por ejemplo, para la producción de preparados para inyección.

10 Entre otros preparados farmacéuticos que pueden usarse por vía oral se incluyen cápsulas duras de gelatina, así como cápsulas blandas selladas de gelatina y un plastificador, como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los compuestos activos en forma de gránulos que pueden mezclarse con cargas como lactosa, aglutinantes como almidones, y/o lubricantes, como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos preferiblemente se disuelven o resuspenden en  
 15 líquidos adecuados, como aceites grasos o parafina líquida. Además, pueden añadirse estabilizantes.

Las formas líquidas en las que las composiciones nuevas de la presente invención pueden incorporarse para su administración oral incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles, como aceite de semillas de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Entre los  
 20 agentes dispersantes o de suspensión idóneos para suspensiones acuosas se incluyen gomas sintéticas y naturales como goma de tragacanto, de acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

Entre las formulaciones adecuadas para la administración parenteral se incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en una forma hidrosoluble, por ejemplo, sales y soluciones alcalinas hidrosolubles. Además,  
 25 pueden administrarse suspensiones de los compuestos activos, como suspensiones oleosas apropiadas para inyección. Entre los solventes o vehículos lipófilos adecuados se incluyen ácidos grasos, por ejemplo, aceite de sésamo, o ésteres sintéticos de ácidos grasos, por ejemplo, oleato de etilo, triglicéridos o polietilenglicol 400 (los compuestos son solubles en PEG-400).

Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumenten la viscosidad de la  
 30 suspensión, como por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, sorbitol y/o dextrano, opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes.

Para su administración mediante inhalación es posible utilizar aerosoles en los cuales el principio activo se disuelve o resuspende en un gas propulsor o en una mezcla de gases propulsores (por ejemplo, CO<sub>2</sub> o clorofluorocarbonos). El principio activo se utiliza de forma ventajosa aquí en forma micronizada, en cuyo caso  
 35 pueden estar presentes uno o más solventes adicionales fisiológicamente aceptables, como por ejemplo, etanol. Pueden administrarse soluciones para inhalación con la ayuda de inhaladores convencionales.

Entre las preparaciones farmacéuticas posibles que pueden usarse por vía rectal se incluyen, por ejemplo, supositorios, que están compuestos de una combinación de uno o más compuestos activos con una base para  
 40 supositorios. Las bases para supositorios idóneas son, por ejemplo, triglicéridos naturales o sintéticos, o hidrocarburos parafínicos. Además, también es posible usar cápsulas rectales de gelatina que están compuestas por una combinación de los compuestos activos con una base. Entre los posibles materiales base se incluyen, por ejemplo, triglicéridos líquidos, polietilenglicoles o hidrocarburos parafínicos.

Para su uso en medicina, los compuestos de la presente invención estarán en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, pueden ser útiles otras sales en la preparación de los compuestos  
 45 de la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales idóneas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención son aquellas descritas anteriormente en este documento e incluyen sales de adición de ácido que pueden, por ejemplo, estar formadas por la mezcla de una solución del compuesto según la invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico,  
 50 ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Adicionalmente, cuando los compuestos de la invención llevan un resto ácido, las sales idóneas farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, p. ej., sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, p. ej., sales de calcio o magnesio, y sales formadas con bases orgánicas idóneas, p. ej., sales de amonio cuaternario.

55 Los preparados farmacéuticos pueden emplearse como medicamentos en medicina humana y veterinaria. Según se usa en este documento, el término «cantidad eficaz» significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que inducirá la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o humano que, de

hecho, el investigador o el médico está buscando. Adicionalmente, el término «cantidad terapéuticamente eficaz» significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, produce una mejora del tratamiento, curación, prevención o mejoría de una enfermedad, trastorno o efecto adverso, o una disminución de la velocidad de progresión de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para potenciar una función fisiológica normal. Dicha cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos de la invención es conocida para el experto en la materia o puede determinarse fácilmente mediante métodos conocidos en la técnica.

Los compuestos de la presente invención y las sustancias activas adicionales opcionales generalmente se administran de manera análoga a los preparados comerciales. Normalmente, las dosis idóneas que son terapéuticamente eficaces están dentro del intervalo de entre 0,0005 mg y 1000 mg, preferiblemente entre 0,005 mg y 500 mg y, especialmente, entre 0,5 mg y 100 mg por unidad de dosis. La dosis diaria está, preferiblemente, entre aproximadamente 0,001 mg/kg y 10 mg/kg de peso corporal.

Los expertos en la materia apreciarán fácilmente que los niveles de dosis pueden variar en función del compuesto específico, la gravedad de los síntomas y la susceptibilidad del sujeto a los efectos adversos. Algunos de los compuestos específicos son más potentes que otros. Los expertos en la materia pueden determinar fácilmente las dosis preferidas de un compuesto dado mediante una diversidad de medios. Un sistema preferido es medir la potencia fisiológica de un compuesto dado.

La dosis específica para el paciente individual, en particular para el paciente humano individual, depende, sin embargo, de una multitud de factores, por ejemplo, de la eficacia de los compuestos específicos empleados, de la edad, peso corporal, estado de salud general, sexo, tipo de dieta, del tiempo y vía de administración, de la tasa de excreción, del tipo de administración y forma farmacéutica que se va a administrar, de la combinación farmacéutica y gravedad del trastorno en particular al que se refiere el tratamiento. La dosis terapéutica eficaz específica para un paciente en concreto puede determinarse fácilmente mediante experimentación de rutina, por ejemplo, por el médico o facultativo que aconseja o proporciona el tratamiento terapéutico.

Los compuestos de la presente invención muestran actividad farmacológica sobre el receptor huérfano relacionado con retinoide  $\gamma$ . Estos inhiben el receptor huérfano relacionado con retinoide  $\gamma 1$  así como el receptor huérfano relacionado con retinoide  $\gamma 2$  y, por tanto, son útiles para el tratamiento, prevención, supresión y/o mejoría de las afecciones médicas o patologías afectadas por la actividad de ROR $\gamma$ . Puesto que ROR $\gamma 1$  y, en particular, ROR $\gamma 2$  son reguladores importantes de varias funciones inmunológicas diversas, los compuestos de la presente invención son especialmente útiles para el tratamiento, prevención, supresión y/o mejoría de enfermedades autoinmunes, como artritis reumatoide, artritis inducida por colágeno (AIC), espondilitis anquilosante, lupus eritematoso sistémico (LES), psoriasis, eccema atópico, enfermedad intestinal inflamatoria (EII), enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple (EM), colitis ulcerosa, asma, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), hepatitis autoinmune. Son en particular útiles para la prevención y especialmente para el tratamiento de la EM. También son útiles para la prevención y/o tratamiento de la obesidad, diabetes de tipo 1 y tipo 2 y resistencia a la insulina.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse según los procedimientos de los siguientes esquemas y ejemplos, usando materiales apropiados, y se ejemplifican adicionalmente mediante los siguientes ejemplos específicos.

Además, mediante la utilización de los procedimientos descritos en el presente documento, junto con los expertos en la técnica, se pueden preparar fácilmente compuestos adicionales de la presente invención reivindicados en este documento. Sin embargo, los compuestos ilustrados en los ejemplos no deben interpretarse como que forman el único género que se considera como la invención. Los ejemplos ilustran adicionalmente detalles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Los expertos en la técnica entenderán fácilmente que pueden utilizarse variaciones conocidas de las condiciones y procesos de los siguientes procedimientos preparativos para preparar estos compuestos.

Los materiales de partida para la preparación de compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante métodos como los que se describen en los ejemplos o mediante métodos conocidos *per se*, según se describe en la literatura sobre química orgánica sintética y conocidos por el experto, o pueden obtenerse en el mercado.

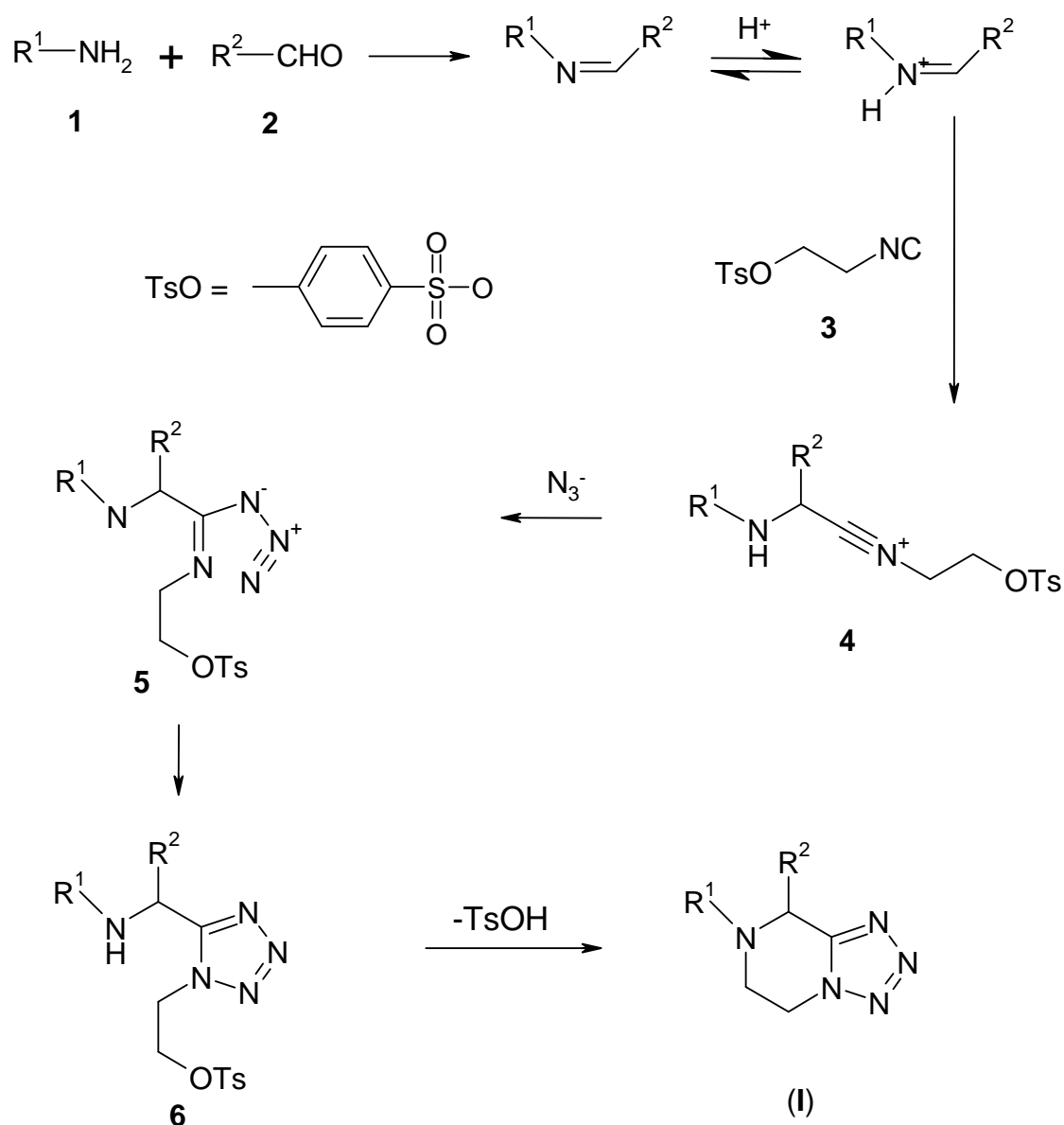
La presente invención también se refiere a un proceso de producción de un compuesto según la fórmula (I), o sus solvatos, tautómeros o estereoisómeros así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, caracterizándose el proceso porque

(a) se mezclan una amina primaria R<sup>1</sup>-NH<sub>2</sub> y un aldehído R<sup>2</sup>-CHO; y

(b) se añaden éster 2-isociano-etílico del ácido toluen-4-sulfónico y una fuente de anión azida ( $N_3^-$ ) a la mezcla resultante del paso (a);

donde  $R^1$  y  $R^2$  se definen como anteriormente y a continuación en este documento; no obstante, con la condición de que la producción de 7-bencil-8-(4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina según este proceso no se reivindique como parte de la invención.

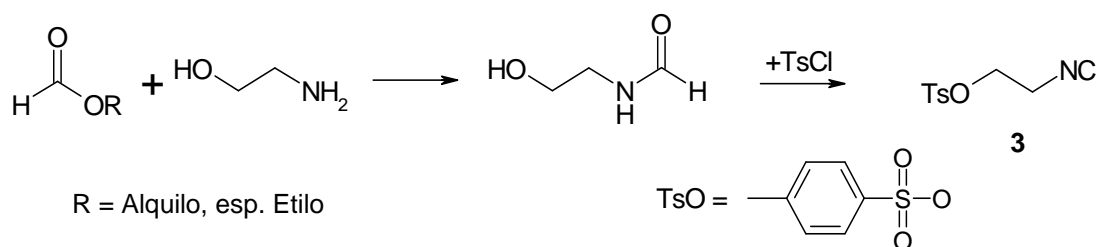
El proceso según la presente invención puede realizarse aplicando condiciones de reacción y procedimientos de desarrollo y usando solventes y reactivos similares a aquellos descritos en M. Umkehrer y col., Tetrahedron Lett. 45 (2004) 6421. El proceso es una síntesis en un solo recipiente y se cree que se lleva a cabo a través de la denominada reacción Ugi de 4 componentes. En el esquema 1 se muestra el presunto mecanismo de reacción del proceso según la invención:



Esquema 1

Preferiblemente, la fuente de anión azida es trimetilsililazida. Adicionalmente, la reacción de cuatro componentes se lleva a cabo preferiblemente en un solvente inerte, como alcohol, por ejemplo, metanol, etanol o 2-propanol o mezclas de los mismos, a temperaturas de reacción que oscilan de  $0\text{ }^\circ\text{C}$  a  $40\text{ }^\circ\text{C}$ , más preferiblemente de  $10\text{ }^\circ\text{C}$  a  $30\text{ }^\circ\text{C}$ , especialmente a temperatura ambiente, en un periodo de reacción de 2 horas a 48 horas, más preferiblemente de 6 horas a 24 horas, especialmente de 12 a 18 horas.

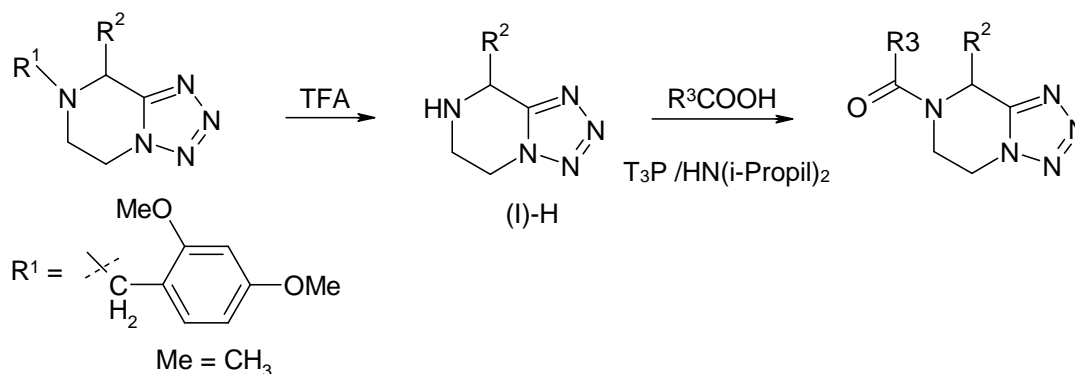
La formación de éster 2-isociano-etílico del ácido toluen-4-sulfónico (**3**) se muestra esquemáticamente en el esquema 2:



Esquema 2

- 5 Alquilformato, preferiblemente formato de etilo, reacciona con 2-aminoetanol para producir N-(2-hidroxi-etil)-formamida, que posteriormente reacciona (tras su aislamiento o directamente) con cloruro de p-toluensulfonilo para obtener éster 2-isociano-etílico de ácido toluen-4-sulfónico (**3**). La formación de formamida se realiza preferiblemente usando el alquil formato como reactivo y solvente a temperaturas de entre 0 °C y temperatura ambiente, la reacción posterior con cloruro de tosilo normalmente se realiza en piridina a una temperatura en el intervalo de -30 °C a 0 °C, preferiblemente a aproximadamente -10 °C durante aproximadamente 2 a 10 horas, preferiblemente aproximadamente 6 horas y produce éster 2-isociano-etílico del ácido toluen-4-sulfónico (**3**) como un cristal sólido.

Los compuestos de fórmula (I) en los que R<sup>1</sup> indica -(C=O)-R<sup>3</sup> también pueden obtenerse a través de la ruta de síntesis mostrada en el esquema 3 a continuación:



15

Esquema 3

- La tetraazolopirazina portadora del sustituyente 2,4-metoxibencilo obtenida mediante la ruta de síntesis mostrada en el esquema 1 anterior en este documento se convierte en la tetraazolopirazina de fórmula (I)-H usando ácido trifluoroacético (TFA); A continuación (I)-H reacciona a su vez con el ácido carboxílico R<sup>3</sup>-COOH donde R<sup>3</sup> es como se define en la fórmula (I) de este documento en una reacción de conjugación mediada por T<sub>3</sub>P.

- Los compuestos de la presente invención obtenidos mediante los métodos de síntesis descritos anterior y posteriormente en este documento se aíslan generalmente como tales, por ejemplo, como la base o ácido libre, según sea el caso, o en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como las descritas anteriormente. Los compuestos de la presente invención y preparados según el método de síntesis descrito y ejemplificado anterior y posteriormente en este documento pueden aislarse a partir de la mezcla de reacción mediante procedimientos de desarrollo tales como concentrar la mezcla de reacción sin procesar, recogerla en un solvente orgánico, lavarla y/o neutralizarla con un reactivo adecuado como hidrogenocarbonato sódico acuoso, carbonato sódico, hidróxido sódico, hidróxido de potasio, cloruro amónico, cloruro de hidrógeno, cloruro sódico, secarla a partir de las fases orgánicas sobre un agente de secado adecuado como sulfato sódico y eliminar los solventes orgánicos mediante evaporación. El producto obtenido de este modo puede además purificarse mediante métodos convencionales como cromatografía líquida en columna, destilación al vacío y/o recristalización a partir de un solvente o mezcla de solventes adecuada; puede también convertirse en una de sus sales farmacéuticamente aceptable como se describe en este documento.

- 35 Sección experimental

Abreviaturas

Alguna de las abreviaturas que pueden aparecer en esta solicitud son como se indica a continuación en la tabla 1:

Tabla 1

<b>Abreviatura</b>	<b>Significado</b>
RMN <sup>1</sup> H	Resonancia magnética nuclear de protón
ACN	Acetonitrilo
ac.	Acuoso
CDCl <sub>3</sub>	Cloroformo deuterado
d	Doblete
dd	Doble doblete
DMSO-d6	Dimetilsulfóxido hexadeuterado
dt	Doble triplete
SBF	Suero bovino fetal
h	Hora
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
J	Constante de acoplamiento
CLEM	Cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas
m	Multiplete
min	Minuto
ml	Mililitro
n.d.	No determinado
HR	Humedad relativa
TA	Temperatura ambiente
tR.	Tiempo de retención
s	Singlete
SFC	Cromatografía líquida supercrítica
t	Triplete
T <sub>3</sub> P	<b>2,4,6-Tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosforinan-2,4,6-trioxido (anhídrido 1-propanofosfónico)</b>
TFA	Ácido trifluoroacético

Abreviatura	Significado
TLC	Cromatografía en capa fina

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse según los procedimientos de los esquemas y ejemplos siguientes, usando materiales apropiados y se ejemplifican adicionalmente mediante los siguientes ejemplos específicos.

- 5 La invención se ilustrará, pero sin limitaciones, en referencia a las realizaciones específicas descritas en los siguientes ejemplos. Siempre que no se indique lo contrario en los esquemas, las variables tienen el mismo significado que el descrito anteriormente.

- 10 Siempre que no se especifique lo contrario, todos los materiales de partida se obtienen a partir de proveedores comerciales y se utilizan sin purificación adicional. Siempre que no se especifique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en °C y todas las reacciones se realizan a TA. Los compuestos se purificaron mediante cromatografía en sílice o HPLC preparativa.

Análisis CLEM:

Método A

Método: A: TFA al 0,1 % en H<sub>2</sub>O, B: TFA al 0,1 % en ACN: Flujo: 2,0 ml/min.

- 15 Columna: XBridge C8 (50 × 4,6 mm; 3,5 μm modo +ve)

Método B

Método: A: NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 10 mM en H<sub>2</sub>O, B: ACN: Flujo: 1 ml/min.

Columna: XBridge C8 (50 × 4,6 mm; 3,5 μm modo +ve)

RMN <sup>1</sup>H:

- 20 Bruker DPX 400 MHz

HPLC:

Método A

Método: A: TFA al 0,1 % en H<sub>2</sub>O, B: TFA al 0,1 % en ACN: Flujo 2,0 ml/min.

Columna: XBridge C8 (50 × 4,6 mm; 3,5 μm).

- 25 Método B

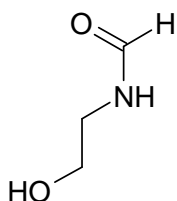
Método: A NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 10 Mm en H<sub>2</sub>O, B: ACN: Flujo 1 ml/min.

Columna: XBridge C8 (50 × 4,6 mm; 3,5 μm modo +ve)

**Preparación de tetrahydro-tetrazol-piridinas de fórmula (I)**

Etapa 1: N-(2-hidroxi-etil)-formamida





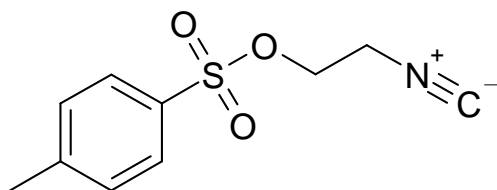
Procedimiento: se añade formato de etilo (150 ml) a 2-aminoetanol (50 g, 820 mmol) a 10 °C y se agita durante 12 h a TA. La mezcla de reacción se concentra y se seca a alto vacío para obtener el producto.

Rendimiento: 65 g, 100 %.

5 Color: aceite marrón.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,99 (s, 1H), 4,72 (sa, 1H), 3,40-3,32 (m, 2H), 3,15-3,08 (m, 2H).

