

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 689 526**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 487/14 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 19/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2014** **PCT/US2014/027450**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014** **WO14152537**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014** **E 14722872 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.08.2018** **EP 2970304**

54 Título: **Moduladores de P2X7**

30 Prioridad:

14.03.2013 US 201361785478 P

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

14.11.2018

73 Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

72 Inventor/es:

AMERICKS, MICHAEL K.;
RECH, JASON C.;
SAVALL, BRAD M. y
WALL, JESSICA L.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 689 526 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

Moduladores de P2X7

5 REFERENCIA CRUZADA A APLICACIONES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud de Estados Unidos Nº 61/785.478 presentada el 14 de marzo de 2013.

10 CAMPO DE LA INVENCION

[0002] La presente invención se relaciona con compuestos que tienen propiedades de modulación de P2X7, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, los procesos químicos para la preparación de estos compuestos y su uso en el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad del receptor P2X7 en los animales, en particular seres humanos. Los compuestos en esta invención también se pueden usar como radiotrazadores para evaluar la ocupación del receptor P2X7 en animales, en particular humanos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0003] El receptor P2X7 es un canal iónico activado por ligando y está presente en una variedad de tipos de células, en gran parte los conocidos por estar implicados en el proceso inflamatorio y/o inmune, específicamente, macrófagos y monocitos en la periferia y predominantemente en células gliales (microglia y astrocitos) del SNC. (Duan y Neary, Glia 2006, 54, 738 - 746; Skaper et al., FASEB J 2009, 24, 337 - 345; Surprenant y North, Annu. Rev. Physiol., 2009, 71, 333 - 359). La activación del receptor P2X7 por nucleótidos extracelulares, en particular trifosfato de adenosina, conduce a la liberación de citoquinas proinflamatorias IL-1 β e IL-18 (Muller, y col., Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2011, 44, 456-464), formación de células gigantes (macrófagos/células microgliales), desgranulación (mastocitos) y eliminación de L-selectina (linfocitos) (Ferrari et al., J. Immunol., 2006, 176, 3877-3883; Surp Renant y North, Annu. Rev. Physiol. 2009, 71, 333-359). Los receptores de P2X7 también se localizan en células presentadoras de antígenos (queratinocitos, células acinares salivales (células parótidas)), hepatocitos, eritrocitos, células eritroleucémicas, monocitos, fibroblastos, células de la médula ósea, neuronas y células mesangiales renales.

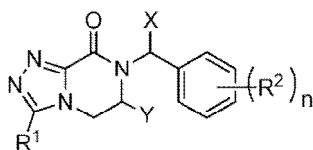
[0004] La importancia de P2X7 en el sistema nervioso surge principalmente a partir de experimentos utilizando Ratones P2X7 knock out. Estos ratones demuestran el papel de P2X7 en el desarrollo y mantenimiento del dolor, ya que estos ratones estaban protegidos contra el desarrollo de dolor inflamatorio inducido por adyuvante y dolor neuropático inducido por ligación nerviosa parcial (Chessell et al., Pain 2005, 114, 386-396). Además, los ratones P2X7 knock out también exhiben un fenotipo antidepressivo basado en una inmovilidad reducida en ensayos de natación forzada y suspensión de cola (Basso et al., Behav Brain Res. 2009, 198, 83-90). Además, la vía P2X7 está relacionada con la liberación de la citoquina proinflamatoria, IL-1 β , que se ha relacionado con la precipitación de trastornos del estado de ánimo en humanos (Dantzer, Immunol. Allergy Clin. North Am. 2009, 29, 247- 264; Capuron y Miller, Pharmacol. Ther. 2011, 130, 226 - 238). Además, en modelos murinos de la enfermedad de Alzheimer, P2X7 se reforzó alrededor de las placas amiloides indicando también un papel de este objetivo en dicha patología (Parvathenani y col., J. Biol. Chem. 2003, 278, 13309-13317).

[0005] El documento WO 2010/125102 divulga derivados de 5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina que se cree que modulan la función del receptor P2X7 y que son capaces de antagonizar los efectos de ATP en el receptor P2X7.

[0006] En vista de la importancia clínica de P2X7, la identificación de compuestos que modulan la función del receptor P2X7 representa una vía atractiva en el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos. Dichos compuestos se proporcionan en este documento.

Sumario de la invención

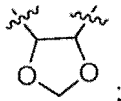
[0007] La invención se refiere a las realizaciones generales y preferidas definidas, respectivamente, por las reivindicaciones independientes y dependientes adjuntas, que se incorporan por referencia en el presente documento. Un aspecto de esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I):



Formula (I)

en donde:

cada R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halo, SO_2CH_3 , $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo, NO_2 , NH_2 , perhaloalquilo y perhaloalcoxi; o dos sustituyentes R^2 se toman juntos para formar:

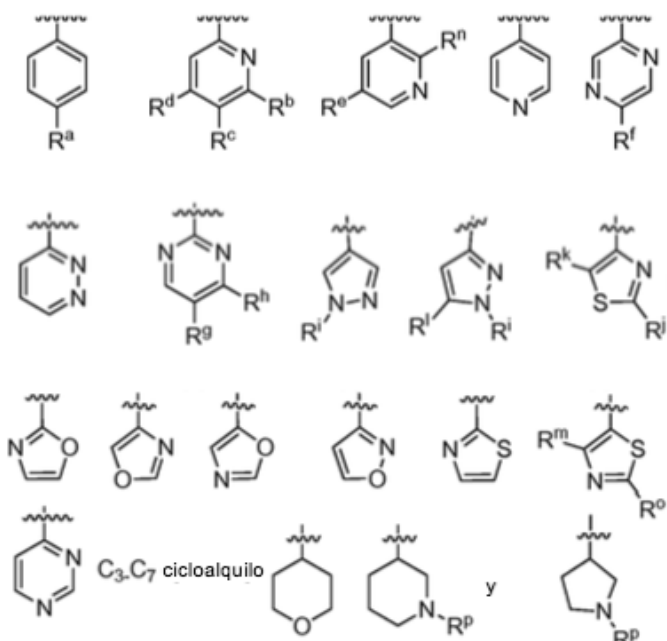


n es 0-3;

X es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$;

Y se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo y $\text{C}_3\text{-C}_4$ cicloalquilo;

R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en:



R^a , R^c y R^g son independientemente H o halo;

R^d es H o $\text{C}_1\text{-C}_3$ alcoxi;

R^e se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ y halo;

R^b , R^f , R^h , R^i , R^j , R^k , R^l , R^m , R^n , R^o se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo y perhaloalquilo; y

R^p es H o $\text{C}(\text{O})\text{OtBu}$; o

sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I).

Se proporcionan realizaciones adicionales mediante sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I).

En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto seleccionado entre aquellas especies descritas o ejemplificadas en la descripción detallada a continuación.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas para tratar una enfermedad, trastorno o condición médica mediada por la actividad del receptor P2X7, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I).

[0008] Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden comprender además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

[0009] En otro aspecto, las formas de realización químicas de la presente invención son útiles como moduladores de los receptores P2X7. Por lo tanto, la invención se refiere a un compuesto para uso en un método para modular la actividad del receptor P2X7, que incluye cuando dicho receptor está en un sujeto, que comprende exponer el

receptor P2X7 a una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I).