Etapa 2: éster 2-isociano-etílico del ácido toluen-4-sulfónico

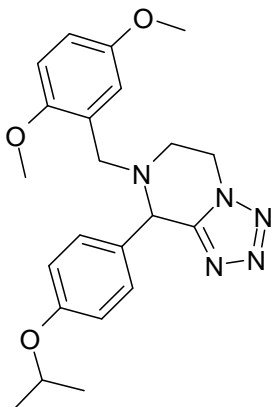


10 Procedimiento: a una solución en agitación de cloruro de p-toluensulfonilo (63 g, 1415 mmol) en piridina anhidro (100 ml) se añade N-(2-hidroxi-etil)-formamida (15 g, 707 mmol) en piridina anhidro (50 ml) y se agita a -10 °C durante 6 h. Tras la finalización de la reacción (controlada mediante TLC), la mezcla de reacción se vierte en hielo picado, se extrae con éter dietílico:hexano (5:1) (5 × 150 ml), se lava con agua (5 × 150 ml), salmuera (1 × 150 ml), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra al vacío. El residuo se disuelve en dietiléter:hexano (5:1, 60 ml) y se enfría a -15 °C, el sólido cristalizado se filtra y se lava con hexano frío para obtener el producto.

15 Rendimiento: 10 g, 27 %.

Color: sólido cristalino marrón.

Compuesto 1:7-(2,5-dimetoxi-bencil)-8-(4-isopropoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



20 Procedimiento: a una solución de 4-isopropoxibenzaldehído (200 mg; 1,22 mmol) en metanol seco (4 ml), se añade 2,5-dimetoxibencilamina (203,7 mg; 361 mmol) y se deja agitando durante 4 h a TA. Se añaden trimetilsililazida (0,1 ml; 0,8 mmol) y éster 2-isociano-etílico del ácido toluen-4-sulfónico (181 mg; 0,8 mmol) y la mezcla de reacción se deja agitando durante 16 h. La finalización de la reacción se controla mediante TLC y CLEM, la mezcla de reacción se concentra y el residuo se recoge en diclorometano (5 ml), se lava con NaHCO<sub>3</sub> ac. saturado (5 ml), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra. El producto sin procesar se purifica mediante  
25 la cromatografía ultrarrápida en columna Isolera para obtener el producto.

Rendimiento: 196 mg; 39 %.

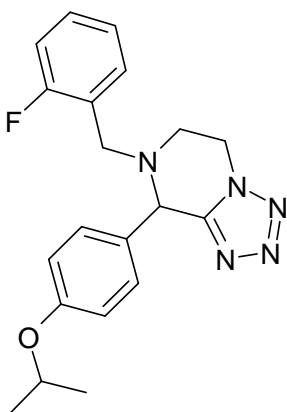
Color: goma amarilla.

CLEM: (método A) 410,2 (M+1), tR. 4,5 min; 99,2 % (máx.); 99,0 % (220 nm).

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,33-7,31 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 2,0; 6,8 Hz, 2H), 6,49-6,44 (m, 2H), 4,91 (s, 1H), 4,58-4,49 (m, 2H), 4,42-4,39 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,76-3,74 (m, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,43-3,37 (m, 1H), 2,89-2,82 (m, 1H), 1,34 (d, J = 6,0 Hz, 6H).

HPLC: (método A), tR. 4,5 min; 99,2 % (máx.); 98,8 % (254 nm).

Compuesto 2: 7-(2-fluoro-bencil)-8-(4-isopropoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



10 Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 anterior utilizando 4-isopropoxibenzaldehído y 2-fluorobencilamina.

Rendimiento: 63 mg; 14 %.

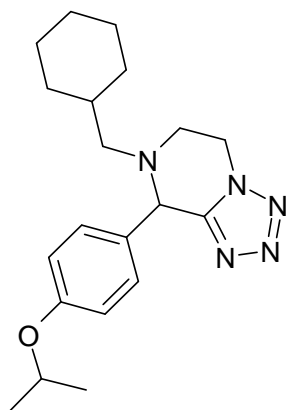
Color: sólido blanquecino.

CLEM: (método A) 368,3 (M+1), tR. 5,2 min; 99,2 % (máx.); 99,0 % (220 nm).

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,44-7,40 (m, 1H), 7,35-7,27 (m, 3H), 7,20-7,13 (m, 2H), 6,91 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,06 (s, 1H), 4,61-4,53 (m, 2H), 4,48-4,42 (m, 1H), 3,69-3,66 (m, 1H), 3,61-3,58 (m, 1H), 3,19-3,14 (m, 1H), 2,95-2,89 (m, 1H), 1,25 (d, J = 6,0 Hz, 6H).

HPLC: (método A), tR. 4,5 min; 99,8 % (máx.); 99,8 % (220 nm).

Compuesto 3: 7-ciclohexilmetil-8-(4-isopropoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



20

## ES 2 663 498 T3

Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 4-isopropoxibenzaldehído y ciclohexilmetilamina.

Rendimiento: 116 mg; 27 %.

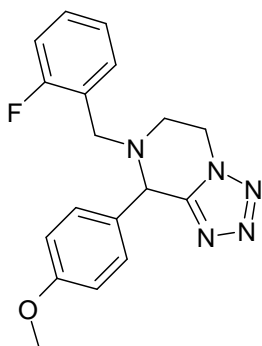
Color: sólido blanquecino.

5 CLEM: (método A) 355,2 (M+1), tR. 5,7 min; 98,4 % (máx.); 97,7 % (220 nm).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,16 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,84 (s, 1H), 4,62-4,53 (m, 2H), 4,49-4,42 (m, 1H), 3,31-3,29 (m, 1H), 2,85-2,78 (m, 1H), 2,21-2,19 (m, 2H), 1,80-1,77 (m, 1H), 1,59-1,53 (m, 5H), 1,25 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,19-1,01 (m, 3H), 0,73-0,70 (m, 1H), 0,54-0,51 (m, 1H).

HPLC: (método A), tR. 5,6 min; 99,5 % (máx.); 99,2 % (220 nm).

10 Compuesto 4:7-(2-fluoro-bencil)-8-(4-metoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 4-metoxibenzaldehído y 2-fluorobencilamina.

Rendimiento: 100 mg; 20 %.

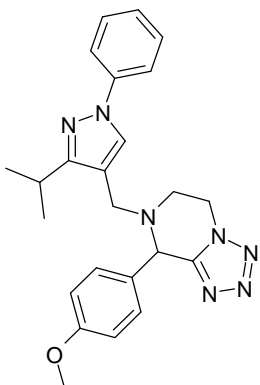
15 Color: sólido blanco.

CLEM: (método A) 340,3 (M+1), tR. 5,2 min; 99,7 % (máx.); 99,7 % (220 nm).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,44-7,40 (m, 1H), 7,35-7,30 (m, 3H), 7,20-7,13 (m, 2H), 6,96-6,92 (m, 2H), 5,07 (s, 1H), 4,58-4,53 (m, 1H), 4,49-4,42 (m, 1H), 3,69-3,65 (m, 1H), 3,61-3,58 (m, 1H), 3,19-3,14 (m, 1H), 2,95-2,88 (m, 1H).

20 HPLC: (método A), tR. 4,6 min; 99,8 % (máx.); 99,8 % (220 nm).

Compuesto 5:7-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-8-(4-metoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]-pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 4-metoxibenzaldehído y (3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-metilamina.

Rendimiento: 34 mg, 5 %.

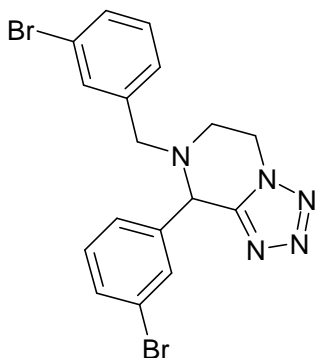
Color: sólido blanquecino.

5 CLEM: (método A) 430,2 (M+1), tR. 5,3 min; 99,6 % (máx.); 99,6 % (254 nm).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,36 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 1,1; 8,6 Hz, 2H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 1,9; 6,8 Hz, 2H), 7,25-7,21 (m, 1H), 6,97-6,94 (m, 2H), 5,05 (s, 1H), 4,59-4,54 (m, 1H), 4,47-4,41 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,60-3,56 (m, 1H), 3,38-3,35 (m, 1H), 3,32-3,25 (m, 1H), 2,91-2,79 (m, 2H), 1,17 (d, J = 6,88 Hz, 3H), 1,1 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

10 HPLC: (método A), tR. 5,3 min; 97,9 % (máx.); 99,3 % (254 nm).

Compuesto 6:7-(3-bromo-bencil)-8-(3-bromo-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 3-bromobenzaldehído y 3-bromobencilamina.

15 Rendimiento: 104 mg; 21 %.

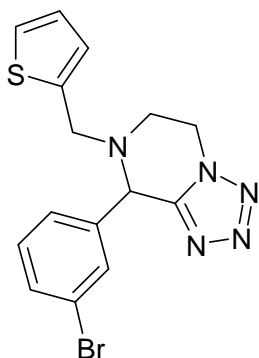
Color: sólido blanco.

CLEM: (método A) 450,0 (M+1), tR. 5,5 min; 97,0 % (máx.); 97,1 % (220 nm).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,67 (s, 1H), 7,58-7,56 (m, 1H), 7,49-7,45 (m, 3H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,33-7,27 (m, 2H), 5,18 (s, 1H), 4,59-4,46 (m, 2H), 3,71-3,67 (m, 1H), 3,55-3,52 (m, 1H), 3,18-3,12 (m, 1H), 2,96-2,89 (m, 1H).

HPLC: (método A), tR. 5,7 min; 94,9 % (máx.); 94,8 % (220 nm).

Compuesto 7:8-(3-bromo-fenil)-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



## ES 2 663 498 T3

Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 3-bromobenzaldehído y tiofen-2-ilmetilamina.

Rendimiento: 91 mg; 22 %.

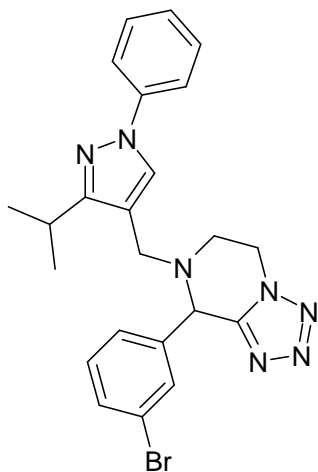
Color: sólido amarillo pálido.

5 CLEM: (método A) 376,0 (M+1), tR. 5,1 min; 96,7 % (máx.); 96,9 % (220 nm).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,66 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,01-6,98 (m, 2H), 5,20 (s, 1H), 4,60-4,56 (m, 1H), 4,50-4,43 (m, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,29-3,21 (m, 1H), 3,03-2,97 (m, 1H).

HPLC: (método A), tR. 4,9 min; 97,4 % (máx.); 96,4 % (254 nm).

10 Compuesto 8:8-(3-bromo-fenil)-7-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]-pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 3-bromobenzaldehído y (3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-metilamina.

15 Rendimiento: 135 mg; 26 %.

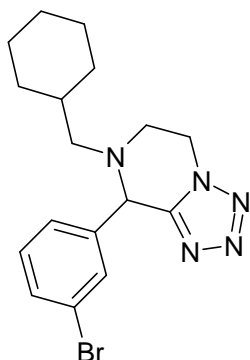
Color: sólido blanquecino.

CLEM: (método A) 478,0 (M+1), tR. 5,8 min; 95,2 % (máx.); 96,1 % (254 nm).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,39 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,59 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,49-7,43 (m, 3H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,23 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,60-4,57 (m, 1H), 4,49-4,42 (m, 1H), 3,58-3,55 (m, 1H), 3,41-3,37 (m, 1H), 3,29-3,27 (m, 1H), 2,92-2,79 (m, 2H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,1 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

HPLC: (método A), tR. 5,8 min; 95,6 % (máx.); 96,3 % (254 nm).

Compuesto 9:8-(3-bromo-fenil)-7-ciclohexilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 3-bromobenzaldehído y ciclohexilmetilamina.

Rendimiento: 33 mg; 8 %.

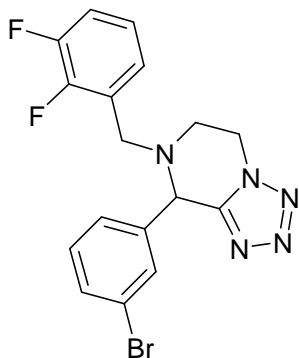
5 Color: sólido blanco.

CLEM: (método A) 376,2 (M+1), tR. 5,9 min; 99,7 % (máx.); 99,6 % (220 nm).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,55-7,53 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 2H), 4,97 (s, 1H), 4,57-4,50 (m, 1H), 4,49-4,47 (m, 1H), 3,39-3,36 (m, 1H), 2,88-2,81 (m, 1H), 2,28-2,15 (m, 2H), 1,84-1,80 (m, 1H), 1,65-1,51 (m, 5H), 1,20-1,05 (m, 3H), 0,74-0,71 (m, 1H), 0,55-0,52 (m, 1H).

10 HPLC: (método A), tR. 6,0 min; 99,3 % (máx.); 99,3 % (220 nm).

Compuesto 10: 8-(3-bromo-fenil)-7-(2,3-difluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 3-bromobenzaldehído y 2,3-difluorobencilamina.

15 Rendimiento: 64 mg; 14 %.

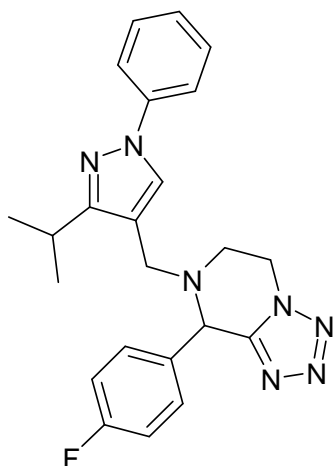
Color: sólido blanco.

CLEM: (método A) 406,0 (M+1), tR. 5,1 min; 97,6 % (máx.); 95,9 % (220 nm).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,65 (s, 1H), 7,56 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,26-7,16 (m, 2H), 5,21 (s, 1H), 4,61-4,56 (m, 1H), 4,52-4,45 (m, 1H), 3,76-3,66 (m, 2H), 3,21-3,18 (m, 1H), 2,99-2,97 (m, 1H).

HPLC: (método A), tR. 5,3 min; 95,5 % (máx.); 95,4 % (220 nm).

Compuesto 11: 8-(4-fluoro-fenil)-7-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 4-fluorobenzaldehído y (3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-metilamina.

Rendimiento: 52 mg; 7 %.

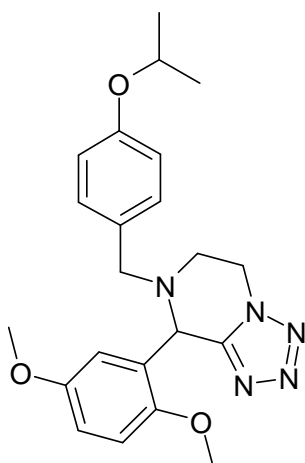
5 Color: sólido blanquecino.

CLEM: (método A) 418,2 (M+1), tR. 5,5 min; 99,7 % (máx.); 99,5 % (254 nm).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,38 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 1,2; 8,7 Hz, 2H), 7,48-7,42 (m, 4H), 7,27-7,21 (m, 3H), 5,14 (s, 1H), 4,60-4,57 (m, 1H), 4,48-4,41 (m, 1H), 3,58-3,55 (m, 1H), 3,41-3,37 (m, 1H), 3,31-3,29 (m, 1H), 2,93-2,87 (m, 1H), 2,84-2,79 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,08 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

10 HPLC: (método A), tR. 5,5 min; 99,5 % (máx.); 99,2 % (254 nm).

Compuesto 12: 8-(2,5-dimetoxi-fenil)-7-(4-isopropoxi-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 2,5-dimetoxibenzaldehído y 4-isopropoxibencilamina.

15 Rendimiento: 95 mg; 19 %.

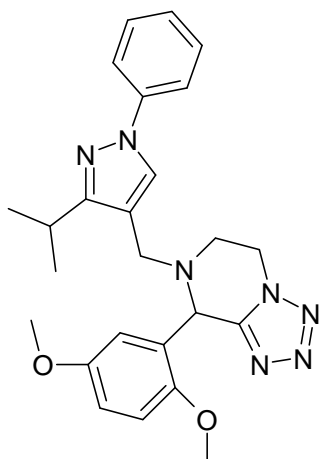
Color: sólido blanco.

CLEM: (método A) 410,3 (M+1), tR. 4,8 min; 98,3 % (máx.); 97,9 % (220 nm).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,93-6,90 (m, 1H), 6,85-6,83 (m, 3H), 5,28 (s, 1H), 4,59-4,50 (m, 2H), 4,43-4,36 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,64-3,61 (m, 1H), 3,38-3,36 (m, 1H), 3,19-3,15 (m, 1H), 2,85-2,81 (m, 1H), 1,23 (d, J = 6,0 Hz, 6H).

HPLC: (método A), t<sub>R</sub>. 5,0 min; 99,0 % (máx.); 98,9 % (220 nm).

- 5 Compuesto 13: 8-(2,5-dimetoxi-fenil)-7-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]-pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 2,5-dimetoxibenzaldehído y (3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-metilamina.

- 10 Rendimiento: 76 mg; 13 %.

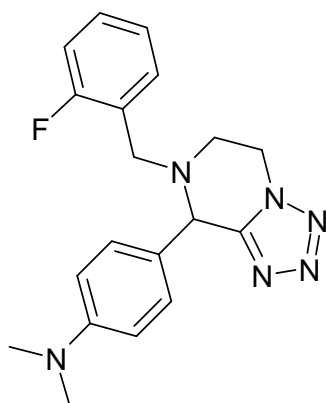
Color: sólido blanquecino.

CLEM: (método A) 460,2 (M+1), t<sub>R</sub>. 5,3 min; 97,9 % (máx.); 99,5 % (254 nm).

- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,34 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 1,1, 8,6 Hz, 2H), 7,44 (dd, J = 2,0; 10,8 Hz, 2H), 7,24-7,21 (m, 1H), 7,03 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 3,1; 9,0 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,57-4,53 (m, 1H), 4,43-4,36 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,60-3,56 (m, 1H), 3,37-3,33 (m, 1H), 3,26-3,15 (m, 1H), 2,88-2,81 (m, 1H), 2,79-2,74 (m, 1H), 1,2 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,0 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

HPLC: (método A), t<sub>R</sub>. 5,3 min; 97,1 % (máx.); 98,5 % (254 nm).

Compuesto 14: {4-[7-(2-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenil}-dimetil-amina



- 20 Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 4-(N,N-dimetilamino)-benzaldehído y 2-fluorobencilamina.



Rendimiento: 92 mg; 21 %.

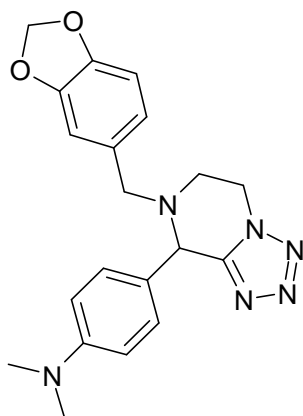
Color: sólido blanco.

CLEM: (método A) 353,2 (M+1), tR. 3,0 min; 98,8 % (máx.); 98,0 % (220 nm).

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,44-7,40 (m, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 4H), 6,70 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,98 (s, 1H), 4,55-4,51 (m, 1H), 4,48-4,43 (m, 1H), 3,70-3,66 (m, 1H), 3,60-3,56 (m, 1H), 3,18-3,13 (m, 1H), 2,92-2,85 (m, 7H).

HPLC: (método A), tR. 3,0 min; 99,0 % (máx.); 97,2 % (254 nm).

Compuesto 15: [4-(7-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazin-8-il)-fenil]-dimetil-amina



10 Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 4-(N,N-dimetilamino)-benzaldehído y benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilamina.

Rendimiento: 35 mg; 7 %.

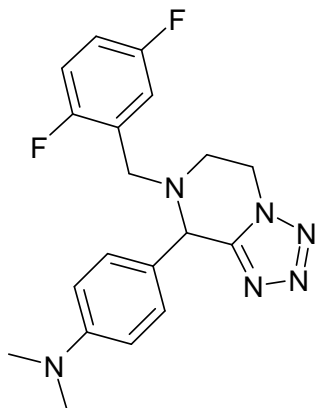
Color: sólido amarillo pálido.

CLEM: (método A) 379,2 (M+1), tR. 2,9 min; 99,2 % (máx.); 99,5 % (220 nm).

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,85-6,83 (m, 2H), 6,75-6,70 (m, 3H), 5,97 (s, 2H), 4,91 (s, 1H), 4,53-4,49 (m, 1H), 4,45-4,41 (m, 1H), 3,62-3,59 (m, 1H), 3,33-3,29 (m, 1H), 3,16-3,12 (m, 1H), 2,89 (s, 6H), 2,84-2,81 (m, 1H).

HPLC: (método A), tR. 2,9 min; 98,6 % (máx.); 98,6 % (220 nm).

Compuesto 16: {4-[7-(2,5-difluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenil}-dimetil-amina



20

Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 4-(N,N-dimetilamino)-benzaldehído y 2,5-difluorobencilamina.

Rendimiento: 40 mg; 9 %.

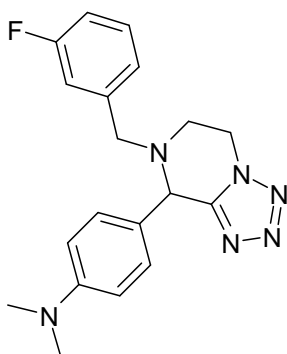
Color: sólido blanco.

5 CLEM: (método A) 371,2 (M+1), tR. 3,1 min; 93,3 % (máx.); 93,3 % (220 nm).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d6): δ 7,28-7,12 (m, 5H), 6,69 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,54-4,51 (m, 2H), 3,71-3,59 (m, 2H), 3,18-3,15 (m, 1H), 2,92-2,88 (m, 7H).

HPLC: (método A), tR. 3,1 min; 96,9 % (máx.); 96,7 % (220 nm).

Compuesto 17: {4-[7-(3-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenil}-dimetil-amina



10

Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 4-(N,N-dimetilamino)-benzaldehído y 3-fluorobencilamina.

Rendimiento: 129 mg; 30 %.

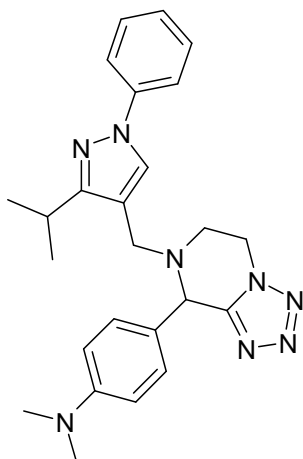
Color: sólido amarillo pálido.

15 CLEM: (método A) 353,3 (M+1), tR. 6,3 min; 99,0 % (máx.); 99,4 % (254 nm).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl3): δ 7,42-7,29 (m, 3H), 7,08-6,97 (m, 4H), 6,95-6,60 (m, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,55-4,51 (m, 1H), 4,47-4,41 (m, 1H), 3,96-3,93 (m, 1H), 3,40-3,32 (m, 2H), 2,93-3,07 (m, 5H), 2,89-2,82 (m, 2H).