[0010] En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto para uso en un método de tratamiento de un sujeto que sufre de o está diagnosticado con una enfermedad, trastorno, o condición médica mediada por la actividad del receptor P2X7, que comprende la administración al sujeto en necesidad de tal tratamiento de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I). Realizaciones adicionales de los métodos de tratamiento se exponen en la descripción detallada.

[0011] En otro aspecto, el método de estudio de compuestos marcados isotópicamente en estudios metabólicos (preferiblemente con ^{14}C), reacción en estudios cinéticos (con, por Ejemplo ^2H o ^3H), de detección o de formación de imágenes técnicas [tales como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT)], incluidos ensayos de distribución de tejido de fármaco o sustrato, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. Por ejemplo, un compuesto marcado con ^{18}F o ^{11}C pueden ser particularmente preferidos para estudios PET o SPECT.

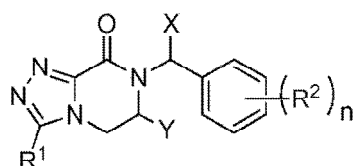
[0012] Un objeto de la presente invención consiste en superar o mejorar al menos una de las desventajas de las metodologías convencionales y/o de la técnica anterior, o proporcionar una alternativa útil a la misma.

[0013] Formas de realización adicionales, características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y a través de la práctica de la invención.

[0014] Las realizaciones adicionales de esta invención incluyen métodos de fabricación de compuestos de Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I).

Descripción detallada de la invención

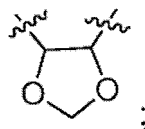
[0015] Un compuesto de Fórmula I:



Formula (I)

en donde:

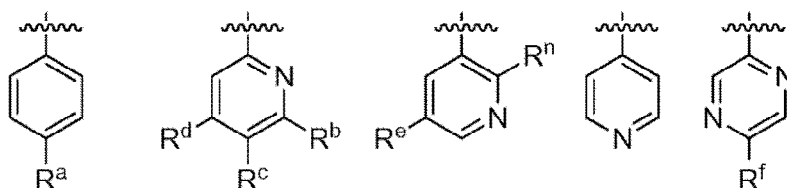
cada R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halo, SO_2CH_3 , $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo, NO_2 , NH_2 , perhaloalquilo y perhaloalcoxi; o dos sustituyentes R^2 se toman juntos para formar:

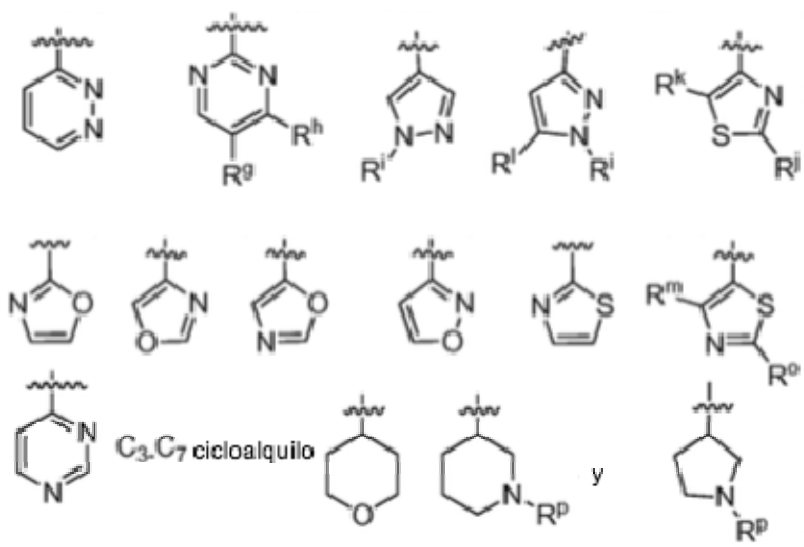


n es 0-3;

X es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$;

Y se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo y $\text{C}_3\text{-C}_4$ cicloalquilo; R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en:





R^a , R^c y R^g son independientemente H o halo;

R^d es H o C_1 - C_3 alcoxi:

R^e se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, C₁-C₃ alquilo y halo;

R^b, R^f, Rⁿ, Rⁱ, R^j, R^k, R^l, R^m, Rⁿ, R^o se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, C₁-C₃ alquilo y perhaloalquilo; y

R^p es H o $C(O)OtBu$; o

sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I).

[0016] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en el que R^2 es halo.

[0017] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que R² es perfluoroalquilo.

[0018] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en donde R² es halo y perfluoroalquilo.

[0019] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en donde n es 0-2.

[0020] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en donde n es 1-2.

[0021] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en donde n es 2.

[0022] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en donde al menos un R² sustituyente está en la posición orto.

[0023] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en donde al menos un R² sustituyente está en la posición meta.

[0024] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en donde al menos un R² sustituyente está en la posición orto y al menos un R² sustituyente está en la posición meta.

[0025] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que R² es Cl o F.

[0026] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en donde R^2 es CF_3 .

[0027] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), donde n es 2, R² es CF₃ y R² es Cl.

[0028] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en donde n es 2, R² es Cl y está en la posición orto y R² es CF₃ y está en la posición meta.

[0029] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), donde Y es C₁-C₃ alquilo o C₃-C₄ cicloalquilo.

[0030] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que Y es C₁-C₃ alquilo.

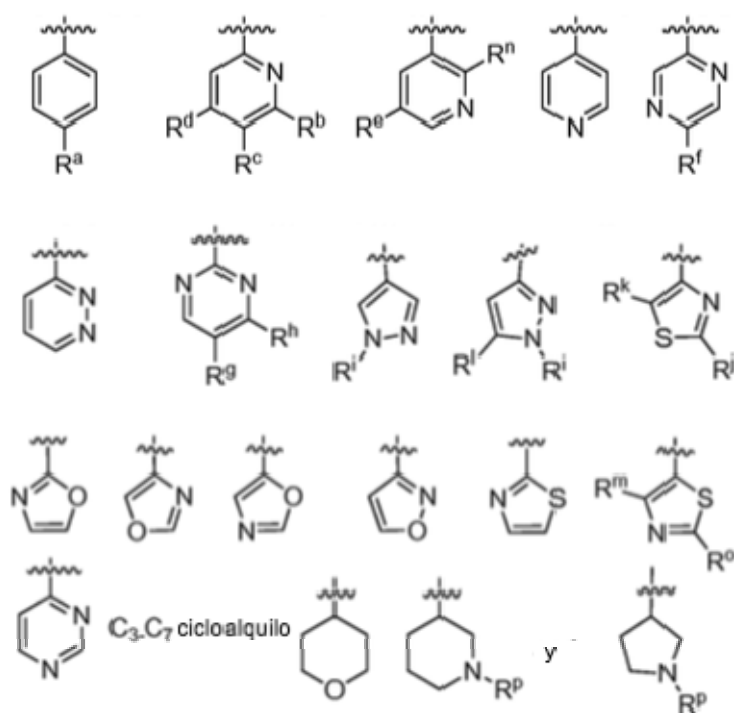
[0031] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en donde Y es CH₃, CH₃ CH₂, o ciclopropilo.

[0032] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en donde Y es CH₃ o CH₃ CH₂.