HPLC: (método A), tR. 6,3 min; 99,3 % (máx.); 99,4 % (254 nm).

20 Compuesto 18: {4-[7-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenil}-dimetil-amina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 4-(N,N-dimetilamino)-benzaldehído y (3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-metilamina.

Rendimiento: 138 mg; 23 %.

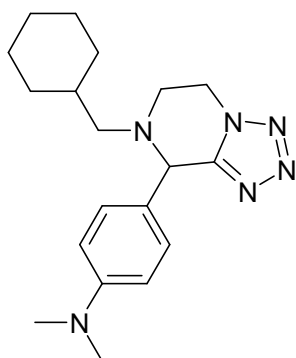
5 Color: sólido amarillo pálido.

CLEM: (método A) 443,2 (M+1), tR. 3,9 min; 97,3 % (máx.); 95,6 % (254 nm).

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,34 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 1,1; 8,7 Hz, 2H), 7,44 (dt, J = 1,9; 6,9 Hz, 2H), 7,22 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,71 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,96 (s, 1H), 4,57-4,52 (m, 1H), 4,46-4,40 (m, 1H), 3,61-3,58 (m, 1H), 3,35-3,45 (m, 1H), 3,28-3,24 (m, 1H), 2,89 (s, 6H), 2,85-2,81 (m, 2H), 1,17 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,1 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

HPLC: (método A), tR. 3,9 min; 97,5 % (máx.); 95,8 % (254 nm).

Compuesto 19: [4-(7-ciclohexilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazin-8-il)-fenil]-dimetil-amina



15 Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 4-(N,N-dimetilamino)-benzaldehído y ciclohexilmetilamina.

Rendimiento: 52,42 mg; 12,6 %.

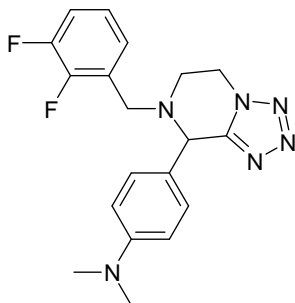
Color: sólido blanquecino

CLEM: (método A) 341,2 (M+1), tR. 3,6 min; 97,56 % (máx.); 97,68 % (220 nm).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,06-7,03 (m, 2H), 6,69-6,65 (m, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,57-4,52 (m, 1H), 4,48-4,42 (m, 1H), 3,29-3,32 (m, 1H), 2,88 (s, 6H), 2,82-2,75 (m, 1H), 2,26-2,15 (m, 2H), 1,82-1,79 (m, 1H), 1,60-1,55 (m, 5H), 1,23-0,99 (m, 3H), 0,75-0,67 (m, 1H), 0,58-0,50 (m, 1H).

HPLC: (método A), tR. 3,65 min; 98,4 % (máx.); 97,9 % (254 nm).

Compuesto 20: {4-[7-(2,3-difluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenil}-dimetil-amina



5 Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 4-(N,N-dimetilamino)-benzaldehído y 2,3-difluorobencilamina.

Rendimiento: 105,73 mg; 23,3 %.

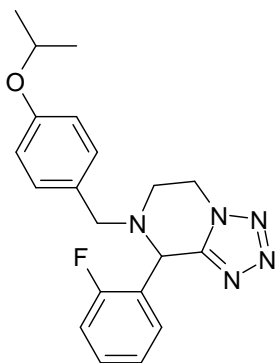
Color: sólido blanco

CLEM: (método A) 371,2 (M+1), tR. 3,14 min; 97,79 % (máx.); 98,02 % (220 nm).

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,36-7,29 (m, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 3H), 6,72-6,68 (m, 2H), 5,00 (s, 1H), 4,57-4,52 (m, 1H), 4,49-4,42 (m, 1H), 3,74-3,70 (m, 1H), 3,65-3,61 (m, 1H), 3,19-3,14 (m, 1H), 2,92-2,91 (m, 1H), 2,89 (s, 6H).

HPLC: (método A), tR. 3,34 min; 96,8 % (máx.); 93,4 % (254 nm).

Compuesto 21: 8-(2-fluoro-fenil)-7-(4-isopropoxi-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



15 Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 2-fluorobenzaldehído y 4-isopropoxibencilamina.

Rendimiento: 187,52 mg; 31,7 %.

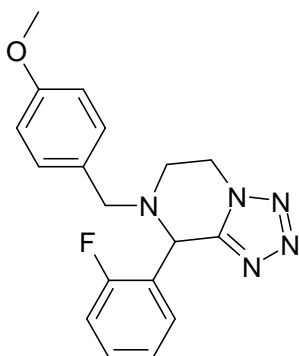
Color: goma amarilla

CLEM: (método A) 368,3 (M+1), tR. 5,18 min; 95,1 % (máx.); 95,3 % (220 nm).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,47-7,41 (m, 2H), 7,30-7,22 (m, 2H), 7,13 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,29 (s, 1H), 4,58-4,52 (m, 2H), 4,41-4,34 (m, 1H), 3,65-3,62 (m, 1H), 3,40-3,37 (m, 1H), 3,20-3,15 (m, 1H), 2,92-2,85 (m, 1H), 1,22 (d, J = 6,0 Hz, 6H).

HPLC: (método A), tR. 5,66 min; 96,9 % (máx.); 96,7 % (220 nm).

Compuesto 22: 8-(2-fluoro-fenil)-7-(4-metoxi-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 2-fluorobenzaldehído y 4-metoxibencilamina.

5 Rendimiento: 121,14 mg; 22,2 %.

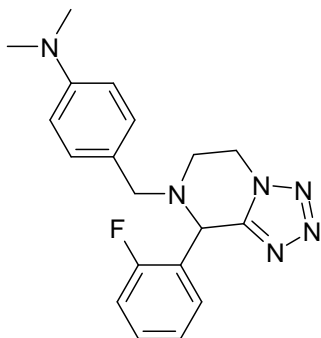
Color: goma amarilla

CLEM: (método A) 340,3 (M+1), tR. 4,56 min; 95,5 % (máx.); 95,1 % (220 nm).

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,47-7,42 (m, 2H), 7,31-7,22 (m, 2H), 7,16 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,30 (s, 1H), 4,58-4,54 (m, 1H), 4,41-4,34 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,66-3,63 (m, 1H), 3,42-3,38 (m, 1H), 3,18-3,13 (m, 1H), 2,92-2,85 (m, 1H).

HPLC: (método A), tR. 4,78 min; 95,6 % (máx.); 95,8 % (220 nm).

Compuesto 23: {4-[8-(2-fluoro-fenil)-5,6-dihidro-8H-tetrazolo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil]-fenil}-dimetil-amina



15 Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 2-fluorobenzaldehído y 4-(N,N-dimetilamino)-bencilamina.

Rendimiento: 20,70 mg; 3,6 %.

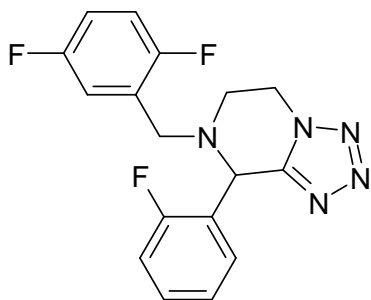
Color: sólido blanquecino

CLEM: (método B) 353,3 (M+1), tR. 6,23 min; 97,6 % (máx.); 99,1 % (254 nm).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,47-7,42 (m, 2H), 7,31-7,22 (m, 2H), 7,04 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,66 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,27 (s, 1H), 4,58-4,54 (m, 1H), 4,39-4,32 (m, 1H), 3,63-3,59 (m, 1H), 3,21-3,17 (m, 1H), 2,85-2,82 (m, 7H), 2,41-2,47 (m, 1H).

HPLC: (método A), tR. 6,22 min; 97,2 % (máx.); 98,9 % (254 nm).

Compuesto 24: 7-(2,5-difluoro-bencil)-8-(2-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 2-fluorobenzaldehído y 2,5-difluorobencilamina.

Rendimiento: 85,35 mg; 15,3 %.

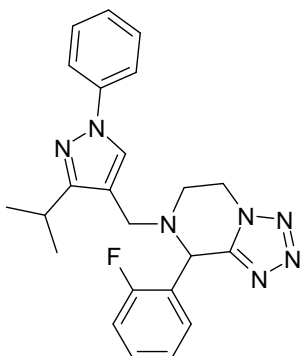
5 Color: sólido blanco

CLEM: (método A) 346,0 (M+1), tR. 4,72 min; 98,08 % (máx.); 97,7 % (254 nm).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,47-7,39 (m, 2H), 7,27-7,11 (m, 5H), 5,39 (s, 1H), 4,62-4,57 (m, 1H), 4,53-4,46 (m, 1H), 3,71-3,63 (m, 2H), 3,26-3,21 (m, 1H), 3,08-3,01 (m, 1H).

HPLC: (método A), tR. 4,89 min; 98,8 % (máx.); 98,4 % (254 nm).

10 Compuesto 25: 8-(2-fluoro-fenil)-7-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]-pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 2-fluorobenzaldehído y (3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-metilamina.

15 Rendimiento: 136,80 mg; 20,3 %.

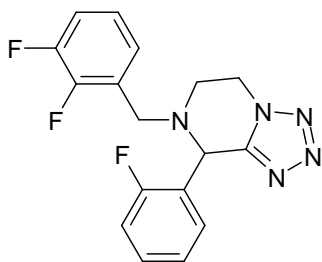
Color: sólido blanco

CLEM: (método A) 418,2 (M+1), tR. 5,43 min; 99,0 % (máx.); 98,2 % (254 nm).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,36 (s, 1H), 7,77-7,74 (m, 2H), 7,49-7,42 (m, 4H), 7,30-7,21 (m, 3H), 5,29 (s, 1H), 4,61-4,57 (m, 1H), 4,43-4,37 (m, 1H), 3,61-3,58 (m, 1H), 3,42-3,37 (m, 2H), 2,95-2,90 (m, 1H), 2,74-2,71 (m, 1H), 1,13 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

HPLC: (método A), tR. 5,50 min; 99,2 % (máx.); 98,0 % (254 nm).

Compuesto 26: 7-(2,3-difluoro-bencil)-8-(2-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 2-fluorobenzaldehído y 2,3-difluorobencilamina.

Rendimiento: 174,75 mg; 31,4 %.

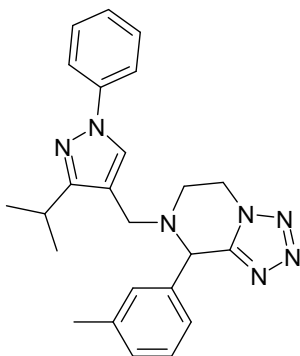
5 Color: sólido blanco

CLEM: (método A) 346,2 (M+1), tR. 4,86 min; 92,8 % (máx.); 91,9 % (254 nm).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,46-7,41 (m, 2H), 7,36-7,14 (m, 5H), 5,38 (s, 1H), 4,62-4,57 (m, 1H), 4,47-4,40 (m, 1H), 3,76-3,67 (m, 2H), 3,24-3,19 (m, 1H), 3,06-3,00 (m, 1H).

HPLC: (método A), tR. 4,93 min; 93,7 % (máx.); 95,2 % (254 nm).

10 Compuesto 27: 7-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-8-m-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 3-metilbenzaldehído y (3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-metilamina.

Rendimiento: 125,20 mg; 18,2 %.

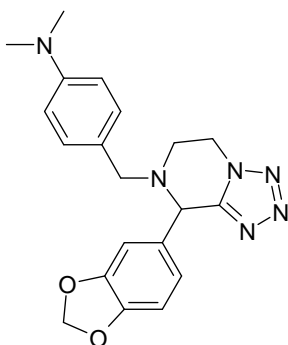
15 Color: sólido blanco

CLEM: (método A) 414,2 (M+1), tR. 5,72 min; 99,4 % (máx.); 99,8 % (254 nm).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,37 (s, 1H), 7,78-7,75 (m, 2H), 7,44 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 4H), 5,03 (s, 1H), 4,60-4,55 (m, 1H), 4,47-4,40 (m, 1H), 3,59-3,55 (m, 1H), 3,37-3,34 (m, 1H), 3,23-3,31 (m, 1H), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,18 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,07 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

20 HPLC: (método A), tR. 5,76 min; 99,8 % (máx.); 99,5 % (254 nm).

Compuesto 28: [4-(8-benzo[1,3]dioxol-5-il-5,6-dihidro-8H-tetrazolo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil)-fenil]-dimetil-amina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando benzo[1,3]dioxolo-5-carbaldehído y 4-(N,N-dimetilamino)-bencilamina.

Rendimiento: 16,63 mg; 3,3 %.

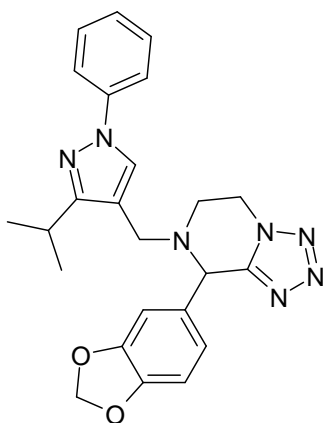
5 Color: sólido blanquecino

CLEM: (método B) 379,3 (M+1), tR. 6,02 min; 99,1 % (máx.); 98,3 % (254 nm).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,08 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,94-6,90 (m, 3H), 6,68 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,03-6,02 (m, 2H), 4,93 (s, 1H), 4,53-4,48 (m, 1H), 4,41-4,35 (m, 1H), 3,64-3,61 (m, 1H), 3,31-3,28 (m, 1H), 3,09-3,21 (m, 1H), 2,85 (s, 6H), 2,81-2,79 (m, 1H).

10 HPLC: (método A), tR. 2,66 min; 99,08 % (máx.); 99,25 % (220 nm).

Compuesto 29: 8-benzo[1,3]dioxol-5-il-7-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo-[1,5-a]pirazina



15 Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando benzo[1,3]dioxolo-5-carbaldehído y (3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-metilamina.

Rendimiento: 181,40 mg; 30,7 %.

Color: sólido blanco

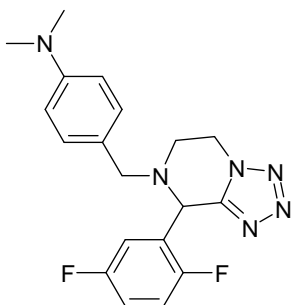
CLEM: (método A) 444,2 (M+1), tR. 5,28 min; 99,3 % (máx.); 99,1 % (254 nm).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,37 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 1,1; 8,6 Hz, 2H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,23 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,95-6,90 (m, 3H), 6,02 (s, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,57-4,53 (m, 1H), 4,46-4,44 (m, 1H), 3,62-3,59 (m, 1H), 3,38-3,34 (m, 1H), 3,29-3,27 (m, 1H), 2,89-2,82 (m, 2H), 1,18 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,10 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

HPLC: (método A), tR. 5,27 min; 99,6 % (máx.); 99,1 % (254 nm).



Compuesto 30: {4-[8-(2,5-difluoro-fenil)-5,6-dihidro-8H-tetrazolo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil]-fenil}-dimetil-amina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 2,5-difluorobenzaldehído y 4-(N,N-dimetilamino)-bencilamina.

5 Rendimiento: 38,41 mg; 7,4 %.

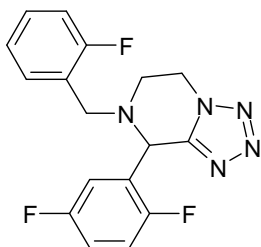
Color: sólido blanco

CLEM: (método A) 371,2 (M+1), tR. 2,71 min; 99,0 % (máx.); 99,2 % (220 nm).

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,38-7,30 (m, 3H), 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,67 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,28 (s, 1H), 4,56-4,53 (m, 1H), 4,40-4,35 (m, 1H), 3,64-3,61 (m, 1H), 3,39-3,36 (m, 1H), 3,21-3,17 (m, 1H), 2,89-2,85 (m, 7H).

HPLC: (método A), tR. 2,78 min; 99,8 % (máx.); 99,7 % (220 nm).

Compuesto 31: 8-(2,5-difluoro-fenil)-7-(2-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



15 Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 2,5-difluorobenzaldehído y 2-fluorobencilamina.

Rendimiento: 37,00 mg; 7,6 %.

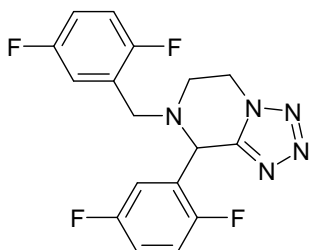
Color: sólido blanco

CLEM: (método A) 346,0 (M+1), tR. 4,74 min; 95,7 % (máx.); 95,4 % (220 nm).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,42-7,26 (m, 5H), 7,20-7,13 (m, 2H), 5,37 (s, 1H), 4,61-4,57 (m, 1H), 4,47-4,41 (m, 1H), 3,74-3,63 (m, 2H), 3,23-3,20 (m, 1H), 3,05-2,99 (m, 1H).

HPLC: (método A), tR. 4,79 min; 95,9 % (máx.); 97,2 % (254 nm).

Compuesto 32: 7-(2,5-difluoro-bencil)-8-(2,5-difluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 2,5-difluorobenzaldehído y 2,5-difluorobencilamina.

Rendimiento: 132,85 mg; 26 %.

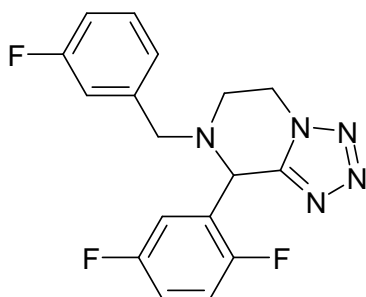
5 Color: sólido blanco

CLEM: (método A) 364 (M+1), tR. 4,84 min; 98,6 % (máx.); 97,7 % (254 nm).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 400 δ 7,39-7,11 (m, 6H), 5,40 (s, 1H), 4,61-4,56 (m, 1H), 4,54-4,47 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,26-3,22 (m, 1H), 3,09-3,02 (m, 1H).

HPLC: (método A), tR. 4,85 min; 99,3 % (máx.); 99,2 % (254 nm).

10 Compuesto 33: 8-(2,5-difluoro-fenil)-7-(3-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 2,5-difluorobenzaldehído y 3-fluorobencilamina.

Rendimiento: 139,63 mg; 28,7 %.

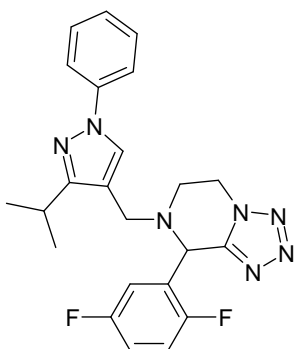
15 Color: sólido blanco

CLEM: (método A) 346,3 (M+1), tR. 5,47 min; 97,2 % (máx.); 98,1 % (220 nm).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,41-7,25 (m, 4H), 7,13-7,05 (m, 3H), 5,38 (s, 1H), 4,59-4,55 (m, 1H), 4,51-4,44 (m, 1H), 3,75-3,71 (m, 1H), 3,61-3,57 (m, 1H), 3,20-3,15 (m, 1H), 3,02-2,95 (m, 1H).

HPLC: (método A), tR. 4,85 min; 95,4 % (máx.); 97,3 % (254 nm).

20 Compuesto 34: 8-(2,5-difluoro-fenil)-7-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 2,5-difluorobenzaldehído y (3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-metilamina.

Rendimiento: 101,40 mg; 16,6 %.

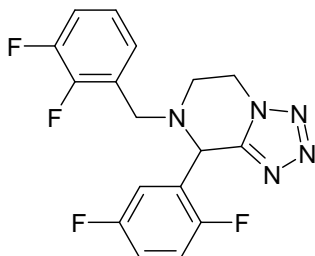
5 Color: sólido blanco

CLEM: (método A) 436,2 (M+1), tR. 5,53 min; 99,3 % (máx.); 99,4 % (254 nm).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,38 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,40-7,28 (m, 3H), 7,23 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,60-4,57 (m, 1H), 4,45-4,38 (m, 1H), 3,62-3,58 (m, 1H), 3,45-3,42 (m, 1H), 3,39-3,32 (m, 1H), 2,97-2,90 (m, 1H), 2,80-2,73 (m, 1H), 1,15 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,04 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

10 HPLC: (método A), tR. 5,57 min; 99,3 % (máx.); 99,1 % (254 nm).

Compuesto 35: 7-(2,3-difluoro-bencil)-8-(2,5-difluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 2,5-difluorobenzaldehído y 2,3-difluorobencilamina.

15 Rendimiento: 67,74 mg; 13,2 %.

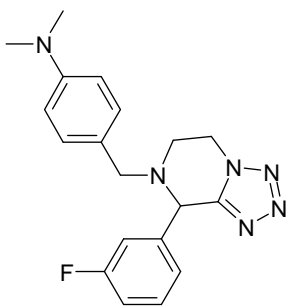
Color: sólido blanco

CLEM: (método A) 364,0 (M+1), tR. 4,85 min; 99,2 % (máx.); 98,5 % (220 nm).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,36-7,25 (m, 4H), 7,23-7,17 (m, 2H), 5,39 (s, 1H), 4,60-4,57 (m, 1H), 4,48-4,42 (m, 1H), 3,79-3,69 (m, 2H), 3,25-3,21 (m, 1H), 3,08-3,01 (m, 1H).

20 HPLC: (método A), tR. 4,85 min; 99,0 % (máx.); 99,8 % (254 nm).

Compuesto 36: {4-[8-(3-fluoro-fenil)-5,6-dihidro-8H-tetrazolo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil]-fenil}-dimetil-amina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 3-fluorobenzaldehído y 4-(N,N-dimetilamino)-bencilamina.

Rendimiento: 56,25 mg; 7,7 %.

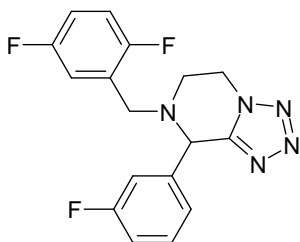
5 Color: sólido blanco

CLEM: (método A) 353,2 (M+1), tR. 2,80 min; 96,9 % (máx.); 96,3 % (220 nm).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,47-7,46 (m, 1H), 7,34-7,26 (m, 2H), 7,22-7,20 (m, 1H), 7,10-7,08 (m, 2H), 6,69-6,67 (m, 2H), 5,09 (s, 1H), 4,56-4,53 (m, 1H), 4,47-4,32 (m, 1H), 3,67-3,55 (m, 1H), 3,19-3,16 (m, 2H), 2,93-2,78 (m, 7H).

10 HPLC: (método A), tR. 2,81 min; 99,5 % (máx.); 99,3 % (220 nm).

Compuesto 37: 7-(2,5-difluoro-bencil)-8-(3-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 3-fluorobenzaldehído y 2,5-difluorobencilamina.

15 Rendimiento: 59,97 mg; 10,8 %.

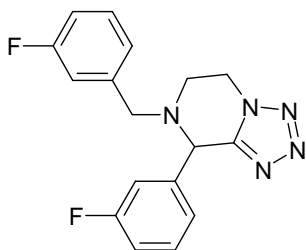
Color: sólido blanco

CLEM: (método A) 346,3 (M+1), tR. 5,47 min; 95,1 % (máx.); 97,6 % (254 nm).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,47-7,41 (m, 1H), 7,33-7,29 (m, 3H), 7,24-7,14 (m, 3H), 5,23 (s, 1H), 4,60-4,51 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,23-3,18 (m, 1H), 3,02-2,95 (m, 1H).

20 HPLC: (método A), tR. 4,85 min; 96,4 % (máx.); 98,8 % (254 nm).

Compuesto 38: 7-(3-fluoro-bencil)-8-(3-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 3-fluorobenzaldehído y 3-fluorobencilamina.

Rendimiento: 130,01 mg; 24,6 %.

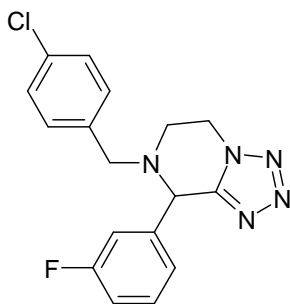
5 Color: sólido blanco

CLEM: (método A) 328,3 (M+1), tR. 4,86 min; 99,3 % (máx.); 99,3 % (220 nm).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,48-7,43 (m, 1H), 7,40-7,31 (m, 3H), 7,22-7,15 (m, 3H), 7,11-7,06 (m, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,58-4,50 (m, 2H), 3,72-3,69 (m, 1H), 3,58-3,55 (m, 1H), 3,18-3,13 (m, 1H), 2,96-2,89 (m, 1H).

HPLC: (método A), tR. 4,84 min; 99,7 % (máx.); 99,8 % (254 nm).

10 Compuesto 39: 7-(4-cloro-bencil)-8-(3-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 3-fluorobenzaldehído y 4-clorobencilamina.

Rendimiento: 89,53 mg; 16,2 %.

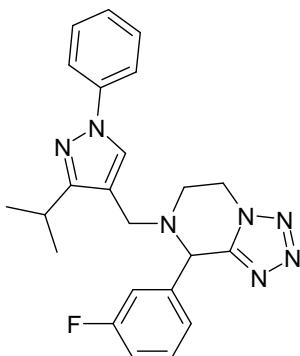
15 Color: goma incolora

CLEM: (método A) 344,0 (M+1), tR. 5,13 min; 99,4 % (máx.); 99,5 % (220 nm).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,48-7,44 (m, 1H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,35-7,30 (m, 4H), 7,23-7,18 (m, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,58-4,53 (m, 1H), 4,49-4,42 (m, 1H), 3,70-3,66 (m, 1H), 3,54-3,51 (m, 1H), 3,15-3,10 (m, 1H), 2,94-2,87 (m, 1H).

20 HPLC: (método A), tR. 5,19 min; 99,3 % (máx.); 99,6 % (220 nm).

Compuesto 40: 8-(3-fluoro-fenil)-7-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 3-fluorobenzaldehído y (3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-metilamina.

Rendimiento: 122,60 mg; 18,2 %.

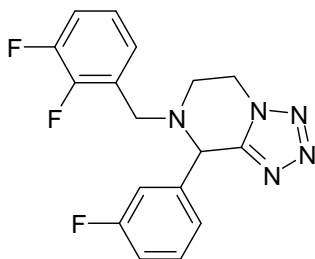
5 Color: sólido blanquecino

CLEM: (método A) 418,2 (M+1), tR. 5,52 min; 96,8 % (máx.); 97,7 % (254 nm).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,40 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 1,1; 8,6 Hz, 2H), 7,49-7,43 (m, 3H), 7,31-7,20 (m, 4H), 5,18 (s, 1H), 4,61-4,56 (m, 1H), 4,49-4,43 (m, 1H), 3,60-3,56 (m, 1H), 3,44-3,40 (m, 1H), 3,33-3,27 (m, 1H), 2,94-2,82 (m, 2H), 1,18 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,09 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

10 HPLC: (método A), tR. 5,53 min; 96,9 % (máx.); 98,1 % (254 nm).

Compuesto 41: 7-(2,3-difluoro-bencil)-8-(3-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 3-fluorobenzaldehído y 2,3-difluorobenzaldehído.

15 Rendimiento: 106,90 mg; 19,2 %.

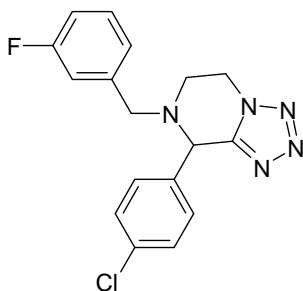
Color: sólido blanquecino

CLEM: (método A) 346,3 (M+1), tR. 4,81 min; 94,7 % (máx.); 97,0 % (254 nm).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,48-7,42 (m, 1H), 7,38-7,24 (m, 4H), 7,22-7,16 (m, 2H), 5,22 (s, 1H), 4,61-4,56 (m, 1H), 4,51-4,45 (m, 1H), 3,75-3,67 (m, 2H), 3,22-3,17 (m, 1H), 3,01-2,94 (m, 1H).

20 HPLC: (método A), tR. 4,89 min; 96,0 % (máx.); 96,7 % (254 nm).

Compuesto 42: 8-(4-cloro-fenil)-7-(3-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 4-clorobenzaldehído y 3-fluorobencilamina.

Rendimiento: 119,21 mg; 24,4 %.

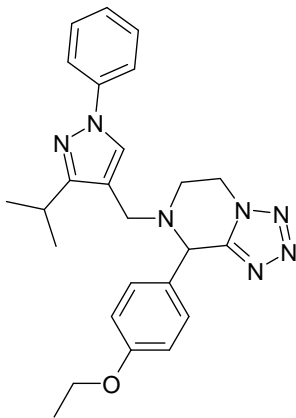
5 Color: goma incolora

CLEM: (método A) 344,2 (M+1), tR. 5,17 min; 97,5 % (máx.); 97,3 % (220 nm).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,48-7,37 (m, 4H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,08-6,99 (m, 3H), 4,95 (s, 1H), 4,59-4,54 (m, 1H), 4,50-4,43 (m, 1H), 3,91 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,44 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,41-3,35 (m, 1H), 2,95-2,88 (m, 1H).

10 HPLC: (método A), tR. 5,17 min; 97,0 % (máx.); 96,7 % (220 nm).

Compuesto 43: 8-(4-etoxi-fenil)-7-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]-pirazina



15 Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 4-etoxibenzaldehído y (3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-metilamina.

Rendimiento: 142,70 mg; 24,2 %.

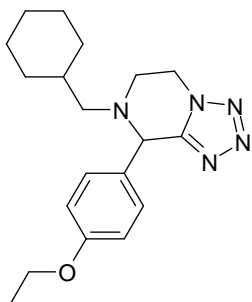
Color: sólido blanquecino

CLEM: (método A) 444,2 (M+1), tR. 5,63 min; 99,2 % (máx.); 98,1 % (254 nm).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,35 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 1,0; 8,6 Hz, 2H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,29-7,21 (m, 3H), 6,94 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,04 (s, 1H), 4,58-4,55 (m, 1H), 4,45-4,43 (m, 1H), 4,05-4,00 (m, 2H), 3,60-3,56 (m, 1H), 3,38-3,34 (m, 1H), 3,31-3,26 (m, 1H), 2,89-2,79 (m, 2H), 1,31 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,1 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

HPLC: (método A), tR. 5,65 min; 98,2 % (máx.); 97,3 % (254 nm).

Compuesto 44: 7-ciclohexilmetil-8-(4-etoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 4-etoxibenzaldehído y ciclohexilmetilamina.

Rendimiento: 37,70 mg; 8,3 %.

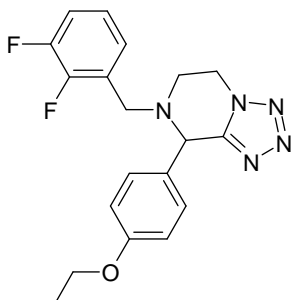
5 Color: sólido amarillo

CLEM: (método A) 342,2 (M+1), tR. 5,42 min; 99,7 % (máx.); 99,5 % (220 nm).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d6): δ 7,18 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,84 (s, 1H), 4,58-4,54 (m, 1H), 4,49-4,44 (m, 1H), 4,03-3,98 (m, 2H), 3,31-3,27 (m, 1H), 2,84-2,78 (m, 1H), 2,20-2,19 (m, 2H), 1,81-1,78 (m, 1H), 1,57-1,53 (m, 5H), 1,31 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,22-1,01 (m, 3H), 0,72-0,69 (m, 1H), 0,52-0,50 (m, 1H).

10 HPLC: (método A), tR. 5,41 min; 99,6 % (máx.); 99,5 % (220 nm).

Compuesto 45: 7-(2,3-difluoro-bencil)-8-(4-etoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 4-etoxibenzaldehído y 2,3-difluorobencilamina.

15 Rendimiento: 67,89 mg; 13,7 %.

Color: goma amarilla

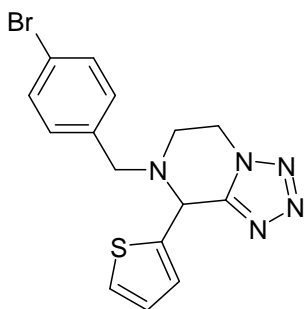
CLEM: (método A) 372,0 (M+1), tR. 5,0 min; 99,4 % (máx.); 99,4 % (220 nm).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,36-7,34 (m, 2H), 7,14-7,08 (m, 3H), 6,95-6,92 (m, 2H), 4,93 (s, 1H), 4,58-4,54 (m, 1H), 4,51-4,48 (m, 1H), 4,07-4,02 (m, 2H), 3,93-3,89 (m, 1H), 3,68-3,65 (m, 1H), 3,42-3,37 (m, 1H), 2,98-2,91 (m, 1H), 1,42 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

HPLC: (método A), tR. 5,07 min; 99,6 % (máx.); 99,6 % (220 nm).

Compuesto 46: 7-(4-bromo-bencil)-8-tiofen-2-il-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina





Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando tiofen-2-carbaldehído y 4-bromobencilamina.

Rendimiento: 104,39 mg; 15,6 %.

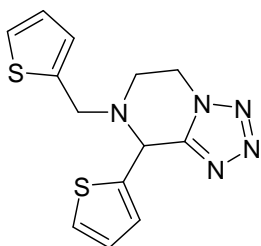
5 Color: sólido marrón

CLEM: (método A) 376,0 (M+1), tR. 5,04 min; 98,1 % (máx.); 99,09 % (220 nm).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,57-7,53 (m, 3H), 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,18-7,17 (m, 1H), 7,05-7,03 (m, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,57-4,51 (m, 1H), 4,45-4,39 (m, 1H), 3,79-3,76 (m, 1H), 3,62-3,59 (m, 1H), 3,18-3,13 (m, 1H), 3,00-2,95 (m, 1H).

10 HPLC: (método A), tR. 5,07 min; 97,9 % (máx.); 97,8 % (220 nm).

Compuesto 47: 8-tiofen-2-il-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando tiofen-2-carbaldehído y tiofen-2-ilmetilamina.

15 Rendimiento: 127,09 mg; 23,5 %.

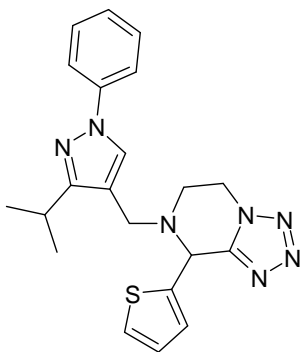
Color: sólido amarillo pálido

CLEM: (método A) 304,2 (M+1), tR. 4,31 min; 97,8 % (máx.); 97,1 % (220 nm).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,57 (dd, J = 1,1; 5,1 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 1,1; 5,1 Hz, 1H), 7,15-7,14 (m, 1H), 7,05-7,03 (m, 2H), 7,00-6,98 (m, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,59-4,53 (m, 1H), 4,46-4,40 (m, 1H), 3,99-3,90 (m, 2H), 3,31-3,26 (m, 1H), 3,09-3,03 (m, 1H).

HPLC: (método A), tR. 4,29 min; 98,7 % (máx.); 97,4 % (254 nm).

Compuesto 48: 7-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-8-tiofen-2-il-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando tiofen-2-carbaldehído y (3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-metilamina.

Rendimiento: 27,70 mg; 3,8 %.

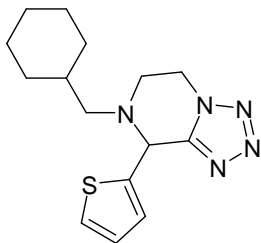
5 Color: sólido marrón

CLEM: (método A) 406,2 (M+1), tR. 5,33 min; 97,8 % (máx.); 99,4 % (254 nm).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,37 (s, 1H), 7,77 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,58-7,57 (m, 1H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,25-7,23 (m, 1H), 7,13-7,12 (m, 1H), 7,05-7,03 (m, 1H), 5,63 (s, 1H), 4,60-4,55 (m, 1H), 4,47-4,43 (m, 1H), 3,73-3,70 (m, 1H), 3,56-3,53 (m, 1H), 3,29-3,24 (m, 1H), 3,08-2,99 (m, 2H), 1,24-1,19 (m, 6H).

10 HPLC: (método A), tR. 5,40 min; 99,6 % (máx.); 99,8 % (254 nm).

Compuesto 49: 7-ciclohexilmetil-8-tiofen-2-il-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando tiofen-2-carbaldehído y ciclohexilmetilamina.

15 Rendimiento: 70,30 mg; 13,0 %.

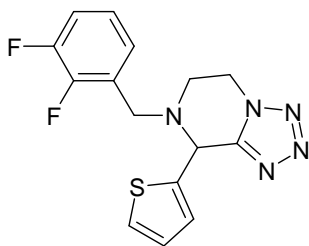
Color: goma amarilla

CLEM: (método A) 304,3 (M+1), tR. 5,22 min; 98,9 % (máx.); 97,5 % (254 nm).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,51 (dd, J = 1,3; 5,1 Hz, 1H), 7,04-6,98 (m, 2H), 5,45 (s, 1H), 4,53-4,51 (m, 1H), 4,46-4,44 (m, 1H), 3,31-3,24 (m, 1H), 3,00-2,94 (m, 1H), 2,35-2,31 (m, 2H), 1,81-1,78 (m, 1H), 1,73-1,69 (m, 1H), 1,65-1,59 (m, 4H), 1,22-1,07 (m, 3H), 0,82-0,71 (m, 2H).

HPLC: (método A), tR. 5,29 min; 99,1 % (máx.); 97,9 % (254 nm).

Compuesto 50: 7-(2,3-difluoro-bencil)-8-tiofen-2-il-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando tiofen-2-carbaldehído y 2,3-difluorobencilamina.

Rendimiento: 50,25 mg; 8,5 %.

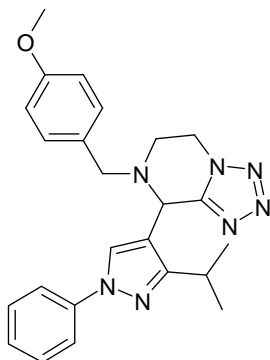
5 Color: goma amarilla

CLEM: (método A) 334,0 (M+1), tR. 4,57 min; 98,0 % (máx.); 97,6 % (220 nm).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,37-7,36 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 2H), 7,16-7,11 (m, 2H), 7,05-7,03 (m, 1H), 5,44 (s, 1H), 4,58-4,53 (m, 1H), 4,50-4,43 (m, 1H), 3,99-3,95 (m, 1H), 3,85-3,82 (m, 1H), 3,47-3,41 (m, 1H), 3,05-2,99 (m, 1H).

10 HPLC: (método A), tR. 4,65 min; 98,1 % (máx.); 95,1 % (254 nm).

Compuesto 51: 8-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-7-(4-metoxi-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído y 4-metoxibencilamina.

15 Rendimiento: 90,58 mg; 22,6 %.

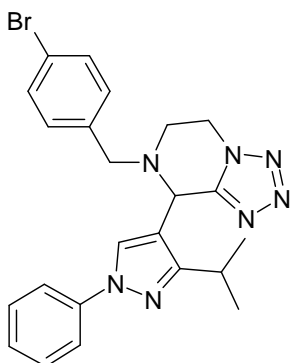
Color: sólido blanquecino

CLEM: (método A) 430,2 (M+1), tR. 5,37 min; 98,2 % (máx.); 98,7 % (254 nm).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,38 (s, 1H), 7,79-7,77 (m, 2H), 7,45 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,27-7,21 (m, 3H), 6,89 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,18 (s, 1H), 4,58-4,53 (m, 1H), 4,39-4,33 (m, 1H), 3,81-3,77 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,44-3,41 (m, 1H), 3,23-3,18 (m, 1H), 2,92-2,84 (m, 2H), 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,07 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

HPLC: (método A), tR. 5,45 min; 98,6 % (máx.); 99,2 % (254 nm).

Compuesto 52: 7-(4-bromo-bencil)-8-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído y 4-bromobencilamina.

Rendimiento: 56,68 mg; 12,7 %.

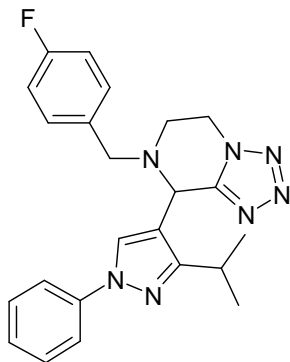
5 Color: sólido amarillo

CLEM: (método A) 478,0 (M+1), tR. 6,07 min; 97,3 % (máx.); 98,5 % (254 nm).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,39 (s, 1H), 7,78-7,76 (m, 2H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,30-7,23 (m, 3H), 5,23 (s, 1H), 4,59-4,53 (m, 1H), 4,43-4,37 (m, 1H), 3,84-3,80 (m, 1H), 3,52-3,49 (m, 1H), 3,22-3,16 (m, 1H), 2,94-2,87 (m, 2H), 1,26-1,22 (m, 3H), 1,07 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

10 HPLC: (método A), tR. 5,98 min; 97,7 % (máx.); 98,6 % (254 nm).

Compuesto 53: 7-(4-fluoro-bencil)-8-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidrotetrazolo[1,5-a]pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído y 4-fluorobencilamina.

15 Rendimiento: 120,11 mg; 30,8 %.

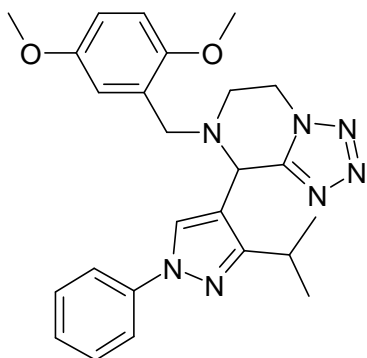
Color: sólido amarillo pálido

CLEM: (método A) 418,2 (M+1), tR. 5,57 min; 99,0 % (máx.); 99,8 % (254 nm).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,75 (s, 1H), 7,65-7,63 (m, 2H), 7,42 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,25-7,24 (m, 2H), 7,05 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 5,07 (s, 1H), 4,56-4,51 (m, 1H), 4,45-4,39 (m, 1H), 4,06-4,03 (m, 1H), 3,42-3,35 (m, 2H), 3,03-2,98 (m, 1H), 2,88-2,81 (m, 1H), 1,41-1,38 (m, 3H), 1,24 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

HPLC: (método A), tR. 5,65 min; 99,4 % (máx.); 99,7 % (254 nm).

Compuesto 54: 7-(2,5-dimetoxi-bencil)-8-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidrotetrazolo[1,5-a]pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído y 2,5-dimetoxi-bencilamina.

Rendimiento: 55,12 mg; 12,9 %.

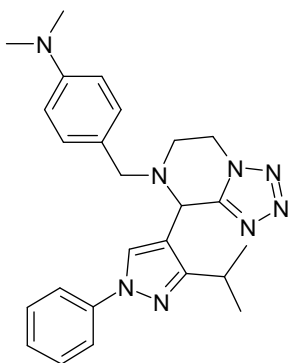
5 Color: sólido blanquecino

CLEM: (método A) 460,2 (M+1), tR. 5,15 min; 97,0 % (máx.); 97,7 % (254 nm).

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,32 (s, 1H), 7,77-7,75 (m, 2H), 7,44 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,24 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,53-6,49 (m, 2H), 5,17 (s, 1H), 4,59-4,55 (m, 1H), 4,41-4,37 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,67-3,64 (m, 1H), 3,52-3,49 (m, 1H), 3,30-3,21 (m, 1H), 2,93-2,49 (m, 2H), 1,2 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,0 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

HPLC: (método A), tR. 5,24 min; 97,0 % (máx.); 97,5 % (254 nm).

Compuesto 55: {4-[8-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-5,6-dihidro-8H-tetrazolo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil]-fenil)-dimetil-amina



15 Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído y 4-(N,N-dimetilamino)-bencilamina.

Rendimiento: 106,35 mg; 25,7 %.

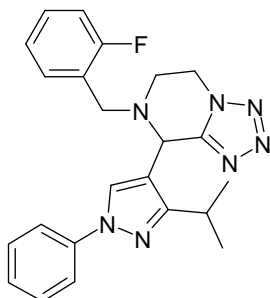
Color: sólido blanquecino

CLEM: (método B) 443,2 (M+1), tR. 7,07 min; 99,0 % (máx.); 98,1 % (254 nm).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,38 (s, 1H), 7,78 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,25 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,15 (s, 1H), 4,57-4,52 (m, 1H), 4,37-4,32 (m, 1H), 3,76-3,73 (m, 1H), 3,37-3,32 (m, 1H), 3,24-3,20 (m, 1H), 2,92-2,84 (m, 8H), 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,06 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

HPLC: (método B), tR. 7,05 min; 98,6 % (máx.); 98,4 % (254 nm).

Compuesto 56: 7-(2-fluoro-bencil)-8-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído y 2-fluorobencilamina.

5 Rendimiento: 108,77 mg; 27,9 %.

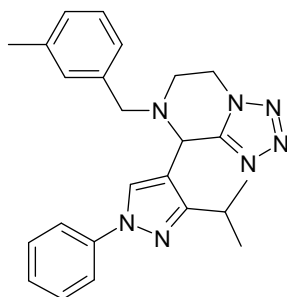
Color: sólido amarillo pálido

CLEM: (método A) 418,2 (M+1), tR. 5,55 min; 95,8 % (máx.); 98,3 % (254 nm).