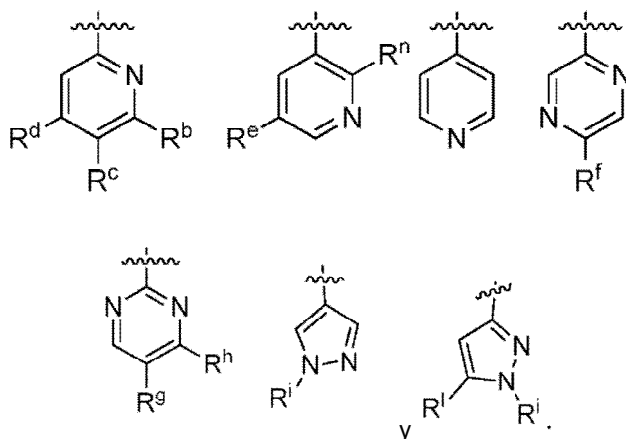
[0033] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que X es H o CH₃.

[0034] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que X es H.

[0035] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en:

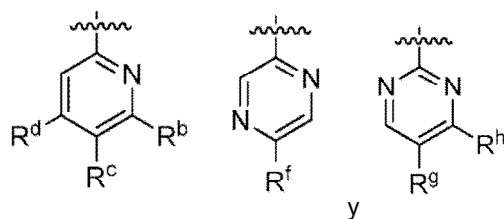


Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en:

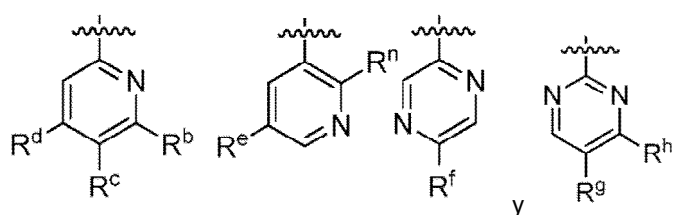


[0036] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en donde R¹ se selecciona del

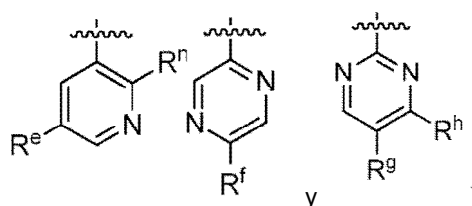
grupo que consiste en:



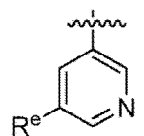
[0037] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en:



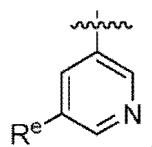
[0038] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en:



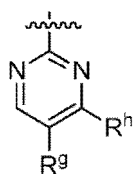
[0039] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en donde R^1 es:



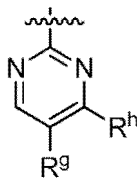
[0040] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que R^e es F y R^1 es:



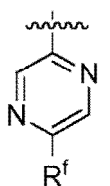
[0041] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en donde R^1 es:



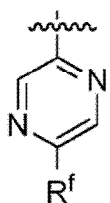
[0042] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que R^g es F, R^h es H y R^1 es



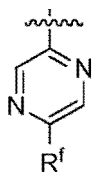
[0043] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que R^1 es



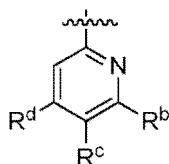
[0044] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que R^f es H y R^1 es



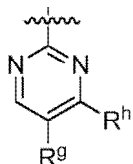
[0045] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que Y es ciclopropilo, X es H, n es 2, R^2 está en la posición orto y es Cl, R^2 está en la posición meta y es CF_3 , R^f es H y R^1 es



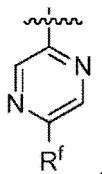
[0046] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en donde Y es metilo, X es H, n es 2, R^2 está en la posición orto y es Cl, R^2 está en la posición meta y es CF_3 , R^c es F, R^b y R^d son H y R^1 es



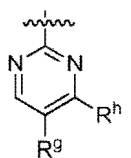
[0047] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en donde Y es CH_3 , X es H, R^2 está en la posición orto y es Cl, R^2 está en la posición meta y es CF_3 , R^g es F, R^h es H y R^1 es



[0048] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en donde Y es CH₃, X es H, R² está en la posición orto y es Cl, R² está en la posición meta y es CF₃, R^f es H y R¹ es



[0049] Una realización adicional de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en donde Y es CH₃, X es H, R² está en la posición orto y es Cl, R² está en la posición meta y es CF₃, R^g es ³H, R^h es H y R¹ es



[0050] Una realización adicional de la invención es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los que se presentan en la Tabla 1:

Tabla 1. Compuestos de la invención

5	7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-3-(4-fluorofenilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	7-(2,3-Diclorobencilo)-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	(±)-7-[1-[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]etilo]-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
10	7-(2,6-Diclorobencilo)-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	7-(2,3-Difluorobencilo)-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	7-[4-cloro-2-(metilsulfonilo)bencilo]-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	7-(2,3-Diclorobencilo)-3-piridina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
15	7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-3-piridina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	7-[2-Metilo-3-(trifluorometilo)bencilo]-3-piridina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	(±)-7-(2,3-Diclorobencilo)-6-metilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	(6R)-7-(2,3-Diclorobencilo)-6-metilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
20	(6S)-7-(2,3-Diclorobencilo)-6-metilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	(±)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
25	(6R)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	(6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	(6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-3-(4-fluorofenilo)-6-metilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
30	(6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-piridina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	(6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-(5-metilpirazin-2-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
35	(6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-(1,3-oxazol-2-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	(6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-(1,3-oxazol-4-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
40	(6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-(1,3-oxazol-5-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	(6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-(1-metilo-1H-pirazol-3-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	(6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
45	(6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	(6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-(5-metilo-1H-pirazol-3-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
50	(6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-pirimidina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	(6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona

55

60

65

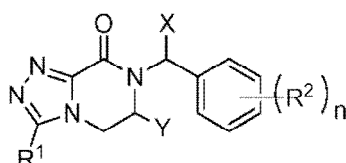
5	(6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-piridina-3-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	(6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-3-(5-fluoropiridina-2-ilo)-6-metilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	(6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-(1,3-tiazol-2-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
10	(6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-(1,3-tiazol-4-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	(6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-pirimidina-4-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
15	(6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-6-metilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	(6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-3-4-metoxipiridina-2-ilo)-6-metilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	(6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-(2-metilo-1,3-tiazol-4-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
20	(6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-(1,3-tiazol-5-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	(6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-[2-(trifluorometilo)-1,3-tiazol-4-ilo]-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	(6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-3-(2,4-dimetilo-1,3-tiazol-5-ilo)-6-metilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
25	(6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-(4-metilo-1,3-tiazol-5-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	(6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-3-isoxazol-3-ilo-6-metilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	(6S)-3-(5-Bromopirimidina-2-ilo)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
30	(6S)-3-(5-Tritopirimidina-2-ilo)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	(6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-piridazin-3-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	(6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-3-(5-fluoropiridina-3-ilo)-6-metilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
35	(6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-(6-metilpiridina-2-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	(6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-piridina-4-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	(6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-(2-metilpiridina-3-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
40	(6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-3-ciclobutilo-6-metilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	(6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-3-ciclopropil-6-metilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	(6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-3-ciclohexil-6-metilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
45	(6S)-3-(5-cloropiridina-3-ilo)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	(6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	(6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-[4-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo]-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
50	(6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-[6-(trifluorometilo)piridina-2-ilo]-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	(6S)-3-(5-cloropiridina-2-ilo)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	(6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-(5-metilpiridina-3-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
55	(6S)-terc-Butilo-3-[7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-3-ilo]pirrolidina-1-carboxilato
	(6S)-terc-Butilo-3-[7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-3-ilo]piperidina-1-carboxilato
60	
65	