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,37 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,47-7,42 (m, 3H), 7,37-7,34 (m, 1H), 7,32-7,25 (m, 1H), 7,23-7,15 (m, 2H), 5,23 (s, 1H), 4,62-4,57 (m, 1H), 4,45-4,39 (m, 1H), 3,85-3,82 (m, 1H), 3,67-3,62 (m, 1H), 3,28-3,22 (m, 1H), 3,01-2,95 (m, 1H), 2,89-2,82 (m, 1H), 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,0 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

HPLC: (método A), tR. 5,58 min; 96,2 % (máx.); 98,6 % (254 nm).

Compuesto 57: 8-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-7-(3-metil-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



15 Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído y 3-metilbencilamina.

Rendimiento: 110,19 mg; 28,6 %.

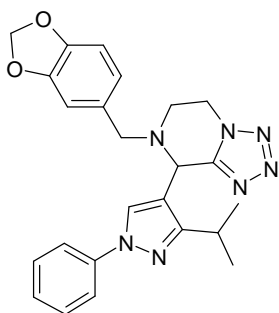
Color: sólido amarillo pálido

CLEM: (método A) 414,3 (M+1), tR. 5,85 min; 96,8 % (máx.); 99,5 % (254 nm).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,39 (s, 1H), 7,77 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,27-7,19 (m, 2H), 7,12-7,06 (m, 3H), 5,19 (s, 1H), 4,58-4,55 (m, 1H), 4,40-4,39 (m, 1H), 3,83-3,80 (m, 1H), 3,47-3,44 (m, 1H), 3,24-3,20 (m, 1H), 2,92-2,89 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,25 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,05 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

HPLC: (método A), tR. 5,87 min; 96,4 % (máx.); 99,5 % (254 nm).

25 Compuesto 58: 7-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-8-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído y benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilamina.

Rendimiento: 154,73 mg; 37,4 %.

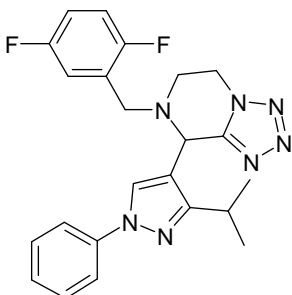
5 Color: sólido blanco

CLEM: (método A) 444,3 (M+1), tR. 5,35 min; 95,3 % (máx.); 98,1 % (254 nm).

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,39 (s, 1H), 7,77 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,25 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,88-6,84 (m, 2H), 6,78-6,76 (m, 1H), 5,98-5,96 (m, 2H), 5,19 (s, 1H), 4,57-4,53 (m, 1H), 4,42-4,37 (m, 1H), 3,77-3,74 (m, 1H), 3,43-3,40 (m, 1H), 3,26-3,14 (m, 1H), 2,94-2,86 (m, 2H), 1,27 (d, J = 6,84 Hz, 3H), 1,1 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

HPLC: (método A), tR. 5,37 min; 97,2 % (máx.); 98,8 % (254 nm).

Compuesto 59: 7-(2,5-difluoro-bencil)-8-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



15 Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído y 2,5-difluorobencilamina.

Rendimiento: 110,00 mg; 27,1 %.

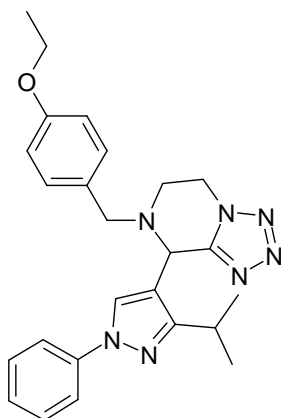
Color: sólido amarillo pálido

CLEM: (método A) 436,3 (M+1), tR. 5,6 min; 96,8 % (máx.); 97,9 % (254 nm).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,39 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,31-7,14 (m, 4H), 5,26 (s, 1H), 5,26-4,58 (m, 1H), 4,51-4,44 (m, 1H), 3,83-3,80 (m, 1H), 3,69-3,64 (m, 1H), 3,26-3,23 (m, 1H), 3,04-2,98 (m, 1H), 2,92-2,85 (m, 1H), 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

HPLC: (método A), tR. 5,63 min; 97,1 % (máx.); 97,7 % (254 nm).

Compuesto 60: 7-(4-etoxi-bencil)-8-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído y 4-etoxi-bencilamina.

Rendimiento: 89,69 mg; 21,7 %.

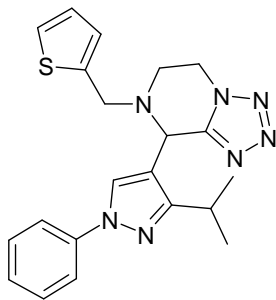
5 Color: sólido amarillo pálido

CLEM: (método A) 444,2 (M+1), tR. 5,67 min; 98,2 % (máx.); 99,7 % (254 nm).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,38 (s, 1H), 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,27-7,20 (m, 3H), 6,87 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,18 (s, 1H), 4,57-4,53 (m, 1H), 4,38-4,34 (m, 1H), 4,01-3,95 (m, 2H), 3,80-3,77 (m, 1H), 3,44-3,40 (m, 1H), 3,23-3,19 (m, 1H), 2,94-2,83 (m, 2H), 1,31-1,25 (m, 6H), 1,07 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

10 HPLC: (método A), tR. 5,74 min; 98,6 % (máx.); 99,8 % (254 nm).

Compuesto 61: 8-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído y tiofen-2-metilamina.

15 Rendimiento: 137,95 mg; 36,5 %.

Color: sólido amarillo pálido

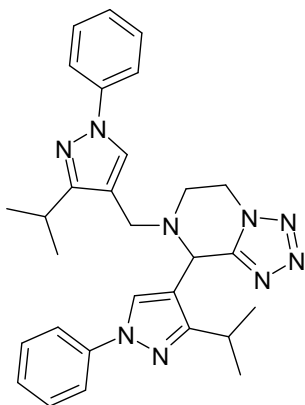
CLEM: (método A) 406,2 (M+1), tR. 5,45 min; 99,4 % (máx.); 99,6 % (254 nm).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,40 (s, 1H), 7,79-7,77 (m, 2H), 7,48-7,44 (m, 3H), 7,26 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,04-7,02 (m, 1H), 6,99-6,97 (m, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,61-4,57 (m, 1H), 4,42-4,37 (m, 1H), 4,01-3,98 (m, 1H), 3,84-3,80 (m, 1H), 3,25-3,32 (m, 1H), 2,99-2,90 (m, 2H), 1,29 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,04 (d, J = 6,8 Hz, 3H)

HPLC: (método A), tR. 5,47 min; 99,1 % (máx.); 99,7 % (254 nm).

Compuesto 62: 8-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-7-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina





Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído y (3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-metilamina.

Rendimiento: 27,60 mg; 5,8 %.

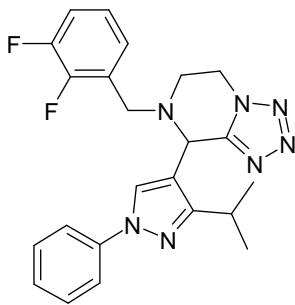
5 Color: sólido blanquecino

CLEM: (método A) 508,2 (M+1), tR. 6,15 min; 99,1 % (máx.); 97,2 % (254 nm).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,36 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,77-7,75 (m, 4H), 7,47-7,43 (m, 4H), 7,24 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 5,25 (s, 1H), 4,62-4,57 (m, 1H), 4,46-4,40 (m, 1H), 3,74-3,70 (m, 1H), 3,47-3,44 (m, 1H), 3,35-3,39 (m, 1H), 3,01-2,87 (m, 3H), 1,23 (d, J = 6,84 Hz, 3H), 1,18 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,09 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

10 HPLC: (método A), tR. 6,21 min; 99,1 % (máx.); 97,3 % (254 nm).

Compuesto 63: 7-(2,3-difluoro-bencil)-8-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]-pirazina



15 Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído y 2,3-difluorobencilamina.

Rendimiento: 87,53 mg; 21,6 %.

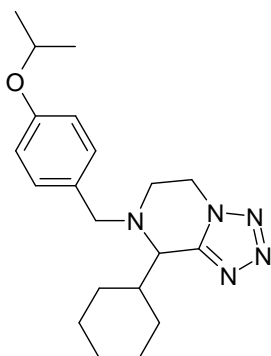
Color: sólido amarillo pálido

CLEM: (método A) 436,2 (M+1), tR. 5,62 min; 97,6 % (máx.); 98,3 % (254 nm).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,37 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,27-7,24 (m, 2H), 7,21-7,16 (m, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,63-4,57 (m, 1H), 4,46-4,40 (m, 1H), 3,90-3,86 (m, 1H), 3,72-3,68 (m, 1H), 3,28-3,23 (m, 1H), 3,04-2,97 (m, 1H), 2,88-2,81 (m, 1H), 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,0 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

HPLC: (método A), tR. 5,64 min; 98,3 % (máx.); 99,2 % (254 nm).

Compuesto 64: 8-ciclohexil-7-(4-isopropoxi-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando ciclohexilcarbaldehído y 4-isopropoxibencilamina.

Rendimiento: 84,20 mg; 13,3 %.

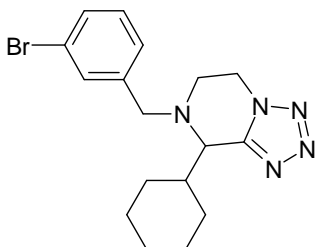
5 Color: sólido blanco

CLEM: (método A) 356,3 (M+1), tR. 5,55 min; 99,8 % (máx.); 99,8 % (220 nm).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,61-4,46 (m, 2H), 4,33-4,28 (m, 1H), 3,71-3,69 (m, 1H), 3,63-3,51 (m, 2H), 3,28-3,23 (m, 1H), 2,99-2,96 (m, 1H), 1,97-1,95 (m, 1H), 1,77-1,71 (m, 2H), 1,71-1,61 (m, 2H), 1,60-1,53 (m, 1H), 1,24 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,15-1,09 (m, 4H), 0,98-0,85 (m, 1H).

10 HPLC: (método A), tR. 5,54 min; 99,3 % (máx.); 99,0 % (220 nm).

Compuesto 65: 7-(3-bromo-bencil)-8-ciclohexil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando ciclohexilcarbaldehído y 3-bromobencilamina.

15 Rendimiento: 220,90 mg; 32,9 %.

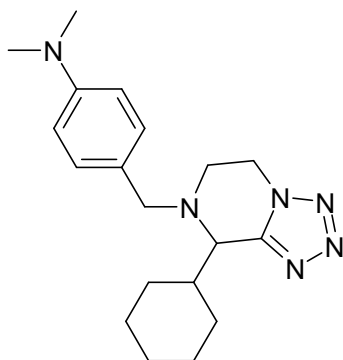
Color: sólido blanco

CLEM: (método A) 376,2 (M+1), tR. 5,72 min; 99,3 % (máx.); 99,3 % (220 nm).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,55 (s, 1H), 7,47 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,36-7,29 (m, 2H), 4,54-4,48 (m, 1H), 4,34-4,31 (m, 1H), 3,73-3,70 (m, 2H), 3,66-3,62 (m, 1H), 3,32-3,24 (m, 1H), 3,01-2,97 (m, 1H), 1,99-1,96 (m, 1H), 1,78-1,58 (m, 5H), 1,20-1,04 (m, 4H), 0,96-0,93 (m, 1H).

HPLC: (método A), tR. 5,71 min; 99,3 % (máx.); 99,2 % (220 nm).

Compuesto 66: [4-(8-ciclohexil-5,6-dihidro-8H-tetrazolo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil)-fenil]-dimetil-amina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando ciclohexilcarbaldehído y 4-(N,N-dimetilamino)-bencilamina.

Rendimiento: 7,04 mg; 7,1 %.

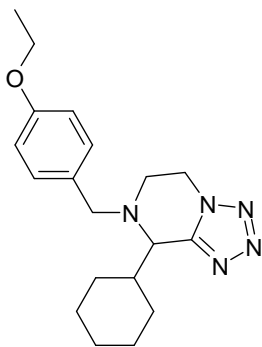
5 Color: sólido blanco

CLEM: (método B) 341,3 (M+1), tR. 6,88 min; 93,6 % (máx.); 95,1 % (254 nm).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d6): δ 7,10 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,55-4,46 (m, 1H), 4,32-4,27 (m, 1H), 3,69-3,67 (m, 1H), 3,58-3,55 (m, 1H), 3,49-3,46 (m, 1H), 3,28-3,23 (m, 1H), 3,00-2,96 (m, 1H), 2,86 (s, 6H), 1,98-1,95 (m, 1H), 1,77-1,57 (m, 5H), 1,27-1,02 (m, 4H), 0,95-0,82 (m, 1H).

10 HPLC: (método A), tR. 3,19 min; 93,1 % (máx.); 93,4 % (220 nm).

Compuesto 67: 8-ciclohexil-7-(4-etoxi-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando ciclohexilcarbaldehído y 4-etoxi-bencilamina.

15 Rendimiento: 78,64 mg; 13,1 %.

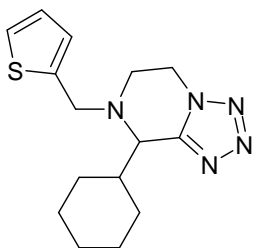
Color: goma blanca

CLEM: (método A) 342,3 (M+1), tR. 5,28 min; 99,4 % (máx.); 99,2 % (220 nm).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d6): δ 7,21 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,49-4,46 (m, 1H), 4,32-4,28 (m, 1H), 4,02-3,97 (m, 2H), 3,70-3,68 (m, 1H), 3,64-3,60 (m, 1H), 3,55-3,51 (m, 1H), 3,21-3,31 (m, 1H), 2,99-2,96 (m, 1H), 1,98-1,95 (m, 1H), 1,77-1,57 (m, 5H), 1,32-1,31 (m, 3H), 1,24-1,02 (m, 4H), 0,98-0,82 (m, 1H).

HPLC: (método A), tR. 5,27 min; 99,3 % (máx.); 99,2 % (220 nm).

Compuesto 68: 8-ciclohexil-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando ciclohexilcarbaldehído y tiofen-2-bencilamina.

Rendimiento: 105,70 mg; 19,6 %.

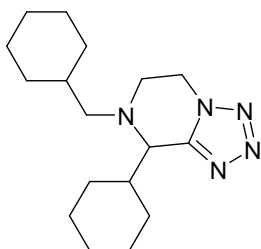
5 Color: sólido blanco

CLEM: (método A) 304,3 (M+1), tR. 5,10 min; 99,1 % (máx.); 99,3 % (220 nm).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,47 (dd, J = 1,4; 4,9 Hz, 1H), 6,98-6,94 (m, 2H), 4,58-4,47 (m, 1H), 4,35-4,30 (m, 1H), 3,99-3,95 (m, 1H), 3,85-3,77 (m, 2H), 3,31-3,26 (m, 1H), 3,10-3,06 (m, 1H), 2,04-1,90 (m, 1H), 1,80-1,64 (m, 4H), 1,62-1,56 (m, 1H), 1,28-1,03 (m, 4H), 0,98-0,82 (m, 1H).

10 HPLC: (método A), tR. 5,10 min; 99,4 % (máx.); 99,1 % (220 nm).

Compuesto 69: 8-ciclohexil-7-ciclohexilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando ciclohexilcarbaldehído y ciclohexilmetilamina.

15 Rendimiento: 181,65 mg; 33,6 %.

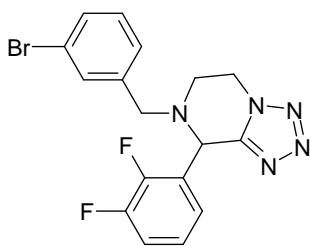
Color: goma blanca

CLEM: (método A) 304,3 (M+1), tR. 5,77 min; 99,8 % (máx.); 99,7 % (220 nm).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4,54-4,37 (m, 1H), 4,29-4,25 (m, 1H), 3,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,31-3,25 (m, 1H), 2,99-2,96 (m, 1H), 2,34-2,29 (m, 1H), 2,18-2,13 (m, 1H), 2,09-1,89 (m, 1H), 1,87-1,53 (m, 10H), 1,52-1,38 (m, 1H), 1,28-1,03 (m, 7H), 1,00-1,91 (m, 1H), 0,72-0,88 (m, 2H).

HPLC: (método A), tR. 5,76 min; 99,2 % (máx.); 99,3 % (220 nm).

Compuesto 70: 7-(3-bromo-bencil)-8-(2,3-difluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 2,3-difluorobenzaldehído y 3-bromo-bencilamina.

Rendimiento: 29,74 mg; 5,2 %.

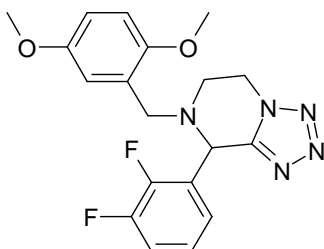
5 Color: sólido blanquecino

CLEM: (método A) 406,0 (M+1), tR. 5,19 min; 95,9 % (máx.); 95,8 % (220 nm).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,50-7,42 (m, 3H), 7,28-7,21 (m, 4H), 5,43 (s, 1H), 4,61-4,56 (m, 1H), 4,49-4,42 (m, 1H), 3,75-3,72 (m, 1H), 3,59-3,56 (m, 1H), 3,21-3,16 (m, 1H), 3,03-2,96 (m, 1H).

HPLC: (método A), tR. 5,26 min; 96,8 % (máx.); 97,0 % (220 nm).

10 Compuesto 71: 8-(2,3-difluoro-fenil)-7-(2,5-dimetoxi-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 2,3-difluorobenzaldehído y 2,5-dimetoxi-bencilamina.

Rendimiento: 219,14 mg; 40,2 %.

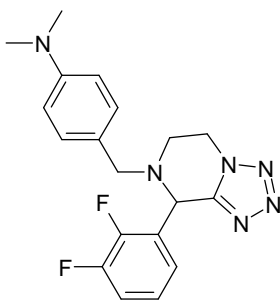
15 Color: sólido amarillo pálido

CLEM: (método A) 388,3 (M+1), tR. 4,70 min; 91,9 % (máx.); 91,6 % (220 nm).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,48-7,42 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 1H), 6,89-6,85 (m, 2H), 6,80-6,77 (m, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,60-4,57 (m, 1H), 4,49-4,42 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,65-3,53 (m, 5H), 3,28-3,24 (m, 1H), 3,01-2,95 (m, 1H).

20 HPLC: (método A), tR. 4,73 min; 91,8 % (máx.); 92,0 % (220 nm).

Compuesto 72: {4-[8-(2,3-difluoro-fenil)-5,6-dihidro-8H-tetrazolo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil]-fenil}-dimetil-amina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 2,3-difluorobenzaldehído y 4-(N,N-dimetilamino)-bencilamina.

Rendimiento: 55,70 mg; 10,7 %.

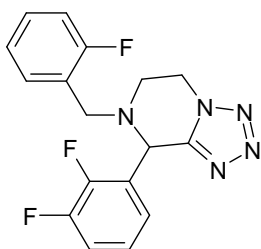
5 Color: sólido blanco

CLEM: (método B) 371,3 (M+1), tR. 6,29 min; 99,7 % (máx.); 99,5 % (254 nm).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,51-7,44 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 7,05 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,67 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,33 (s, 1H), 4,58-4,55 (m, 1H), 4,38-4,34 (m, 1H), 3,65-3,62 (m, 1H), 3,45-3,35 (m, 1H), 3,21-3,18 (m, 1H), 2,90-2,85 (m, 7H).

10 HPLC: (método A), tR: 2,81 min; 98,9 % (máx.); 98,9 % (220 nm).

Compuesto 73: 8-(2,3-difluoro-fenil)-7-(2-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 2,3-difluorobenzaldehído y 2-fluorobencilamina.

15 Rendimiento: 14,20 mg; 2,9 %.

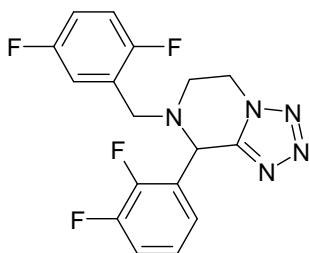
Color: sólido blanquecino

CLEM: (método A) 346,0 (M+1), tR. 6,17 min; 99,1 % (máx.); 94,6 % (220 nm).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,49-7,37 (m, 2H), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 2H), 5,42 (s, 1H), 4,62-4,58 (m, 1H), 4,46-4,40 (m, 1H), 3,74-3,64 (m, 2H), 3,24-3,21 (m, 1H), 3,06-2,99 (m, 1H).

20 HPLC: (método A), tR. 6,20 min; 97,3 % (máx.); 97,0 % (254 nm).

Compuesto 74: 7-(2,5-difluoro-bencil)-8-(2,3-difluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 2,3-difluorobenzaldehído y 2,5-difluoro-bencilamina.

Rendimiento: 65,25 mg; 12,8 %.

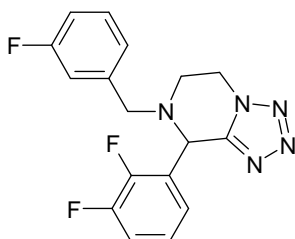
5 Color: sólido blanco

CLEM: (método A) 364,0 (M+1), tR. 4,83 min; 97,9 % (máx.); 98,0 % (254 nm).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,48-7,41 (m, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,27-7,11 (m, 4H), 5,45 (s, 1H), 4,67-4,59 (m, 1H), 4,51-4,48 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,27-3,23 (m, 1H), 3,10-3,03 (m, 1H).

HPLC: (método A), tR. 4,90 min; 97,9 % (máx.); 96,7 % (254 nm).

10 Compuesto 75: 8-(2,3-difluoro-fenil)-7-(3-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 2,3-difluorobenzaldehído y 3-fluoro-bencilamina.

Rendimiento: 112,77 mg; 23,2 %.

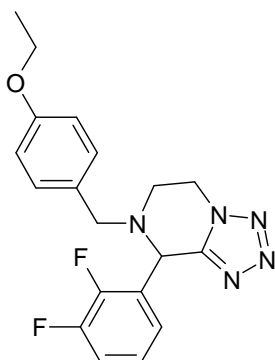
15 Color: sólido blanco

CLEM: (método A) 346,0 (M+1), tR. 4,82 min; 95,8 % (máx.); 96,0 % (220 nm).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,50-7,43 (m, 1H), 7,38-7,29 (m, 2H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,12-7,05 (m, 3H), 5,44 (s, 1H), 4,61-4,57 (m, 1H), 4,50-4,43 (m, 1H), 3,76-3,72 (m, 1H), 3,60-3,57 (m, 1H), 3,20-3,15 (m, 1H), 3,03-2,96 (m, 1H).

20 HPLC: (método A), tR. 4,93 min; 98,1 % (máx.); 96,4 % (254 nm).

Compuesto 76: 8-(2,3-difluoro-fenil)-7-(4-etoxi-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 2,3-difluorobenzaldehído y 4-etoxibencilamina.

Rendimiento: 58,22 mg; 11,1 %.

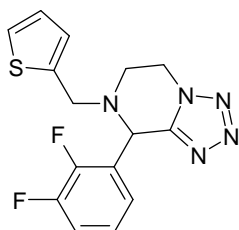
5 Color: sólido blanquecino

CLEM: (método A) 372,0 (M+1), tR. 5,02 min; 98,4 % (máx.); 98,0 % (220 nm).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,51-7,44 (m, 1H), 7,32-7,24 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,88-6,84 (m, 2H), 5,37 (s, 1H), 4,60-4,55 (m, 1H), 4,41-4,35 (m, 1H), 4,00-3,95 (m, 2H), 3,68-3,65 (m, 1H), 3,44-3,40 (m, 1H), 3,20-3,14 (m, 1H), 2,94-2,88 (m, 1H), 1,29 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

10 HPLC: (método A), tR. 5,11 min; 98,1 % (máx.); 97,8 % (220 nm).

Compuesto 77: 8-(2,3-difluoro-fenil)-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 2,3-difluorobenzaldehído y tiofen-2-carbaldehído.

15 Rendimiento: 116,36 mg; 24,8 %.

Color: sólido marrón

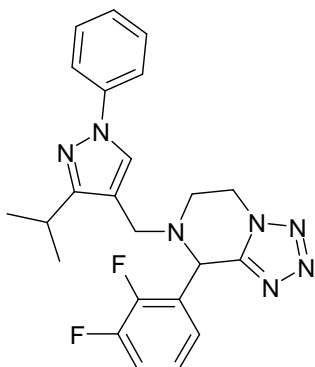
CLEM: (método A) 334,0 (M+1), tR. 4,61 min; 97,2 % (máx.); 94,4 % (254 nm).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,50-7,45 (m, 2H), 7,32-7,25 (m, 2H), 7,00-6,97 (m, 2H), 5,43 (s, 1H), 4,64-4,59 (m, 1H), 4,46-4,40 (m, 1H), 3,91-3,82 (m, 2H), 3,31-3,29 (m, 1H), 3,07-3,01 (m, 1H).

20 HPLC: (método A), tR. 4,66 min; 98,2 % (máx.); 95,5 % (254 nm).

Compuesto 78: 8-(2,3-difluoro-fenil)-7-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina





Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 2,3-difluorobenzaldehído y (3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-metilamina.

Rendimiento: 123,60 mg; 20,2 %.

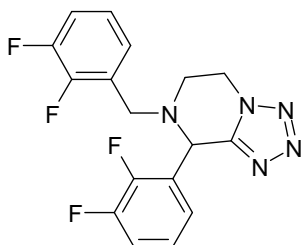
5 Color: sólido blanco

CLEM: (método A) 436,2 (M+1), tR. 5,62 min; 98,0 % (máx.); 94,9 % (254 nm).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,37 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 1,1; 8,6 Hz, 2H), 7,51-7,42 (m, 3H), 7,34-7,21 (m, 3H), 5,37 (s, 1H), 4,63-4,59 (m, 1H), 4,44-4,37 (m, 1H), 3,63-3,59 (m, 1H), 3,45-3,42 (m, 1H), 3,40-3,35 (m, 1H), 2,98-2,91 (m, 1H), 2,77-2,70 (m, 1H), 1,13 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

10 HPLC: (método A), tR. 5,59 min; 97,9 % (máx.); 95,0 % (254 nm).

Compuesto 79: 7-(2,3-difluoro-bencil)-8-(2,3-difluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahydro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 2,3-difluorobenzaldehído y 2,3-difluoro-bencilamina.

15 Rendimiento: 74,71 mg; 14,6 %.

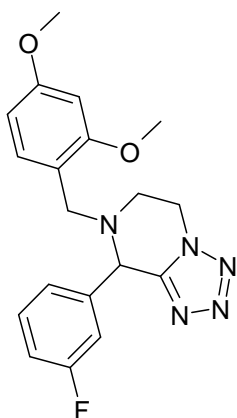
Color: sólido blanco

CLEM: (método A) 364,0 (M+1), tR. 4,84 min; 98,6 % (máx.); 98,8 % (254 nm).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,49-7,42 (m, 1H), 7,36-7,28 (m, 2H), 7,25-7,14 (m, 3H), 5,44 (s, 1H), 4,63-4,58 (m, 1H), 4,48-4,41 (m, 1H), 3,80-3,70 (m, 2H), 3,26-3,21 (m, 1H), 3,09-3,02 (m, 1H).

20 HPLC: (método A), tR. 4,92 min; 98,5 % (máx.); 98,2 % (220 nm).

Compuesto 80: 7-(2,4-dimetoxi-bencil)-8-(3-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahydro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



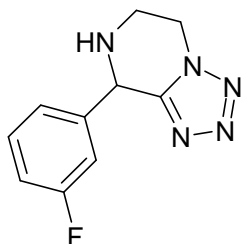
Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 3-fluorobenzaldehído y 2,4-dimetoxi-bencilamina.

Rendimiento: 28 g, 90 %.

5 Color: sólido blanquecino.

CLEM: (método A) 370,2 (M+1), tR. 4,6 min; 77,8 % (máx.).

Compuesto 81: 8-(3-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



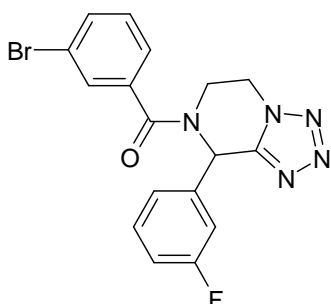
10 Procedimiento: a una solución de 7-(2,4-dimetoxi-bencil)-8-(3-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina (900 mg; 2,43 mmol) (compuesto 80) en diclorometano seco (10 ml) se añade ácido trifluoroacético (20 %, 5 ml) a 0 °C y se deja agitar durante 4 h a TA. La finalización de la reacción se controla mediante TLC, la mezcla de reacción se inactiva con agua fría (10 ml), se lava con NaHCO<sub>3</sub> (2 x 10 ml) saturado ac., salmuera (1 x 10 ml), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra para obtener el producto.

Rendimiento: 300 mg; 56 %.

15 Color: sólido blanquecino.

CLEM: (método A) 220,2 (M+1), tR. 0,65 min; 63,7 % (máx.).

Compuesto 82: (3-bromo-fenil)-[8-(3-fluoro-fenil)-5,6-dihidro-8H-tetrazolo[1,5-a]pirazin-7-il]-metanona



- 5 Procedimiento: a una solución de 8-(3-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina (300 mg; 1,36 mmol) (compuesto 81) en diclorometano seco (10 ml) se añaden diisopropilamina (0,7 ml; 4,1 mmol), ácido 3-bromo-benzoico (411 mg; 2,05 mmol) y T<sub>3</sub>P (871 mg; 2,73 mmol) a 0 °C y se deja agitar durante 6 h a TA. La finalización de la reacción se controla mediante TLC, la mezcla de reacción se inactiva con agua fría (10 ml), se lava con salmuera (1 x 10 ml), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra. El producto sin procesar se purifica mediante la cromatografía ultrarrápida en columna Isolera para obtener el producto.

Rendimiento: 33,90 mg; 5,2 %.

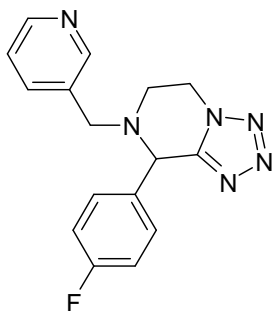
Color: sólido blanco

CLEM: (método A) 402,0 (M+1), tR. 4,48 min; 99,4 % (máx.); 99,5 % (220 nm).

- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, a 100 °C): δ 7,71-7,69 (m, 2H), 7,52-7,42 (m, 3H), 7,27-7,19 (m, 3H), 6,94 (s, 1H), 4,67-4,63 (m, 1H), 4,55-4,48 (m, 1H), 4,29-4,24 (m, 1H), 3,74-3,66 (m, 1H).

HPLC: (método A), tR. 4,52 min; 99,4 % (máx.); 99,4 % (220 nm).

Compuesto 83: 8-(4-fluoro-fenil)-7-piridin-3-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



- 15 Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 4-fluorobenzaldehído y piridin-3-ilmetilamina.

Rendimiento: 63,25 mg; 12,6 %.

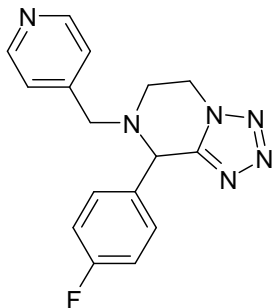
Color: goma amarilla

CLEM: (método A) 311,2 (M+1), tR. 2,05 min; 96,9 % (máx.); 95,2 % (254 nm).

- 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,49-8,46 (m, 2H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,52-7,48 (m, 2H), 7,36-7,33 (m, 1H), 7,26-7,22 (m, 2H), 5,19 (s, 1H), 4,59-4,54 (m, 1H), 4,49-4,43 (m, 1H), 3,73-3,69 (m, 1H), 3,57-3,53 (m, 1H), 3,17-3,12 (m, 1H), 2,96-2,90 (m, 1H).

HPLC: (método A), tR. 2,11 min; 97,4 % (máx.); 96,1 % (254 nm).

Compuesto 84: 8-(4-fluoro-fenil)-7-piridin-4-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



25

Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 4-fluorobenzaldehído y piridin-4-ilmetilamina.

Rendimiento: 52,93 mg; 10,6 %.

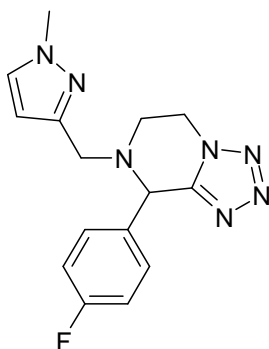
Color: sólido blanco

CLEM: (método A) 311,2 (M+1), tR. 2,0 min; 91,6 % (máx.); 92,5 % (254 nm).

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,50 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,34 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 7,22 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 5,20 (s, 1H), 4,59-4,51 (m, 2H), 3,71-3,67 (m, 1H), 3,59-3,55 (m, 1H), 3,14-3,10 (m, 1H), 2,98-2,93 (m, 1H).

HPLC: (método A), tR. 2,0 min; 95,1 % (máx.); 95,9 % (254 nm).

Compuesto 85: 8-(4-fluoro-fenil)-7-(1-metil-1H-pirazol-3-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



10 Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 4-fluorobenzaldehído y (1-metil-1H-pirazol-3-il)-metilamina.

Rendimiento: 54,49 mg; 10,8 %.

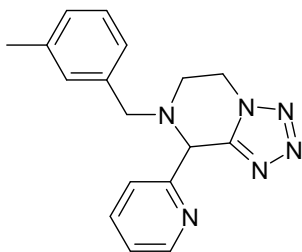
Color: goma amarilla

CLEM: (método A) 314,2 (M+1), tR. 3,2 min; 95,8 % (máx.); 95,8 % (220 nm).

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,62 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 2H), 6,13 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,58-4,54 (m, 1H), 4,46-4,44 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,64-3,61 (m, 1H), 3,49-3,45 (m, 1H), 3,31-3,28 (m, 1H), 2,94-2,89 (m, 1H).

HPLC: (método A), tR. 3,13 min; 95,0 % (máx.); 95,0 % (220 nm).

Compuesto 86: 7-(3-metil-bencil)-8-piridin-2-il-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



20

Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando piridin-2-carbaldehído y 3-metil-bencilamina.

Rendimiento: 55,15 mg; 9,6 %.

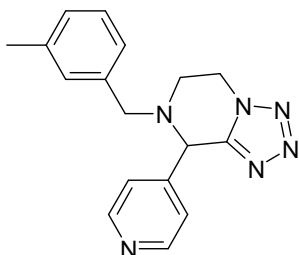
Color: sólido marrón

CLEM: (método A) 307,3 (M+1), tR. 3,17 min; 98,2 % (máx.); 98,2 % (254 nm).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,53-8,51 (m, 1H), 7,89-7,85 (m, 1H), 7,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,40-7,37 (m, 1H), 7,23-7,19 (m, 1H), 7,12-7,06 (m, 3H), 5,36 (s, 1H), 4,55-4,48 (m, 2H), 3,67-3,63 (m, 1H), 3,57-3,53 (m, 1H), 3,31-3,27 (m, 1H), 2,92-2,86 (m, 1H), 2,27 (s, 3H).

5 HPLC: (método A), tR. 3,23 min; 98,9 % (máx.); 98,8 % (254 nm).

Compuesto 87: 7-(3-metil-bencil)-8-piridin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando piridin-4-carbaldehído y 3-metil-bencilamina.

10 Rendimiento: 17,90 mg; 3,1 %.

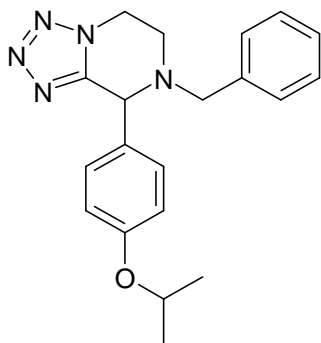
Color: sólido marrón

CLEM: (método A) 307,3 (M+1), tR. 2,83 min; 99,8 % (máx.); 99,6 % (254 nm).

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,62 (dd, J = 1,4; 4,6 Hz, 2H), 7,49 (dd, J = 1,5; 4,5 Hz, 2H), 7,24-7,20 (m, 1H), 7,13-7,07 (m, 3H), 5,22 (s, 1H), 4,60-4,55 (m, 1H), 4,47-4,41 (m, 1H), 3,68-3,65 (m, 1H), 3,53-3,49 (m, 1H), 3,17-3,12 (m, 1H), 2,97-2,90 (m, 1H), 2,28 (s, 3H).

HPLC: (método A), tR. 2,88 min; 95,9 % (máx.); 94,6 % (254 nm).

Compuesto 88: 7-bencil-8-(4-isopropoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



20 Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 4-isopropoxibenzaldehído y bencilamina.

Rendimiento: 105,32 mg; 24,8 %.

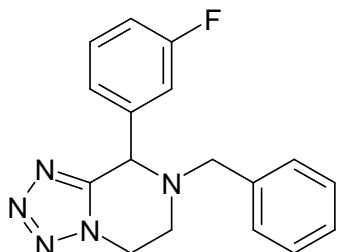
Color: sólido blanco

CLEM: (método B) 350,3 (M+1), tR. 6,61 min; 99,5 % (máx.); 98,3 % (220 nm).

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d6): δ 7,35-7,24 (m, 7H), 6,93-6,91 (m, 2H), 5,02 (s, 1H), 4,63-4,52 (m, 2H), 4,46-4,42 (m, 1H), 3,73-3,69 (m, 1H), 3,46-3,43 (m, 1H), 3,16-3,11 (m, 1H), 2,89-2,84 (m, 1H), 1,26-1,24 (m, 6H).

HPLC: (método A), tR. 5,22 min; 99,5 % (máx.); 99,5 % (220 nm).

Compuesto 89: 7-bencil-8-(3-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



5 Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 3-fluorobenzaldehído y bencilamina.

Rendimiento: 183,00 mg; 36,7 %.

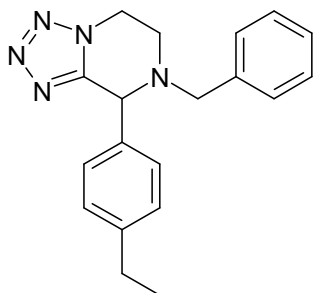
Color: sólido amarillo pálido

CLEM: (método A) 310,3 (M+1), tR. 4,74 min; 98,6 % (máx.); 99,0 % (220 nm).

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,49-7,44 (m, 1H), 7,36-7,18 (m, 8H), 5,17 (s, 1H), 4,58-4,53 (m, 1H), 4,49-4,45 (m, 1H), 3,73-3,70 (m, 1H), 3,52-3,49 (m, 1H), 3,17-3,12 (m, 1H), 2,93-2,88 (m, 1H).

HPLC: (método A), tR. 4,77 min; 98,5 % (máx.); 96,8 % (254 nm).

Compuesto 90: 7-bencil-8-(4-etil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 4-etilbenzaldehído y bencilamina.

15 Rendimiento: 208,44 mg; 43,8 %.

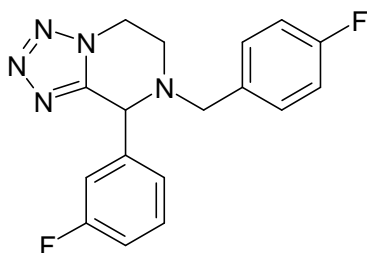
Color: sólido blanco

CLEM: (método A) 320,2 (M+1), tR. 5,28 min; 98,1 % (máx.); 98,3 % (220 nm).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,35-7,31 (m, 6H), 7,29-7,23 (m, 3H), 5,06 (s, 1H), 4,57-4,53 (m, 1H), 4,47-4,44 (m, 1H), 3,72-3,68 (m, 1H), 3,48-3,44 (m, 1H), 3,16-3,13 (m, 1H), 2,90-2,86 (m, 1H), 2,63-2,57 (m, 2H), 1,17 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

HPLC: (método A), tR. 5,31 min; 99,5 % (máx.); 99,5 % (220 nm).

Compuesto 91: 7-(4-fluoro-bencil)-8-(3-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 3-fluorobenzaldehído y 4-fluorobencilamina.

Rendimiento: 130,02 mg; 24,7 %.

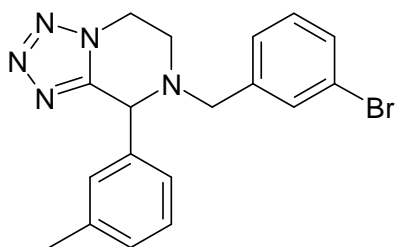
5 Color: sólido blanco

CLEM: (método A) 328,3 (M+1), tR. 4,72 min; 98,8 % (máx.); 98,3 % (254 nm).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,48-7,43 (m, 1H), 7,37-7,30 (m, 4H), 7,23-7,13 (m, 3H), 5,18 (s, 1H), 4,59-4,53 (m, 1H), 4,48-4,42 (m, 1H), 3,70-3,66 (m, 1H), 3,53-3,50 (m, 1H), 3,16-3,11 (m, 1H), 2,93-2,86 (m, 1H).

HPLC: (método A), tR. 4,87 min; 99,5 % (máx.); 99,0 % (254 nm).

10 Compuesto 92: 7-(3-bromo-bencil)-8-m-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 3-metilbenzaldehído y 3-bromobencilamina.

Rendimiento: 292,80 mg; 45,9 %.

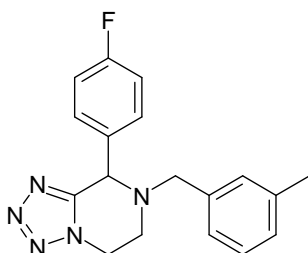
15 Color: sólido blanquecino

CLEM: (método A) 384,2 (M+1), tR. 5,5 min; 98,7 % (máx.); 98,1 % (220 nm).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,48-7,44 (m, 2H), 7,33-7,27 (m, 3H), 7,21-7,16 (m, 3H), 5,06 (s, 1H), 4,57-4,53 (m, 1H), 4,50-4,45 (m, 1H), 3,70-3,66 (m, 1H), 3,52-3,48 (m, 1H), 3,18-3,13 (m, 1H), 2,94-2,88 (m, 1H), 2,30 (s, 3H).

20 HPLC: (método A), tR. 5,45 min; 98,7 % (máx.); 98,3 % (220 nm).

Compuesto 93: 8-(4-fluoro-fenil)-7-(3-metil-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 4-fluorobenzaldehído y 3-metil-bencilamina.

Rendimiento: 110,10 mg; 21,1 %.

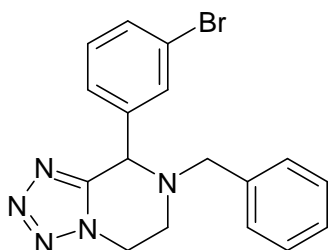
Color: sólido blanquecino

5 CLEM: (método A) 324,2 (M+1), tR. 5,05 min; 97,8 % (máx.); 97,9 % (220 nm).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,51-7,46 (m, 2H), 7,27-7,19 (m, 3H), 7,09-7,06 (m, 3H), 5,12 (s, 1H), 4,58-4,53 (m, 1H), 4,46-4,40 (m, 1H), 3,68-3,64 (m, 1H), 3,43-3,40 (m, 1H), 3,18-3,12 (m, 1H), 2,91-2,84 (m, 1H), 2,27 (s, 3H).

HPLC: (método A), tR. 5,06 min; 97,9 % (máx.); 97,8 % (220 nm).

10 Compuesto 94: 7-bencil-8-(3-bromo-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 3-bromobenzaldehído y bencilamina.

Rendimiento: 240,66 mg; 60,3 %.

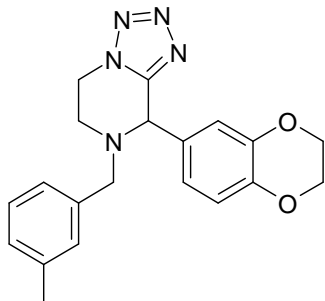
15 Color: sólido blanquecino

CLEM: (método A) 370,0 (M+1), tR. 5,11 min; 94,8 % (máx.); 95,0 % (220 nm).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,69-7,68 (m, 1H), 7,58-7,56 (m, 1H), 7,50-7,48 (m, 1H), 7,40-7,38 (m, 1H), 7,36-7,25 (m, 5H), 5,16 (s, 1H), 4,59-4,53 (m, 1H), 4,49-4,43 (m, 1H), 3,73-3,69 (m, 1H), 3,51-3,47 (m, 1H), 3,18-3,12 (m, 1H), 2,93-2,86 (m, 1H).

20 HPLC: (método A), tR. 5,14 min; 96,8 % (máx.); 96,5 % (220 nm).

Compuesto 95: 8-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-7-(3-metil-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-carbaldehído y 3-metil-bencilamina.

25 Rendimiento: 225,78 mg; 51 %.

Color: sólido amarillo pálido

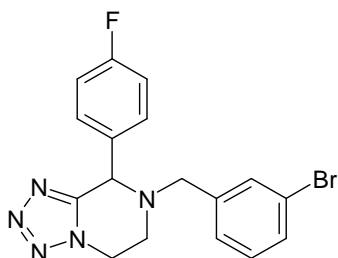


CLEM: (método B) 364,3 (M+1), tR. 3,93 min; 97,5 % (máx.); 95,7 % (220 nm).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,23-7,19 (m, 1H), 7,10-7,06 (m, 3H), 6,90-6,87 (m, 3H), 4,96 (s, 1H), 4,53-4,49 (m, 1H), 4,45-4,42 (m, 1H), 4,29-4,19 (m, 4H), 3,70-3,67 (m, 1H), 3,42-3,39 (m, 1H), 3,18-3,12 (m, 1H), 2,85-2,81 (m, 1H), 2,28 (s, 3H).