	(6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-piperidina-3-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
5	(±)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-ciclopropilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	(6R*)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-ciclopropilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	(6S*)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-ciclopropilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
10	(±)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-ciclopropilo-3-pirimidina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	(6R*)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-ciclopropilo-3-pirimidina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	(6S*)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-ciclopropilo-3-pirimidina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
15	(±)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-ciclopropilo-3-piridina-3-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	(±)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-ciclopropilo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
20	(±)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-ciclopropilo-3-(5-fluoropiridina-2-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	(±)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-ciclopropilo-3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
25	(6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-etilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	(6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-etilo-3-pirimidina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	(6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-etilo-3-piridina-3-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
30	(6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-etilo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	(6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-etilo-3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
35	(6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-etilo-3-(5-fluoropiridina-2-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	(6S)-6-Metilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	(6S)-7-(2-cloro-4-fluorobencilo)-6-metilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
40	(6S)-7-Bencilo-6-metilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	(6S)-7-(2-clorobencilo)-6-metilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	(6S)-7-[2-cloro-4-(metilsulfonilo)bencilo]-6-metilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
45	(6S)-7-[4-cloro-2-(metilsulfonilo)bencilo]-6-metilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	(6S)-6-Metilo-3-pirazina-2-ilo-7-[2-(trifluorometoxi)bencilo]-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	(6S)-7-[(6-cloro-1,3-benzodioxol-5-ilo)metilo]-6-metilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
50	(6S)-6-Metilo-7-[2-Metilo-3-(trifluorometilo)bencilo]-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	(6S)-7-(2,6-Diclorobencilo)-6-metilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	(6S)-7-(2,6-Dimetilbencilo)-6-metilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
55	(6S)-6-Metilo-3-pirazina-2-ilo-7-[3-(trifluorometilo)bencilo]-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	(6S)-6-Metilo-7-(2-nitrobencilo)-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	(6S)-7-(2-cloro-5-nitrobencilo)-6-metilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
60	(6S)-7-(5-Amino-2-clorobencilo)-6-metilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	(6S)-6-Metilo-7-(1-feniletilo)-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	(6S)-6-Metilo-7-[(1R/S)-1-feniletilo]-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
	(6S)-6-Metilo-7-[(1R*)-1-feniletilo]-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona
65	(6S)-6-Metilo-7-[(1S*)-1-feniletilo]-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona

(S)-7-(2-cloro-3-(trifluorometilo)encilo)-3-ciclopentilo-6-metilo-6,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
(S)-7-(2-cloro-3-(trifluorometilo)encilo)-3-cicloheptilo-6-metilo-6,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona; y
7-(2-cloro-3-(trifluorometilo)encilo)-6-ciclobutilo-3-(pirazina-2-ilo)-6,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

[0051] Una realización adicional de la invención es una composición farmacéutica para tratar una enfermedad, trastorno o condición médica mediada por la actividad de P2X7 que comprende:

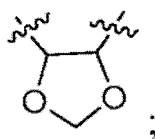
(a) una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula (I)



Formula (I)

en donde:

cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halo, SO₂CH₃, C₁-C₃ alquilo, NO₂, NH₂, perhaloalquilo y perhaloalcoxi; o dos sustituyentes R² se toman juntos para formar:

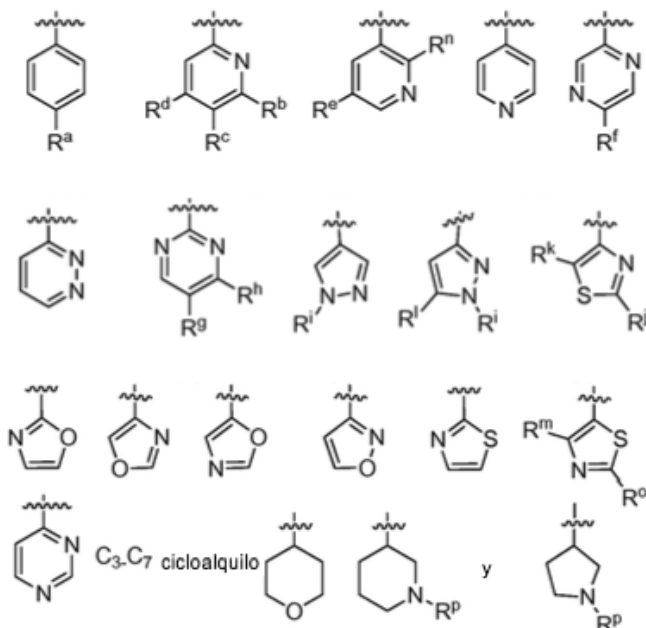


n es 0-3:

X es H o C₁-C₃ alquilo;

Y se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, C₁-C₃ alquilo y C₃-C₄ cicloalquilo;

R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en:



R^a , R^c y R^g son independientemente H o halo;

R^d es H o C_1 - C_3 alcoxi;

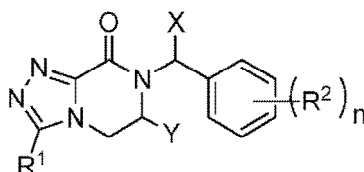
R^e se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, C₁-C₃ alquilo y halo;

R^b, R^f, R^h, Rⁱ, R^j, R^k, R^l, R^m, Rⁿ, R^o se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, C₁-C₃ alquilo y perhaloalquilo; y R^p es H o C(O)OtBu; o

sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I).

(b) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

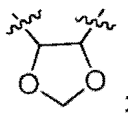
[0052] Una realización adicional de la invención es un compuesto para uso en un método de tratamiento de un sujeto que sufre de o se diagnostica con una enfermedad, trastorno, o condición médica mediada por la actividad del receptor P2X7, que comprende la administración a un sujeto en necesidad de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula (I):



Formula (I)

en donde:

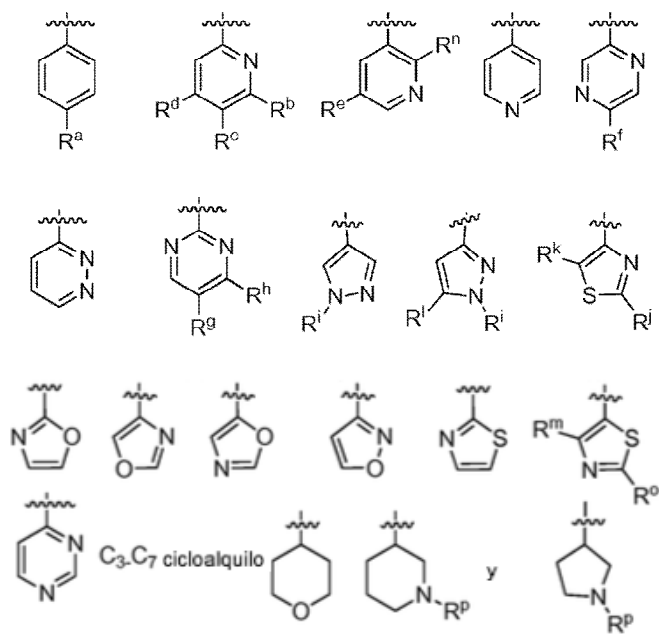
cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halo, SO₂CH₃, C₁-C₃ alquilo, NO₂, NH₂, perhaloalquilo y perhaloalcoxi; o dos sustituyentes R² se toman juntos para formar:



n es 0-3;

X es H o C₁-C₃ alquilo;

Y se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, C₁-C₃ alquilo y C₃-C₄ cicloalquilo; R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:



R^a, R^c y R^g son independientemente H o halo;

R^d es H o C₁-C₃ alcoxi;

R^e se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, C₁-C₃ alquilo y halo;

R^b, R^f, Rⁿ, Rⁱ, R^j, R^k, R^l, R^m, R^o se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, C₁-C₃ alquilo y perhaloalquilo; y

R^p es H o C(O)OtBu; o

sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I).

[0053] En formas de realización preferidas del método inventivo, la enfermedad, trastorno, o condición médica se selecciona de: enfermedades del sistema autoinmune e inflamatorio tales como: artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis, choque séptico, dermatitis alérgica, asma, asma alérgica, asma de leve a grave, asma resistente a esteroides, fibrosis pulmonar idiopática, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e hiperreactividad de las vías respiratorias; enfermedades del sistema nervioso y neuroinmune tales como estados de dolor agudo y crónico de dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor espontáneo (dolor inducido por opioides, neuropatía diabética, neuralgia postherpética, lumbalgia, dolor neuropático inducido por quimioterapia, fibromialgia) (Romagnoli, R, et al., Expert Opin. Ther. Targets, 2008, 12 (5), 647-661), y enfermedades involucradas con y sin neuroinflamación del SNC, tales como trastornos del estado de ánimo (depresión mayor, trastorno depresivo mayor, depresión resistente al tratamiento, trastorno bipolar, depresión ansiosa, ansiedad) (Friedle, SA, et al., Recent Patents on CNS Drug Discovery, 2010, 5, 35-45, Romagnoli, R, et al., Expert Opin. Ther. Targets, 2008, 12 (5), 647-661), cognición, trastornos del sueño, esclerosis múltiple (Sharp, AJ, et al., J Neuroinflammation. 2008 8 de agosto; 5: 33, Oyanguren-Desez O, et al., Cell Calcium. 2011 Nov; 50 (5): 468-72, Grygorowicz, T, et al., Neurochem Int. 2010 Dec; 57 (7): 823-9), ataques epilépticos (Engel, T, et al., FASEB J 2012 Abr; 26 (4): 1616-28, Kim, JE, et. Alabama. Neurol Res. 2009 Nov; 31 (9): 982-8, Avgonone, E, et.al., J Neurosci. 2008 Sep 10; 28 (37): 9133-44), enfermedad de Parkinson (Marcellino, D, et al., J Neural Transm. 2010 Jun; 117 (6): 681-7), esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer (Díaz- Hernández JI, et al., Neurobiol Aging. 2012 Aug; 33 (8): 1816 - 28, Delarasse C, J Biol Chem. 2011 Jan 28; 286 (4): 2596 - 606, Sanz JM, et al., J Immunol. 2009 1 de abril; 182 (7): 4378-85), enfermedad de Huntington (Díaz-Hernández M, et al., FASEB J. 2009 jun; 23 (6): 1893-906), autismo, lesión de la médula espinal e isquemia cerebral/lesión cerebral traumática (Chu K, et al., J Neuroinflammation. 18 de abril 2012; 9: 69, Arbeloa J, et al., Neur obiol Dis. 2012 Mar; 45 (3): 954- 61).

[0054] El antagonismo de P2X7 también puede ser beneficioso en varios trastornos relacionados con el estrés. Además, la intervención P2X7 puede ser beneficiosa en enfermedades de los sistemas cardiovascular, metabólico, gastrointestinal y urogenital como la diabetes (Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004 Jul; 24 (7): 1240-5, J Cell Physiol. 2013 enero; 228 (1): 120-9), trombosis (Furlan-Freguia C, y col., J Clin Invest. 2011 Jul; 121 (7): 2932-44), síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, cardiopatía isquémica, hipertensión (Ji X, et al., Am J Physiol Renal Physiol. 2012 Oct; 303 (8): F1207-15), infarto de miocardio y disfunción del tracto urinario inferior como la incontinencia. El antagonismo de P2X7 también puede presentar una nueva estrategia terapéutica para trastornos esqueléticos, concretamente osteoporosis/osteopetrosis y también puede modular la función secretora de las glándulas exocrinas. También se hipotetiza que el bloqueo de P2X7 también puede ser beneficioso para el glaucoma, la cistitis intersticial (Martins JP, y col., Br J Pharmacol. 2012 Jan; 165 (1): 183-96) y el síndrome del tracto urinario inferior (Br J Pharmacol). 2012 enero; 165 (1): 183-96), IBD/IBS (J Immunol. 2011 1 de agosto; 187 (3): 1467-74. Epub 2011 22 de junio), Sueño, RA/OA, Tos/COPD/asma, enfermedad cardiovascular, GN, obstrucción ureteral, diabetes mellitus, hipertensión, sepsis, isquemia, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Chaga, clamidia, neuroblastoma, tuberculosis, enfermedad renal poliquística y migraña.

[0055] Una realización adicional de la invención es un compuesto para uso en un método de tratamiento de un sujeto que sufre de o está diagnosticado con una enfermedad, trastorno, o condición médica mediada por la actividad del receptor P2X7, en donde la enfermedad, trastorno, o condición médica es seleccionada del grupo que consiste en: artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis, shock séptico, dermatitis alérgica, asma, asma alérgica, asma leve a grave, asma resistente a esteroides, fibrosis pulmonar idiopática, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) e hiper-receptividad de la vía aérea; enfermedades del sistema nervioso y neuroinmune tales como estados de dolor agudo y crónico de dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor espontáneo (dolor inducido por opioides, neuropatía diabética, neuralgia postherpética, lumbalgia, dolor neuropático inducido por quimioterapia, fibromialgia); enfermedades involucradas con y sin neuroinflamación del SNC tales como trastornos del estado de ánimo (depresión mayor, trastorno depresivo mayor, depresión resistente al tratamiento, trastorno bipolar, depresión ansiosa, ansiedad), cognición, trastornos del sueño, esclerosis múltiple, ataques epilépticos, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, autismo, lesión de la médula espinal e isquemia cerebral/lesión cerebral traumática, trastornos relacionados con el estrés; enfermedades de los sistemas cardiovascular, metabólico, gastrointestinal y urogenital, como diabetes, diabetes mellitus, trombosis, síndrome del intestino irritable, EII, enfermedad de Crohn, cardiopatía isquémica, isquemia, hipertensión, enfermedad cardiovascular, infarto de miocardio y disfunción del tracto urinario inferior, como incontinencia, síndrome del tracto urinario inferior, enfermedad renal poliquística, glomerulonefritis, (GN); trastornos del esqueleto, a saber, osteoporosis/osteopetrosis; y glaucoma, cistitis intersticial, tos, obstrucción ureteral, sepsis, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Chaga, clamidia, neuroblastoma, tuberculosis y migraña.

[0056] Una realización adicional de la invención es un compuesto para uso en un método de tratamiento de un sujeto que sufre de o está diagnosticado con una enfermedad, trastorno, o condición médica mediada por la actividad del receptor P2X7 en donde la enfermedad, trastorno o condición médica es una depresión resistente al tratamiento.