5 HPLC: (método A), tR. 4,84 min; 98,8 % (máx.); 98,2 % (220 nm).

Compuesto 96: 7-(3-bromo-bencil)-8-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 4-fluorobenzaldehído y 3-bromobencilamina.

10 Rendimiento: 268,60 mg; 43,1 %.

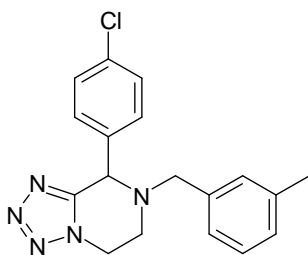
Color: sólido blanco

CLEM: (método A) 388,0 (M+1), tR. 5,17 min; 99,2 % (máx.); 99,4 % (220 nm).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,49-7,44 (m, 4H), 7,31-7,21 (m, 4H), 5,16 (s, 1H), 4,59-4,53 (m, 1H), 4,50-4,43 (m, 1H), 3,70-3,66 (m, 1H), 3,53-3,49 (m, 1H), 3,17-3,11 (m, 1H), 2,95-2,88 (m, 1H).

15 HPLC: (método A), tR. 5,22 min; 99,6 % (máx.); 99,3 % (220 nm).

Compuesto 97: 8-(4-cloro-fenil)-7-(3-metil-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 4-clorobenzaldehído y 3-metilbencilamina.

20 Rendimiento: 207,01 mg; 42,9 %.

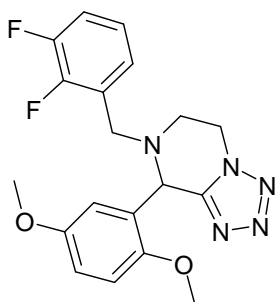
Color: sólido amarillo pálido

CLEM: (método A) 340,3 (M+1), tR. 5,33 min; 97,3 % (máx.); 97,1 % (220 nm).

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,52-7,43 (m, 4H), 7,23-7,19 (m, 1H), 7,09-7,06 (m, 3H), 5,13 (s, 1H), 4,58-4,53 (m, 1H), 4,46-4,39 (m, 1H), 3,68-3,64 (m, 1H), 3,44-3,41 (m, 1H), 3,17-3,12 (m, 1H), 2,92-2,85 (m, 1H), 2,27 (s, 3H).

HPLC: (método A), tR. 5,42 min; 97,5 % (máx.); 97,4 % (220 nm).

Compuesto 151: 7-(2,3-difluoro-bencil)-8-(2,5-dimetoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina



Se sintetiza usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando 2,5-dimetoxibenzaldehído y 2,3-fluorobencilamina.

Rendimiento: 178 mg; 38 %.

5 Color: sólido blanco.

CLEM: (método A) 388,3 (M+1), tR. 4,7 min; 98,4 % (máx.); 98,0 % (220 nm).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,36-7,29 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 2H), 7,02 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 3,1; 8,9 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,57-4,52 (m, 1H), 4,49-4,42 (m, 1H), 3,73-3,70 (m, 4H), 3,66-3,64 (m, 4H), 3,24-3,19 (m, 1H), 3,02-2,95 (m, 1H).

10 HPLC: (método A), tR. 4,7 min; 98,9 % (máx.); 99,1 % (254 nm).

Los compuestos siguientes según la presente invención se preparan usando el procedimiento descrito para el compuesto 1 utilizando el correspondiente aldehído y amina y se muestran en la tabla 2:

Tabla 2

N.º de compuesto	Nombre químico
98	7-Bencil-8-(4-butoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
99	8-(4-Isopropoxi-fenil)-7-(3-metil-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]-pirazina
100	7-Bencil-8-m-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
101	7-Bencil-8-(3,5-difluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
102	7-Bencil-8-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
103	8-(4-Butoxi-fenil)-7-(3-metil-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
104	7-(3-Bromo-bencil)-8-(4-isopropil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]-pirazina
105	7-(3-Metil-bencil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
106	8-(4-Cloro-fenil)-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
107	7-(3-Bromo-bencil)-8-(3,5-difluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]-pirazina
108	7-(3-Bromo-bencil)-8-(2,5-difluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]-pirazina

ES 2 663 498 T3

N.º de compuesto	Nombre químico
109	{4-[7-(3-Bromo-bencil)-5,6,7,8-tetrahydro-tetrazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenil}-dimetil-amina
110	7-(3-Bromo-bencil)-8-(4-isopropoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahydro-tetrazolo[1,5-a]-pirazina
111	7-Bencil-8-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahydro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
112	7-Bencil-8-(2,5-difluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahydro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
113	7-Bencil-8-(2,3-difluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahydro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
114	7-Ciclohexil-8-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahydro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
115	7-(3-Bromo-bencil)-8-(4-etoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahydro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
116	8-(3-Fluoro-fenil)-7-(3-metil-bencil)-5,6,7,8-tetrahydro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
117	8-(3-Fluoro-fenil)-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetrahydro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
118	8-(4-Etoxi-fenil)-7-(3-metil-bencil)-5,6,7,8-tetrahydro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
119	7-(3-Bromo-bencil)-8-(2-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahydro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
120	7-(3-Bromo-bencil)-8-(4-metoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahydro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
121	8-(4-Isopropoxi-fenil)-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetrahydro-tetrazolo[1,5-a]-pirazina
122	7-Bencil-8-(4-metoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahydro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
123	7-(3-Bromo-bencil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahydro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
124	8-(3,5-Difluoro-fenil)-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetrahydro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
125	8-(4-Fluoro-fenil)-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetrahydro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
126	{4-[7-(4-Fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahydro-tetrazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenil}-dimetil-amina
127	7-Bencil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahydro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
128	8-(2,5-Dimetoxi-fenil)-7-(4-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahydro-tetrazolo[1,5-a]-pirazina
129	Dimetil-{4-[7-(3-metil-bencil)-5,6,7,8-tetrahydro-tetrazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenil}-amina
130	8-(4-Butoxi-fenil)-7-(2-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahydro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
131	7-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-8-(4-isopropoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahydro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
132	7-(4-Fluoro-bencil)-8-(4-isopropoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahydro-tetrazolo[1,5-a]-pirazina

ES 2 663 498 T3

N.º de compuesto	Nombre químico
133	8-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-7-(4-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
134	8-(4-Etoxi-fenil)-7-(4-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
135	7-Bencil-8-(2,5-dimetoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
136	8-(2,4-Difluoro-fenil)-7-(3-metil-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
137	8-(2-Fluoro-fenil)-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
138	8-(4-Cloro-fenil)-7-(2-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
139	8-Fenil-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
140	8-(2,5-Difluoro-fenil)-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
141	8-(2,5-Dimetoxi-fenil)-7-(2-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
142	8-(4-Isopropoxi-fenil)-7-(5-metil-furan-2-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
143	7-(3-Cloro-bencil)-8-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
144	8-(3-Ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-4-il)-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
145	8-(3-Isopropil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
146	7-(4-Fluoro-bencil)-8-(4-metoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
147	7-(3-Metoxi-bencil)-8-(4-metoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
148	7-(4-Cloro-bencil)-8-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
149	{4-[7-(4-Isopropoxi-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenil}-dimetil-amina
150	7-Bencil-8-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
152	7-Bencil-8-(4-etil-fenil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
153	8-(3-Isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-7-(2H-pirazol-3-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
154	8-(3-Isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-7-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
155	7-(1-Etil-1H-pirazol-4-ilmetil)-8-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina

N.º de compuesto	Nombre químico
156	7-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-8-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
157	8-(3-Isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
158	7-(2-Cloro-bencil)-8-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
159	8-(3-Ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
160	8-(1-Bencil-3-terc-butil-1H-pirazol-4-il)-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
161	7-(1-Bencil-1H-pirazol-4-ilmetil)-8-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
162	8-(1-Bencil-3-isopropil-1H-pirazol-4-il)-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
163	7-(3-Bromo-bencil)-8-(3-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
164	[4-(7-Bencil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazin-8-il)-fenil]-dimetil-amina

Los compuestos racémicos según la presente invención y mostrados en la tabla 3 se separan en los respectivos enantiómeros (R) y (S) usando SFC preparativa con material quiral en columna.

Las condiciones detalladas son:

5 Sistema Minigram de SFC Berger

Columna: ChiralPak AS-H, 250 x 4,6 mm

Eluyente: CO<sub>2</sub>/metanol 85:15, isocrático

flujo: 5 ml/min; longitud de onda: 220 nm

Tabla 3

10 «a» significa – compuesto que eluye de la primera columna

«b» significa – compuesto que eluye de la segunda columna

Racemato del compuesto N.º	Enantiómeros separados de los compuestos N.º y tiempo de retención	Nombre químico
61	61-a y 61-b  retención de a: 3,21 min  retención de b: 5,63 min	8-(3-Isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina

Racemato del compuesto N.º	Enantiómeros separados de los compuestos N.º y tiempo de retención	Nombre químico
90	90-a y 90-b retención de a: 3,83 min retención de b: 5,16 min	7-Bencil-8-(4-etil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
91	91-a y 91-b retención de a: 3,50 min retención de b: 5,46 min	7-(4-Fluoro-bencil)-8-(3-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
92	92-a y 92-b retención de a: 4,12 min retención de b: 5,11 min	7-(3-Bromo-bencil)-8-m-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
93	93-a y 93-b retención de a: 7,83 min retención de b: 8,45 min	8-(4-Fluoro-fenil)-7-(3-metil-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
96	96-a y 96-b retención de a: 4,15 min retención de b: 5,53 min	7-(3-Bromo-bencil)-8-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
98	98-a y 98-b retención de a: 3,48 min retención de b: 5,49 min	7-Bencil-8-(4-butoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina

#### Actividad biológica

- 5 Para evaluar el potencial inhibidor de los compuestos según la presente invención sobre ROR $\gamma$ , se determinan los valores de IC<sub>50</sub>, como se muestra a continuación en la tabla 4, aplicando un ensayo TR-FRET y un ensayo de gen indicador de ROR $\gamma$  Gal4. Ambos ensayos se realizaron de forma análoga a los descritos, entre otros, en el documento EP 2511263 A1.

#### Ensayo TR-FRET

- 10 ROR $\gamma$  es un miembro huérfano de la familia de receptores nucleares (NR) que muestran actividad constitutiva. La actividad de los receptores nucleares puede modularse mediante interacciones con proteínas cofactores inducidas por ligando. Por ejemplo, la unión de agonistas induce el reclutamiento de proteínas cofactores y la unión de antagonistas bloquea la interacción con coactivadores o facilita el reclutamiento de correpresores.

- 15 Se ha demostrado que un gran número de coactivadores interaccionan con receptores nucleares a través de un motivo universal de tipo «LXXLL» mientras que los correpresores se unen a través de una variación del motivo ligeramente más largo (LXXI/HIXXXI/L). El cambio conformacional inducido por la unión del ligando influye sobre las interacciones de los péptidos con el motivo LXXLL.

ROR $\gamma$  (t) es una isoforma de ROR $\gamma$  específica del timo ampliamente expresada. Comparte la misma secuencia de dominio de unión a ligando (LBD, por sus siglas en inglés) con ROR $\gamma$ . Por tanto, un cribado utilizando el LBD dará lugar a antagonistas dirigidos tanto a ROR $\gamma$  como a ROR $\gamma$ t.

5 Para identificar compuestos que bloquean la actividad del receptor nuclear humano receptor huérfano relacionado con retinoide gamma (ROR $\gamma$ ) se realiza un ensayo bioquímico de interacción de cofactor basado en el principio de TR-FRET.

10 En este ensayo, un dominio de unión al ligando de ROR $\gamma$  etiquetado con GST (GST-hROR $\gamma$ -LBD) interacciona con un péptido cofactor TRAP220 sintético biotilado que contiene un motivo LXXLL (aminoácidos 631-655 de NP\_004765). El dominio de unión al ligando (LBD) de ROR $\gamma$  se expresa como una proteína de fusión con GST en células BL-21 (BL3) usando el vector pDEST15. Las células se lisan mediante el tratamiento con lisozima y sonicación, y las proteínas de fusión se purifican sobre glutatión Sepharose (Pharmacia) según las instrucciones del fabricante. La fuerte interacción constitutiva se interrumpe tras la unión de antagonistas funcionales. La potencia de la interacción se controla mediante TR-FRET entre estreptavidina APC que interacciona con el péptido biotilado y anti-GST marcado con europio.

15 Se dispensan 6  $\mu$ l de solución ROR $\gamma$ -LBD-GST (8,7 nM final) en tampón del ensayo (Tris-HCl 20 mM, pH 6,8, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, KCl 60 mM, BSA deslipidada al 0,1 %, DTT 1 mM) en placas de pequeño volumen de 384 pocillos negras (Greiner N.º 784076). Se añaden 6  $\mu$ l de péptido TRAP220 (400 nM final), SA-APC (1,6 ng/ $\mu$ l final), Eu-anti-GST (0,125 ng/ $\mu$ l final) en tampón del ensayo y 2  $\mu$ l de compuestos problema (stocks de DMSO prediluido en Tris-HCl 20 mM, pH 6,8, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, KCl 60 mM) y la mezcla se incuba 60 min a TA en oscuridad antes de la medida de la FRET (transferencia de energía por resonancia, excitación a 337 nm, emisión a 615 y 665 nm).

20 Como en otros ensayos de TR-FRET, el cálculo de la relación de fluorescencia (665 nm/620 nm) elimina posibles interferencias fotofísicas y permite que el ensayo no se vea afectado, por ejemplo, por compuestos coloreados.

#### Ensayo del gen indicador ROR $\gamma$ Gal4

25 Se utiliza un sistema de un híbrido en mamífero para llevar a cabo un ensayo de transactivación funcional celular para detectar moduladores de la actividad de ROR $\gamma$ .

30 El sistema de 1 híbrido en mamífero (M1H, por sus siglas en inglés) deriva de la configuración del sistema 2 híbridos en mamífero. Mientras que en este último, las parejas de unión se definen por su función como componentes de interacción, transactivación y unión al ADN, el híbrido 1 de mamífero utiliza el hecho de que todos los tipos de células de mamífero expresan un conjunto de receptores nucleares y sus cofactores asociados. La construcción M1H es una construcción de fusión del dominio de unión a ADN de Gal (Gal4-DBD; pCMV-BD de Stratagene) con el dominio de unión a ligando de ROR $\gamma$  (ROR $\gamma$ -LBD, aa 238-497, NP\_001001523). Se utiliza como indicador un promotor mínimo de Gal4 que dirige la construcción de la luciferasa (pFR-Luc de Stratagene, que contiene un promotor sintético con cinco repeticiones en tándem de los sitios de unión de GAL4 de levadura que controla la expresión del gen de la luciferasa de *Photinus pyralis*). La proteína de fusión Gal4-DBD-NR-LBD por sí misma no puede iniciar la transcripción y depende de la presencia de cofactores presentes en el sistema celular utilizado.

35 Para descartar efectos de la transcripción del compuesto inespecíficos y citotóxicos se realiza en paralelo una transfección con luciferasa de luciérnaga dirigida por el promotor constitutivo del CMV.

40 Para el ensayo se siembran 12 500 células 293T (DSMZ N.º ACC 635) en 384 pocillos en 30  $\mu$ l de medio MEM Eagle, suplementado con SBF al 10 %, Glutamax 2 mM, aminoácidos no esenciales 0,1 mM, piruvato sódico 1 mM, penicilina-estreptomicina en placas de cultivo de 384 pocillos blancas/de fondo blanco (Greiner N.º 781080) y se incuban durante 24 h a 37 °C, 5 % de CO<sub>2</sub> y 90 % de HR. El medio se elimina, se añaden 8  $\mu$ l/pocillo de medio de transfección (reactivo de transfección a base de OptiMEM - PEI [Sigma-Aldrich N.º 408727]) y las células se incuban durante 4-6 h a 37 °C, 5 % de CO<sub>2</sub> y 90 % de HR tras la centrifugación durante 1 min a 1200 rpm.

45 Tras la transfección se añaden 18  $\mu$ l de medio MEM completo que contiene SBF tratado con carbón dextrano al 3 %, así como 4  $\mu$ l de compuestos problema (stocks de DMSO prediluido en OptiMem [Invitrogen]) seguido de la incubación durante 16-24 h a 37 °C, 5 % de CO<sub>2</sub> y 90 % de HR.

50 La actividad luciferasa de luciérnaga se mide usando el sistema de ensayo de luciferasa ONE-Glo™ de Promega.

Los compuestos se clasifican según sus valores de IC<sub>50</sub> en los ensayos descritos a continuación en tres grupos:

## ES 2 663 498 T3

Grupo A            la IC<sub>50</sub> está en el intervalo de ≥10 nM a ≤990 nM

Grupo B            la IC<sub>50</sub> está en el intervalo de >990 nM a ≤9,9 μM

Grupo C            la IC<sub>50</sub> está en el intervalo de >9,9 μM a ≤40 μM

Tabla 4

<b>N.º de compuesto</b>	<b>IC<sub>50</sub> (ensayo TR-FRET)</b>	<b>IC<sub>50</sub> (ensayo M1H)</b>
1	C	n.d.
2	B	B
3	C	n.d.
4	C	n.d.
5	C	n.d.
6	C	n.d.
7	B	B
8	C	n.d.
9	C	n.d.
10	C	n.d.
11	C	n.d.
12	C	n.d.
13	C	n.d.
14	B	A
15	B	C
16	C	n.d.
17	A	B
18	C	n.d.
19	C	n.d.
20	C	n.d.
21	C	n.d.
22	C	n.d.
23	C	n.d.
24	C	n.d.
25	B	B



## ES 2 663 498 T3

<b>N.º de compuesto</b>	<b>IC<sub>50</sub> (ensayo TR-FRET)</b>	<b>IC<sub>50</sub> (ensayo M1H)</b>
26	C	n.d.
27	C	n.d.
28	C	n.d.
29	C	n.d.
30	C	n.d.
31	C	n.d.
32	C	n.d.
33	B	C
34	A	B
35	C	n.d.
36	C	n.d.
37	C	n.d.
38	B	B
39	C	n.d.
40	C	n.d.
41	C	n.d.
42	A	C
43	C	n.d.
44	C	n.d.
45	C	n.d.
46	C	n.d.
47	C	n.d.
48	A	C
49	C	n.d.
50	C	n.d.
51	C	C
52	A	B
53	C	n.d.
54	C	C

## ES 2 663 498 T3

N.º de compuesto	IC <sub>50</sub> (ensayo TR-FRET)	IC <sub>50</sub> (ensayo M1H)
55	B	B
56	C	n.d.
57	C	n.d.
58	C	B
59	C	n.d.
60	C	n.d.
61	A	A
61-a	A	A
61-b	C	B
62	C	n.d.
63	C	A
64	C	n.d.
65	C	C
66	C	n.d.
67	C	n.d.
68	B	C
69	C	n.d.
70	B	B
71	C	C
72	C	n.d.
73	C	n.d.
74	C	n.d.
75	B	B
76	C	n.d.
77	B	B
79	C	n.d.
80	B	B
82	C	n.d.
83	C	n.d.

ES 2 663 498 T3

N.º de compuesto	IC <sub>50</sub> (ensayo TR-FRET)	IC <sub>50</sub> (ensayo M1H)
84	B	A
85	C	n.d.
86	C	n.d.
87	C	n.d.
88	A	B
89	A	B
90	A	B
90-a	C	n.d.
90-b	A	B
91	B	A
91-a	C	n.d.
91-b	B	B
92	A	B
92-a	C	n.d.
92-b	A	B
93	A	C
93-a	A	B
93-b	C	n.d.
94	A	B
95	A	B
96	A	B
96-a	A	B
96-b	C	n.d.
97	A	B
98	A	B
98-a	A	B
98-b	C	n.d.
99	A	B
100	A	C

## ES 2 663 498 T3

<b>N.º de compuesto</b>	<b>IC<sub>50</sub> (ensayo TR-FRET)</b>	<b>IC<sub>50</sub> (ensayo M1H)</b>
101	A	C
102	A	C
103	A	B
104	A	B
105	A	C
106	A	C
107	A	C
108	A	C
109	A	C
110	A	B
111	B	C
112	B	C
113	B	C
114	B	C
115	B	B
116	B	B
117	B	C
118	B	C
119	B	B
120	B	C
121	B	B
122	B	C
123	B	C
124	B	C
125	B	C
126	B	C
127	B	C
128	B	C
129	B	C

## ES 2 663 498 T3

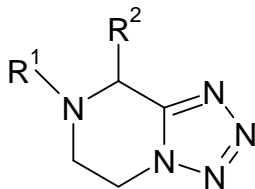
<b>N.º de compuesto</b>	<b>IC<sub>50</sub> (ensayo TR-FRET)</b>	<b>IC<sub>50</sub> (ensayo M1H)</b>
130	B	B
131	B	C
132	B	C
133	B	C
134	B	C
135	B	C
136	B	C
137	B	C
138	B	C
139	B	C
140	C	C
141	C	C
142	C	C
143	A	A
144	B	C
145	B	C
146	C	B
147	C	n.d.
148	C	B
149	C	n.d.
150	C	A
151	C	n.d.
152	C	n.d.
153	C	n.d.
154	C	B
155	C	n.d.
156	C	C
157	C	n.d.
158	C	n.d.