[0057] Adicionales formas de realización, características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y a través de la práctica de la invención.

[0058] La invención puede ser más completamente apreciada por referencia a la siguiente descripción, incluyendo el siguiente glosario de términos y los ejemplos finales.

[0059] Como se usa en el presente documento, los términos "incluyendo", "que contiene" y "que comprende" se usan en el presente documento en su sentido abierto, no limitante.

[0060] El término "alquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me, que también se puede representar estructuralmente por el símbolo, "I"), etilo (Et), n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo (tBu), pentilo, isopentilo, terc-pentilo, hexilo, isohexilo y grupos que, a la luz de los expertos habituales en la técnica y las enseñanzas proporcionadas en este documento, se considerarían equivalentes a cualquiera de los ejemplos anteriores. El término C₁-C₃ alquilo o C₁₋₃ alquilo tal como se utiliza aquí se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 3 átomos de carbono en la cadena.

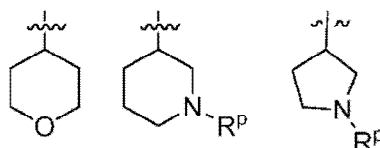
[0061] El término "alcoxi" incluye un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en la cadena con un oxígeno terminal que une el grupo alquilo al resto de la molécula. Alcoxi incluye metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi y pentoxi. El término C₁-C₃ alcoxi tal como se utiliza aquí se refiere a un grupo lineal o alquilo de cadena ramificada que tiene de 1 a 3 átomos de carbono en la cadena con un oxígeno terminal que une el grupo alquilo al resto de la molécula. Ejemplos de un sustituyente de C₁-C₃ alcoxi incluyen, por ejemplo: metoxi, etoxi y isopropoxi.

[0062] El término "cicloalquilo" se refiere a un carbociclo saturado que tiene de 3 a 7 átomos en el anillo por carbociclo. Ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen las siguientes entidades, en forma de restos unidos adecuadamente:



El término "C₃-C₇ cicloalquilo" tal como se utiliza aquí se refiere a un carbociclo saturado que tiene de 3 a 7 átomos en el anillo. El término "C₃-C₄ cicloalquilo" tal como se utiliza aquí se refiere a un carbociclo saturado que tiene de 3 a 4 átomos de anillo.

[0063] Un "heterocicloalquilo" se refiere a una estructura de anillo monocíclico que está saturada y tiene de 4 a 6 átomos de anillo por estructura de anillo seleccionados de átomos de carbono y un heteroátomo seleccionado de nitrógeno y oxígeno. Las entidades ilustrativas, en forma de restos unidos adecuadamente, incluyen:

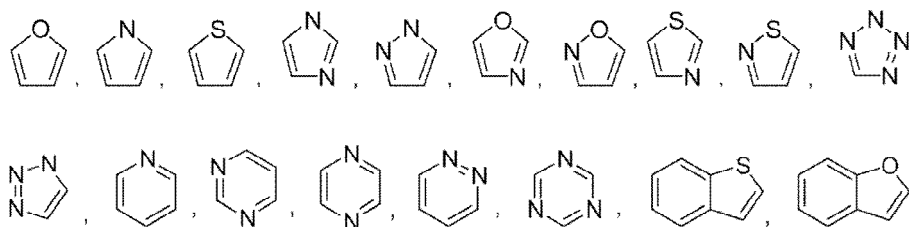


[0064] El término "arilo" se refiere a un anillo monocíclico, carbociclo aromático (estructura de anillo que tiene átomos de anillo que son todos de carbono) que tienen 6 átomos por anillo. (Átomos de carbono en los grupos arilo son hibridados por sp².)

[0065] El término "fenilo" representa el siguiente resto:



[0066] El término "heteroarilo" se refiere a un heterociclo monocíclico o bicíclico fusionado (estructura de anillo de átomos que tienen el anillo seleccionados entre átomos de carbono y hasta cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre) que tiene de 3 a 9 átomos en el anillo por heterociclo. Ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen las siguientes entidades, en forma de restos unidos adecuadamente:



[0067] Los expertos en la técnica reconocerán que las especies de los grupos heteroarilo, cicloalquilo, arilo y heterocicloalquilo enumerados o ilustrados anteriormente no son exhaustivas, y que también se pueden seleccionar las especies adicionales dentro del alcance de estos términos definidos.

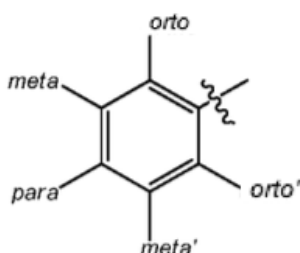
[0068] El término "halo" representa cloro, fluoro, bromo o yodo.

[0069] El término "perhaloalquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en la cadena, al sustituir opcionalmente los hidrógenos con halógenos. Ejemplos de grupos perhaloalquilo incluyen trifluorometilo (CF_3), difluorometilo (CF_2H), monofluorometilo (CH_2F), pentafluoroetilo (CF_2CF_3), tetrafluoroetilo (CHF_2CF_3), trifluoroetilo (CH_2CF_3), tetrafluorotrifluorometiletilo ($-\text{CF}(\text{CF}_3)_2$), y grupos que a la luz de la experiencia ordinaria en la técnica y las enseñanzas proporcionadas en el presente documento serían consideradas equivalentes a uno cualquiera de los ejemplos anteriores.

[0070] El término "perhaloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en la cadena sustituyendo opcionalmente hidrógenos con halógenos. Los ejemplos de grupos perhaloalcoxi incluyen trifluorometoxi (OCF_3), difluorometoxi (OCF_2H), monofluorometoxi (OCH_2F), pentafluoroetoxi (OCF_2CF_3), tetrafluoroetoxi (OCHF_2CF_3), monofluoroetoxi ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$), trifluoroetoxi (OCH_2CF_3), tetrafluorotrifluorometiletoxí ($-\text{OCF}(\text{CF}_3)_2$), y grupos que a la luz de los expertos normales en la técnica y las enseñanzas proporcionadas en este documento se considerarían equivalentes a cualquiera de los ejemplos anteriores.

[0071] El término "sustituido" significa que el grupo o resto especificado porta uno o más sustituyentes. El término "no sustituido" significa que el grupo especificado no tiene sustituyentes. El término "opcionalmente sustituido" significa que el grupo especificado no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes. Cuando el término "sustituido" se usa para describir un sistema estructural, la sustitución debe ocurrir en cualquier posición de valencia permitida en el sistema. En los casos en los que un resto o grupo específico no se menciona expresamente como opcionalmente sustituido o sustituido con cualquier sustituyente específico, se entiende que dicho resto o grupo está destinado a no estar sustituido.

[0072] Los términos "para", "meta", y "orto" tienen los significados que se entienden en la técnica. Por lo tanto, por ejemplo, un grupo fenilo completamente sustituido tiene sustituyentes en ambas posiciones "orto" (o) adyacentes al punto de unión del anillo de fenilo, ambas posiciones "meta" (m) y la sola posición "para" (p) frente al punto de unión. Para aclarar aún más la posición de los sustituyentes en el anillo de fenilo, las 2 posiciones orto diferentes se designarán como orto y orto' y las 2 posiciones meta diferentes como meta y meta' como se ilustra a continuación.



[0073] Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en este documento no se califican con el término "aproximadamente". Se entiende que, tanto si el término "aproximadamente" se usa explícitamente o no, cada cantidad dada aquí se refiere al valor real dado, y también se refiere a la aproximación a dicho valor dado que razonablemente se inferiría basado en la habilidad ordinaria en la técnica, incluyendo equivalentes y aproximaciones debido a las condiciones experimentales y/o de medición para dicho valor dado. Siempre que se dé un rendimiento como un porcentaje, dicho rendimiento se refiere a una masa de la entidad para la que se da el rendimiento con respecto a la cantidad máxima de la misma entidad que podría obtenerse bajo las condiciones estequiométricas particulares. Las concentraciones que se dan como porcentajes se refieren a proporciones de masa, a menos que se indique lo contrario.

[0074] Los términos solución "tamponada" o solución de "tampón" se usan aquí de forma intercambiable de acuerdo con su significado estándar. Las soluciones tamponadas se usan para controlar el pH de un medio, y su elección, uso y función son conocidos por los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, GD Considine, ed., Van Nostrand's Encyclopedia of Chemistry, pág. 261, 5ª ed. (2005), que describe, entre otras cosas, soluciones de tampón y cómo las concentraciones de los componentes del tampón se relacionan con el pH del tampón. Por ejemplo, se obtiene una solución tamponada añadiendo MgSO_4 y NaHCO_3 a una solución en una proporción de 10:1 p/p para mantener el pH de la solución a aproximadamente 7,5.

[0075] Cualquier fórmula dada en el presente documento está destinado a representar compuestos que tienen las estructuras representadas por la fórmula estructural así como ciertas variaciones o formas. En particular, los compuestos de cualquier fórmula dada en este documento pueden tener centros asimétricos y, por lo tanto, existen en diferentes formas enantioméricas. Todos los isómeros ópticos de los compuestos de fórmula general, y mezclas de los mismos, se consideran dentro del alcance de la fórmula. Por lo tanto, cualquier fórmula dada en este documento pretende representar un racemato, una o más formas enantioméricas, una o más formas diastereoméricas, una o más formas atropisoméricas y mezclas de las mismas. Además, ciertas estructuras pueden existir como isómeros geométricos (es decir, isómeros cis y trans), como tautómeros o como atropisómeros.

[0076] También debe entenderse que los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la naturaleza o secuencia de unión de sus átomos o la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "isómeros". Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros".

[0077] Los estereoisómeros que no son imágenes especulares uno de otro se denominan "diastereoisómeros" y los que son imágenes especulares superponibles no el uno del otro se denominan "enantiómeros". Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, estando unido a cuatro grupos diferentes, un par de enantiómeros es posible. Un enantiómero puede caracterizarse por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe mediante las reglas de secuenciación R y S de Cahn y Prelog, o por la forma en que la molécula gira el plano de luz polarizada y se designa como dextrorrotatoria o levógira. (es decir, como isómeros (+) o (-) -, respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como enantiómero individual o como una mezcla de los mismos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se denomina "mezcla racémica".

[0078] "Tautómeros" se refieren a compuestos que son formas intercambiables de una estructura de compuesto en particular, y que varían en el desplazamiento de átomos de hidrógeno y electrones. Por lo tanto, dos estructuras pueden estar en equilibrio a través del movimiento de electrones π y un átomo (generalmente H). Por ejemplo, los enoles y las cetonas son tautómeros porque se interconvierten rápidamente mediante el tratamiento con ácido o base. Otro Ejemplo de tautomerismo son las formas aci y nitro de nitrometano de fenilo, que también se forman por tratamiento con ácido o base.

[0079] Las formas tautoméricas pueden ser relevantes para el logro de la reactividad química óptima y la actividad biológica de un compuesto de interés.

[0080] Los compuestos de la invención pueden existir también como "rotámeros", es decir, isómeros conformacionales que se producen cuando se ve obstaculizada la rotación, conduciendo a diferentes conformaciones, lo que resulta en una barrera de energía rotacional que hay que superar para conversión de un isómero conformacional a otro.

[0081] Los compuestos de esta invención pueden poseer uno o más centros asimétricos; tales compuestos pueden, por lo tanto, producirse como estereoisómeros (R)- o (S) individuales o como mezclas de los mismos.

[0082] A menos que se indique lo contrario, la descripción o denominación de un compuesto particular en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones pretende incluir tanto enantiómeros individuales como mezclas, racémicas o de otro tipo, de los mismos. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica.

[0083] Ciertos ejemplos contienen estructuras químicas que se representan como un enantiómero absoluto pero pretenden indicar material enantiopuro que es de configuración desconocida. En estos casos (R*) o (S*) se usa en el

nombre para indicar que la estereoquímica absoluta del estereocentro correspondiente es desconocida. Por lo tanto, un compuesto designado como (R*) se refiere a un compuesto enantiopuro con una configuración absoluta de (R) o (S). En los casos en que se ha confirmado la estereoquímica absoluta, las estructuras se nombran usando (R) y (S).

5 **[0084]** Los símbolos  y  se utilizan en el sentido de la misma disposición espacial en estructuras químicas mostradas aquí. Análogamente, los símbolos  y  se usan con el significado de la misma disposición espacial en las estructuras químicas mostradas aquí.

10 **[0085]** Además, cualquier fórmula dada en la presente memoria pretende referirse también a los hidratos, solvatos, y polimorfos de tales compuestos, y mezclas de los mismos, incluso si tales formas no se enumeran de forma explícita. Ciertos compuestos de Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I) se pueden obtener como solvatos. Los solvatos incluyen los formados a partir de la interacción o complejación de los compuestos de la invención con uno o más disolventes, en solución o como una forma sólida o cristalina. En algunas realizaciones, el disolvente es agua y luego los solvatos son hidratos. Además, se pueden obtener ciertas formas
15 cristalinas de compuestos de Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I) como co-cristales. En ciertas realizaciones de la invención, los compuestos de Fórmula (I) se obtuvieron en una forma cristalina. En otras realizaciones, las formas cristalinas de los compuestos de Fórmula (I) eran de naturaleza cúbica. En otras realizaciones, se obtuvieron sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I) en una forma cristalina. En aún otras realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) se obtuvieron en una de varias formas polimórficas, como una mezcla de formas cristalinas, como una forma polimórfica, o como una forma amorfa. En otras realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) se convierten en solución entre una o más formas cristalinas y/o formas polimórficas.