## ES 2 663 498 T3

<b>N.º de compuesto</b>	<b>IC<sub>50</sub> (ensayo TR-FRET)</b>	<b>IC<sub>50</sub> (ensayo M1H)</b>
159	C	n.d.
160	C	B
161	B	B
162	A	B
163	A	C
164	A	C

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



(I)

5 donde

R<sup>1</sup> indica -R<sup>3</sup>, -CH<sub>2</sub>-R<sup>3</sup> o -(C=O)-R<sup>3</sup>;

R<sup>2</sup> indica Ar<sup>2</sup>, Hetar<sup>2</sup> o cicloalquilo-C<sub>3-7</sub>;

R<sup>3</sup> indica Ar<sup>3</sup>, Hetar<sup>3</sup> o cicloalquilo-C<sub>3-7</sub>;

10 Ar<sup>2</sup> y Ar<sup>3</sup> indican independientemente entre sí un sistema hidrocarburo aromático mono o bicíclico con 6 a 10 átomos de carbono cuyo sistema no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo compuesto por alquilo-C<sub>1-6</sub>, alcoxi-C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo-C<sub>3-7</sub>, -NH<sub>2</sub>, N-(alquil-C<sub>1-6</sub>)amino, N,N-(di-alquil-C<sub>1-6</sub>)amino, halógeno, -O-alquilen-C<sub>1-3</sub>-O-;

15 Hetar<sup>2</sup> indica un heterociclo aromático mono o bicíclico, de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos con 1, 2 o 3 átomos de N y/u O y/o S, cuyo heterociclo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo compuesto por alquilo-C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo-C<sub>3-7</sub>, (alquil-C<sub>1-6</sub>)<sub>m</sub>-arilo, donde m es 0 o 1 y arilo es un sistema hidrocarburo aromático mono o bicíclico con 6 a 10 átomos de carbono cuyo sistema hidrocarburo aromático no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo compuesto por alquilo-C<sub>1-6</sub>, alcoxi-C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo-C<sub>3-7</sub>, -NH<sub>2</sub>, N-(alquil-C<sub>1-6</sub>)amino, N,N-(di-alquil-C<sub>1-6</sub>)amino, halógeno;

20

Hetar<sup>3</sup> indica un heterociclo aromático mono o bicíclico, de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos con 1, 2 o 3 átomos de N y/u O y/o S, cuyo sistema no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo compuesto por alquilo-C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo-C<sub>3-7</sub>, (alquil-C<sub>1-6</sub>)<sub>n</sub>-arilo donde n es 0 o 1 y arilo es un sistema hidrocarburo aromático mono o bicíclico con 6 a 10 átomos de carbono cuyo sistema hidrocarburo aromático no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo compuesto por alquilo-C<sub>1-6</sub>, alcoxi-C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo-C<sub>3-7</sub>, -NH<sub>2</sub>, N-(alquil-C<sub>1-6</sub>)amino, N,N-(di-alquil-C<sub>1-6</sub>)amino, halógeno;

25

30 o solvatos, tautómeros o estereoisómeros de los mismos, así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones

con la condición de que se excluya el siguiente compuesto de fórmula (I):

a) 7-bencil-8-(4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina.

2. Compuesto según la reivindicación precedente, en el que

35 R<sup>1</sup> indica -CH<sub>2</sub>-R<sup>3</sup>;

R<sup>2</sup> indica Ar<sup>2</sup> o Hetar<sup>2</sup>;

R<sup>3</sup> indica Ar<sup>3</sup> o Hetar<sup>3</sup>;

o solvatos, tautómeros o estereoisómeros de los mismos, así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

**3.** Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que

Ar<sup>2</sup> y Ar<sup>3</sup> indican independientemente entre sí fenilo que no está sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo compuesto por alquilo-C<sub>1-4</sub>, alcoxi-C<sub>1-4</sub>, -N,N-(di-alquil-C<sub>1-6</sub>)amino, F, Cl, Br, -O-CH<sub>2</sub>-O- y -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-;

5 Hetar<sup>2</sup> indica un heterociclo aromático monocíclico de 5 o 6 átomos con 1 o 2 átomos de N y/o S, cuyo sistema no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo compuesto por alquilo-C<sub>1-4</sub>, ciclopropilo, fenilo y -CH<sub>2</sub>-fenilo donde fenilo no está sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo compuesto por alquilo-C<sub>1-6</sub>, alcoxi-C<sub>1-6</sub> y halógeno;

10 Hetar<sup>3</sup> indica un heterociclo aromático monocíclico de 5 o 6 átomos o bicíclico de 8 o 9 átomos con 1 o 2 átomos de N y/o O y/o S, cuyo sistema no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo compuesto por alquilo-C<sub>1-4</sub>, ciclopropilo, fenilo y -CH<sub>2</sub>-fenilo donde fenilo no está sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo compuesto por alquilo-C<sub>1-6</sub>, alcoxi-C<sub>1-6</sub> y halógeno;

o solvatos, tautómeros o estereoisómeros de los mismos, así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

**4.** Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 2 o 3, en el que

20 Ar<sup>2</sup> indica fenilo que no está sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo compuesto por metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, terc-butilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, terc-butoxi, -N,N-(di-metil)amino, F, Cl, Br, -O-CH<sub>2</sub>-O- y -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-;

o

25 Hetar<sup>2</sup> indica un heterociclo que se selecciona a partir del grupo compuesto por piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, tien-2-ilo, pirazol-4-ilo, donde ese heterociclo no está sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo compuesto por fenilo, -CH<sub>2</sub>-fenilo, metilo, etilo, iso-propilo, terc-butilo, ciclopropilo;

o solvatos, tautómeros o estereoisómeros de los mismos, así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

30 **5.** Compuesto según la reivindicación precedente, en el que

35 Ar<sup>2</sup> se selecciona a partir del grupo compuesto por fenilo, 3-metil-fenilo, 4-etil-fenilo, 4-(iso-propil)-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2,5-dimetoxi-fenilo, 4-etoxi-fenilo, 4-(iso-propoxi)-fenilo, 4-(n-butoxi)-fenilo, 4-(N,N-dimetil)amino-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2,5-difluoro-fenilo, 3,5-difluoro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 3-bromo-fenilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo;

o

Hetar<sup>2</sup> se seleccione a partir del grupo compuesto por piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, tien-2-ilo, 3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 3-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-4-ilo, 1-fenil-3-(iso-propil)-1H-pirazol-4-ilo, 1-metil-3-(iso-propil)-1H-pirazol-4-ilo, 1-bencil-3-(iso-propil)-1H-pirazol-4-ilo, 1-bencil-3-(terc-butilo)-1H-pirazol-4-ilo;

40 o solvatos, tautómeros o estereoisómeros de los mismos, así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

**6.** Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en el que

45 Ar<sup>3</sup> indica fenilo que no está sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo compuesto por metilo, metoxi, etoxi, iso-propoxi, -N,N-(di-metil)amino, F, Cl, Br u -O-CH<sub>2</sub>-O-;

o



Hetar<sup>3</sup> indica un heterociclo que se selecciona a partir del grupo compuesto por piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, fur-2-ilo, tien-2-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-5-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo, donde ese heterociclo no está sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo compuesto por fenilo, -CH<sub>2</sub>-fenilo, metilo, etilo, iso-propilo;

5 o solvatos, tautómeros o estereoisómeros de los mismos, así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

7. Compuesto según la reivindicación precedente, en el que

10 Ar<sup>3</sup> se selecciona a partir del grupo compuesto por fenilo, 3-metil-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2,4-dimetoxi-fenilo, 2,5-dimetoxi-fenilo, 4-etoxi-fenilo, 4-(iso-propoxi)-fenilo, 4-(N,N-dimetil)amino-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2,5-difluoro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 3-bromo-fenilo, 4-bromo-fenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo;

Hetar<sup>3</sup> se selecciona a partir del grupo compuesto por piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 5-metil-fur-2-ilo, tien-2-ilo, 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 1-etil-1H-pirazol-4-ilo, 1-bencil-1H-pirazol-4-ilo, 1-fenil-3-(iso-propil)-1H-pirazol-4-ilo, 2H-pirazol-3-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo;

15 o solvatos, tautómeros o estereoisómeros de los mismos, así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, en el que

20 Ar<sup>2</sup> se selecciona a partir del grupo compuesto por fenilo, 3-metil-fenilo, 4-etil-fenilo, 4-(iso-propil)-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2,5-dimetoxi-fenilo, 4-etoxi-fenilo, 4-(iso-propoxi)-fenilo, 4-(n-butoxi)-fenilo, 4-(N,N-dimetil)amino-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2,5-difluoro-fenilo, 3,5-difluoro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 3-bromo-fenilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo;

o

Hetar<sup>2</sup> se selecciona a partir del grupo compuesto por tien-2-ilo, 3-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-4-ilo, 1-fenil-3-(iso-propil)-1H-pirazol-4-ilo, 1-bencil-3-(iso-propil)-1H-pirazol-4-ilo, 1-bencil-3-(terc-butil)-1H-pirazol-4-ilo;

25 y

Ar<sup>3</sup> se selecciona a partir del grupo compuesto por fenilo, 3-metil-fenilo, 4-etoxi-fenilo, 4-(N,N-dimetil)amino-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 3-bromo-fenilo, 4-bromo-fenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo;

o

30 Hetar<sup>3</sup> se selecciona a partir del grupo compuesto por piridin-4-ilo, tien-2-ilo, 1-bencil-1H-pirazol-4-ilo, 1-fenil-3-(iso-propil)-1H-pirazol-4-ilo, 2H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-5-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo;

o solvatos, tautómeros o estereoisómeros de los mismos, así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

9. Compuesto según la reivindicación precedente, en el que

35 Ar<sup>2</sup> se selecciona a partir del grupo compuesto por fenilo, 3-metil-fenilo, 4-etil-fenilo, 4-(iso-propil)-fenilo, 4-(iso-propoxi)-fenilo, 4-(n-butoxi)-fenilo, 4-(N,N-dimetil)amino-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2,5-difluoro-fenilo, 3,5-difluoro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 3-bromo-fenilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo;

o

Hetar<sup>2</sup> es 1-fenil-3-(iso-propil)-1H-pirazol-4-ilo;

40 y

Ar<sup>3</sup> se selecciona a partir del grupo compuesto por fenilo, 3-metil-fenilo, 4-etoxi-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 3-bromo-fenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo;

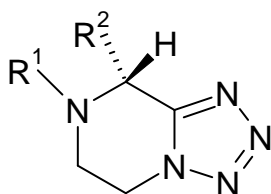
o

Hetar<sup>3</sup> es tien-2-ilo;

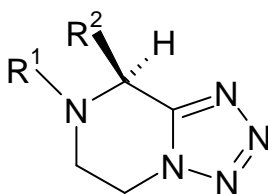
o solvatos, tautómeros o estereoisómeros de los mismos, así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

- 5 **10.** Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el estereoisómero de fórmula (R)-(Ia) del compuesto de fórmula (Ia) y el estereoisómero de fórmula (S)-(Ia) del compuesto de fórmula (Ia) se presentan en una proporción de (R)-(Ia) con respecto a (S)-(Ia) de al menos 90 de (R)-(Ia) por no más de 10 de (S)-(Ia); o

- 10 el estereoisómero de fórmula (S)-(Ia) del compuesto de fórmula (Ia) y el estereoisómero de fórmula (R)-(Ia) del compuesto de fórmula (Ia) se presentan en una proporción de (S)-(Ia) con respecto a (R)-(Ia) de al menos 90 de (S)-(Ia) por no más de 10 de (R)-(Ia)



(R)-(Ia)



(S)-(Ia),

- 15 o tautómeros o solvatos de los mismos, así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

- 11.** Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, seleccionados a partir del grupo compuesto por

7-(2,5-Dimetoxi-bencil)-8-(4-isopropoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina

7-(2-Fluoro-bencil)-8-(4-isopropoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina

- 20 7-Ciclohexilmetil-8-(4-isopropoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina

7-(2-Fluoro-bencil)-8-(4-metoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina

7-(3-Isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-8-(4-metoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina

7-(3-Bromo-bencil)-8-(3-bromo-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina

7-(3-Bromo-bencil)-8-(2,3-difluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina

- 25 8-(3-Bromo-fenil)-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina

8-(3-Bromo-fenil)-7-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina

8-(3-Bromo-fenil)-7-ciclohexilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina

8-(3-Bromo-fenil)-7-(2,3-difluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina

8-(4-Fluoro-fenil)-7-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina

- 30 8-(2,5-Dimetoxi-fenil)-7-(4-isopropoxi-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina

8-(2,5-Dimetoxi-fenil)-7-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina

{4-[7-(2-Fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenil}-dimetil-amina

- [4-(7-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazin-8-il)-fenil]-dimetil-amina
- {4-[7-(2,5-Difluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenil}-dimetil-amina
- {4-[7-(3-Fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenil}-dimetil-amina
- {4-[7-(3-Isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenil}-dimetil-amina
- 5 [4-(7-Ciclohexilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazin-8-il)-fenil]-dimetil-amina
- {4-[7-(2,3-Difluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenil}-dimetil-amina
- 8-(2-Fluoro-fenil)-7-(4-isopropoxi-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(2-Fluoro-fenil)-7-(4-metoxi-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- {4-[8-(2-Fluoro-fenil)-5,6-dihidro-8H-tetrazolo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil]-fenil}-dimetil-amina
- 10 7-(2,5-Difluoro-bencil)-8-(2-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(2-Fluoro-fenil)-7-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(2,3-Difluoro-bencil)-8-(2-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(3-Isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-8-m-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- [4-(8-Benzo[1,3]dioxol-5-il-5,6-dihidro-8H-tetrazolo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil)-fenil]-dimetil-amina
- 15 8-Benzo[1,3]dioxol-5-il-7-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- {4-[8-(2,5-Difluoro-fenil)-5,6-dihidro-8H-tetrazolo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil]-fenil}-dimetil-amina
- 8-(2,5-Difluoro-fenil)-7-(2-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(2,5-Difluoro-bencil)-8-(2,5-difluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(2,5-Difluoro-fenil)-7-(3-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 20 8-(2,5-Difluoro-fenil)-7-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(2,3-Difluoro-bencil)-8-(2,5-difluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- {4-[8-(3-Fluoro-fenil)-5,6-dihidro-8H-tetrazolo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil]-fenil}-dimetil-amina
- 7-(2,5-Difluoro-bencil)-8-(3-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(3-Fluoro-bencil)-8-(3-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 25 7-(4-Cloro-bencil)-8-(3-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(3-Fluoro-fenil)-7-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(2,3-Difluoro-bencil)-8-(3-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(4-Cloro-fenil)-7-(3-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(4-Etoxi-fenil)-7-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 30 7-Ciclohexilmetil-8-(4-etoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(2,3-Difluoro-bencil)-8-(4-etoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina

- 7-(4-Bromo-bencil)-8-tiofen-2-il-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-Tiofen-2-il-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(3-Isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-8-tiofen-2-il-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-Ciclohexilmetil-8-tiofen-2-il-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 5 7-(2,3-Difluoro-bencil)-8-tiofen-2-il-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(3-Isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-7-(4-metoxi-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(4-Bromo-bencil)-8-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(4-Fluoro-bencil)-8-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(2,5-Dimetoxi-bencil)-8-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 10 {4-[8-(3-Isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-5,6-dihidro-8H-tetrazolo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil]-fenil}-dimetil-amina
- 7-(2-Fluoro-bencil)-8-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(3-Isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-7-(3-metil-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-8-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(2,5-Difluoro-bencil)-8-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 15 7-(4-Etoxi-bencil)-8-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(3-Isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(3-Isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-7-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(2,3-Difluoro-bencil)-8-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 20 8-Ciclohexil-7-(4-isopropoxi-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(3-Bromo-bencil)-8-ciclohexil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- {4-(8-Ciclohexil-5,6-dihidro-8H-tetrazolo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil)-fenil}-dimetil-amina
- 8-Ciclohexil-7-(4-etoxi-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-Ciclohexil-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 25 8-Ciclohexil-7-ciclohexilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(3-Bromo-bencil)-8-(2,3-difluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(2,3-Difluoro-fenil)-7-(2,5-dimetoxi-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- {4-[8-(2,3-Difluoro-fenil)-5,6-dihidro-8H-tetrazolo[1,5-a]pirazin-7-ilmetil]-fenil}-dimetil-amina
- 8-(2,3-Difluoro-fenil)-7-(2-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 30 7-(2,5-Difluoro-bencil)-8-(2,3-difluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(2,3-Difluoro-fenil)-7-(3-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina

- 8-(2,3-Difluoro-fenil)-7-(4-etoxi-bencil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(2,3-Difluoro-fenil)-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(2,3-Difluoro-fenil)-7-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(2,3-Difluoro-bencil)-8-(2,3-difluoro-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 5 7-(2,4-Dimetoxi-bencil)-8-(3-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(3-Fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- (3-Bromo-fenil)-[8-(3-fluoro-fenil)-5,6-dihidro-8H-tetrazolo[1,5-a]pirazin-7-il]-metanona
- 8-(4-Fluoro-fenil)-7-piridin-3-ilmetil-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(4-Fluoro-fenil)-7-piridin-4-ilmetil-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 10 8-(4-Fluoro-fenil)-7-(1-metil-1H-pirazol-3-ilmetil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(3-Metil-bencil)-8-piridin-2-il-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(3-Metil-bencil)-8-piridin-4-il-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-Bencil-8-(4-isopropoxi-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-Bencil-8-(3-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 15 7-Bencil-8-(4-etil-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(4-Fluoro-bencil)-8-(3-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(3-Bromo-bencil)-8-m-tolil-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(4-Fluoro-fenil)-7-(3-metil-bencil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-Bencil-8-(3-bromo-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 20 8-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-7-(3-metil-bencil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(3-Bromo-bencil)-8-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(4-Cloro-fenil)-7-(3-metil-bencil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(2,3-Difluoro-bencil)-8-(2,5-dimetoxi-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-Bencil-8-(4-butoxi-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 25 8-(4-Isopropoxi-fenil)-7-(3-metil-bencil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-Bencil-8-m-tolil-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-Bencil-8-(3,5-difluoro-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-Bencil-8-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(4-Butoxi-fenil)-7-(3-metil-bencil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 30 7-(3-Bromo-bencil)-8-(4-isopropil-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(3-Metil-bencil)-8-fenil-5,6,7,8-tetraidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina

- 8-(4-Cloro-fenil)-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(3-Bromo-bencil)-8-(3,5-difluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(3-Bromo-bencil)-8-(2,5-difluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- {4-[7-(3-Bromo-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenil}-dimetil-amina
- 5 7-(3-Bromo-bencil)-8-(4-isopropoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-Bencil-8-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-Bencil-8-(2,5-difluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-Bencil-8-(2,3-difluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-Ciclohexil-8-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 10 7-(3-Bromo-bencil)-8-(4-etoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(3-Fluoro-fenil)-7-(3-metil-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(3-Fluoro-fenil)-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(4-Etoxi-fenil)-7-(3-metil-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(3-Bromo-bencil)-8-(2-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 15 7-(3-Bromo-bencil)-8-(4-metoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(4-Isopropoxi-fenil)-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-Bencil-8-(4-metoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(3-Bromo-bencil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(3,5-Difluoro-fenil)-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 20 8-(4-Fluoro-fenil)-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- {4-[7-(4-Fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenil}-dimetil-amina
- 7-Bencil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(2,5-Dimetoxi-fenil)-7-(4-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- Dimetil-{4-[7-(3-metil-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenil}-amina
- 25 8-(4-Butoxi-fenil)-7-(2-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-8-(4-isopropoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(4-Fluoro-bencil)-8-(4-isopropoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-7-(4-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(4-Etoxi-fenil)-7-(4-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 30 7-Bencil-8-(2,5-dimetoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(2,4-Difluoro-fenil)-7-(3-metil-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina

- 8-(2-Fluoro-fenil)-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(4-Cloro-fenil)-7-(2-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-Fenil-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(2,5-Difluoro-fenil)-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 5 8-(2,5-Dimetoxi-fenil)-7-(2-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(4-Isopropoxi-fenil)-7-(5-metil-furan-2-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(3-Cloro-bencil)-8-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(3-Ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-4-il)-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(3-Isopropil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 10 7-(4-Fluoro-bencil)-8-(4-metoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(3-Metoxi-bencil)-8-(4-metoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(4-Cloro-bencil)-8-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- {4-[7-(4-Isopropoxi-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenil}-dimetil-amina
- 7-Bencil-8-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 15 7-Bencil-8-(4-etil-fenil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(3-Isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-7-(2H-pirazol-3-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(3-Isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-7-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(1-Etil-1H-pirazol-4-ilmetil)-8-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-8-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 20 8-(3-Isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]-pirazina
- 7-(2-Cloro-bencil)-8-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(3-Ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(1-Bencil-3-terc-butil-1H-pirazol-4-il)-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 25 7-(1-Bencil-1H-pirazol-4-ilmetil)-8-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 8-(1-Bencil-3-isopropil-1H-pirazol-4-il)-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 7-(3-Bromo-bencil)-8-(3-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- [4-(7-Bencil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazin-8-il)-fenil]-dimetil-amina
- (R)-7-Bencil-8-(4-etil-fenil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- 30 (S)-7-Bencil-8-(4-etil-fenil)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina
- (R)-8-(3-Isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina

(S)-8-(3-Isopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-7-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina

(R)-7-(3-Bromo-bencil)-8-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina

(S)-7-(3-Bromo-bencil)-8-(4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina

(R)-7-(3-Bromo-bencil)-8-m-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina

5 (S)-7-(3-Bromo-bencil)-8-m-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina

(S)-7-Bencil-8-(4-etil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina

(R)-7-Bencil-8-(4-etil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina

(R)-7-Bencil-8-(4-butoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina

(S)-7-Bencil-8-(4-butoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina

10 (R)-8-(4-Fluoro-fenil)-7-(3-metil-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina

(S)-8-(4-Fluoro-fenil)-7-(3-metil-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina

(S)-7-(4-Fluoro-bencil)-8-(3-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina

(R)-7-(4-Fluoro-bencil)-8-(3-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]pirazina,

15 o solvatos, tautómeros o estereoisómeros de los mismos, así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

20 **12.** Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se definen como en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o solvatos, tautómeros o estereoisómeros del mismo así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, como principio activo, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 **13.** La composición farmacéutica según la reivindicación precedente que además comprende un segundo principio activo o solvatos, tautómeros o estereoisómeros del mismo así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, en la que ese segundo principio activo es distinto de un compuesto de fórmula (I) en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se definen como en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

**14.** Medicamento que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se definen como en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o solvatos, tautómeros o estereoisómeros del mismo, así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

30 **15.** Un compuesto de fórmula (I) en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se definen como en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o solvatos, tautómeros o estereoisómeros del mismo así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en la prevención y/o tratamiento de la artritis reumatoide, artritis inducida por colágeno (AIC), espondilitis anquilosante, lupus eritematoso sistémico (LES), esclerosis múltiple (EM), psoriasis, eccema, atópico, enfermedad inflamatoria  
35 intestinal (EII), enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, asma, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), hepatitis autoinmune, obesidad, diabetes de tipo 1 y de tipo 2 y resistencia a la insulina.

**16.** Set (kit) que comprende envases independientes de

40 a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se definen como en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o solvatos, tautómeros o estereoisómeros del mismo así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas sus mezclas en todas las proporciones; y

b) una cantidad eficaz de un principio activo adicional no siendo este principio activo adicional un compuesto de fórmula (I) donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se definen como en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.



**17.** Proceso para la producción de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o solvatos, tautómeros o estereoisómeros del mismo, así como las sales fisiológicamente aceptables de cada uno de los anteriores, caracterizándose el proceso porque

(a) se mezclan una amina primaria  $R^1-NH_2$  y un aldehído  $R^2-CHO$ ;

5 (b) se añaden éster 2-isociano-etílico del ácido toluen-4-sulfónico y una fuente de anión azida ( $N_3^-$ ) a la mezcla obtenida en el paso (a);

donde  $R^1$  y  $R^2$  se definen como en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11;

con la condición de que se excluya la producción de 7-bencil-8-(4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-tetrazolo[1,5-a]-pirazina.