25 **[0086]** La referencia a un compuesto en la presente memoria representa una referencia a uno cualquiera de: (a) la forma realmente recitada de dicho compuesto, y (b) cualquiera de las formas de dicho compuesto en el medio en el que se está considerando el compuesto cuando está nombrado. Por ejemplo, la referencia en este documento a un compuesto tal como R-COOH, incluye referencia a uno cualquiera de, por ejemplo, R-COOH_(s), R-COOH_(sol) y R-COO_(sol)⁻. En este ejemplo, R-COOH_(s) se refiere al compuesto sólido, como podría ser, por ejemplo, en una tableta o en alguna otra composición o preparación farmacéutica sólida; R-COOH_(sol) se refiere a la forma no disociada del compuesto en un disolvente; y R-COO_(sol)⁻ se refiere a la forma disociada del compuesto en un disolvente, tal como la forma disociada del compuesto en un entorno acuoso, ya sea que dicha forma disociada derive de R-COOH, de una sal del mismo, o de cualquier otra entidad que rinda R-COO⁻ luego de la disociación en el medio considerado. En otro ejemplo, una expresión tal como "exponer una entidad al compuesto de fórmula R-COOH" se refiere a la exposición de dicha entidad a la forma o formas del compuesto R-COOH que existe, o existen, en el medio en cuál tal exposición ocurre. En otro Ejemplo más, una expresión como "reaccionar una entidad con un compuesto de fórmula R-COOH" se refiere a la reacción de (a) dicha entidad en la forma o formas químicamente relevantes de dicha entidad que existe, o existen, en el medio en el que tiene lugar dicha reacción, con (b) la forma o formas químicamente relevantes del compuesto R-COOH que existe, o existen, en el medio en el que tiene lugar dicha reacción. A este respecto, si tal entidad está, por ejemplo, en un entorno acuoso, se entiende que el compuesto R-COOH está en dicho medio y, por lo tanto, la entidad se expone a especies tales como R-COOH (ac) y/o R-COO_(ac)⁻, donde el subíndice "(ac)" significa "acuoso" según su significado convencional en química y bioquímica. Se ha elegido un grupo funcional ácido carboxílico en estos ejemplos de nomenclatura; sin embargo, esta elección no pretende ser una limitación, sino simplemente una ilustración. Se entiende que pueden proporcionarse ejemplos análogos en términos de otros grupos funcionales, que incluyen pero no se limitan a hidroxilo, miembros de nitrógeno básicos, tales como los de aminas, y cualquier otro grupo que interacciona o se transforma de acuerdo con formas conocidas en el medio que contiene el compuesto. Tales interacciones y transformaciones incluyen, pero no se limitan a, disociación, asociación, tautomería, solvólisis, incluyendo hidrólisis, solvatación, incluyendo hidratación, protonación y desprotonación. No se proporcionan aquí otros ejemplos a este respecto porque estas interacciones y transformaciones en un medio dado son conocidas por cualquier experto en la técnica.

50 **[0087]** En otro ejemplo, un compuesto iónico dipolar está comprendido en el presente documento haciendo referencia a un compuesto que se sabe que forma un zwitterión, incluso si no es nombrado explícitamente en su forma zwitteriónica. Términos como zwitterión, zwitterions y sus sinónimos compuesto(s) zwitteriónicos son nombres estándar respaldados por IUPAC que son bien conocidos y forman parte de conjuntos estándar de nombres científicos definidos. En este sentido, al nombre zwitterion se le asigna la identificación del nombre CHEBI: 27369 por el Diccionario de Entidades Químicas de Interés Biológico (CHEBI) de entidades moleculares. Como es bien sabido en general, un zwitterión o compuesto zwitteriónico es un compuesto neutro que tiene cargas unitarias formales de signo opuesto. A veces, estos compuestos se denominan con el término "sales internas". Otras fuentes se refieren a estos compuestos como "iones dipolares", aunque este último término es considerado aún por otras
55 fuentes como un nombre inapropiado. Como Ejemplo específico, el ácido aminoetanoico (el aminoácido glicina) tiene la fórmula H₂NCH₂COOH, y existe en algunos medios (en este caso en un medio neutro) en forma de zwitterión +H₃NCH₂COO⁻. Los zwitteriones, compuestos zwitteriónicos, sales internas e iones dipolares en los significados conocidos y bien establecidos de estos términos están dentro del alcance de esta invención, como los expertos en la técnica apreciarán en cualquier caso. Debido a que no es necesario nombrar todas y cada una de las formas de realización que reconocerían los expertos en la técnica, no se proporcionan explícitamente en el presente documento estructuras de los compuestos de ion híbrido que están asociadas con los compuestos de esta

invención. Sin embargo, son parte de las realizaciones de esta invención. No se proporcionan aquí otros ejemplos a este respecto porque las interacciones y transformaciones en un medio dado que conducen a las diversas formas de un compuesto dado son conocidas por cualquier experto en la técnica.

[0088] Cualquier fórmula dada en el presente documento también pretende representar formas no etiquetadas de los compuestos, así como formas isotópicamente etiquetadas. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas aquí excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionado. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{125}I , respectivamente. Tales compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (preferiblemente con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo, ^2H o ^3H), detección o técnicas de imágenes [como tomografía por emisión de positrones (PET) o emisión de fotón único computada tomografía (SPECT)] que incluye ensayos de distribución de tejidos de fármacos o sustratos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto marcado con ^{18}F o ^{11}C puede ser particularmente preferido por estudios PET o SPECT. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como el deuterio (es decir, ^2H), puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por Ejemplo una semivida in vivo aumentada o requisitos de dosificación reducidos. Los compuestos marcados isotópicamente de esta invención y sus profármacos en general se pueden preparar llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas o en los ejemplos y las preparaciones descritas a continuación sustituyendo un reactivo no isotópicamente marcado por un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible.

[0089] Cuando se hace referencia a cualquier fórmula dada en el presente documento, la selección de un resto particular entre una lista de posibles especies para una variable especificada no se pretende definir la misma elección de las especies para la variable que aparece en otro lugar. En otras palabras, cuando una variable aparece más de una vez, la elección de la especie de una lista específica es independiente de la elección de la especie para la misma variable en otra parte de la fórmula, a menos que se indique lo contrario.

[0090] De acuerdo con las consideraciones interpretativas anteriores sobre asignaciones y nomenclatura, se entiende que la referencia explícita en este documento a un conjunto implica, cuando sea químicamente significativo y salvo que se indique lo contrario, una referencia independiente a las realizaciones de dicho conjunto, y referencia a todas y cada una de las posibles realizaciones de subconjuntos del conjunto al que se hace referencia explícitamente.

[0091] La invención incluye también sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I), preferiblemente de los descritos anteriormente y de los compuestos específicos ejemplificados en este documento, y métodos de tratamiento que utilizan dichas sales.

[0092] Medios farmacéuticamente aceptables aprobados o aprobables por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o la agencia correspondiente en países distintos de los Estados Unidos, o que aparece en la Farmacopea de EE.UU. u otra farmacopea reconocida generalmente para uso en animales, y más particularmente, en humanos.

[0093] Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal de un ácido o base libre de un compuesto representado por la Fórmula (I) que es no tóxico, biológicamente tolerable, o de otra manera biológicamente adecuado para la administración al sujeto. Debe poseer la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Véase, en general, GS Paulekuhn, et al., "Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database", J. Med. Chem., 2007, 50: 6665-72, SM Berge, y col., "Pharmaceutical Salts", J Pharm Sci., 1977, 66: 1-19, y Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection and Use, Stahl y Wermuth, Eds., Wiley-VCH y VHCA, Zurich, 2002. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son aquellas que son farmacológicamente eficaces y adecuadas para el contacto con los tejidos de pacientes sin una toxicidad indebida, irritación o respuesta alérgica. Un compuesto de Fórmula (I) puede poseer un grupo suficientemente ácido, un grupo suficientemente básico o ambos tipos de grupos funcionales, y en consecuencia reaccionar con varias bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable.

[0094] Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, fosfatos monohidrogenados, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptaoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metano-sulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos, y mandelatos.

[0095] Cuando el compuesto de Fórmula (I) contiene un nitrógeno básico, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse por cualquier método adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, el tratamiento de la

base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido nítrico, ácido bórico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, como ácido acético, ácido fenilacético, ácido propiónico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido isetiónico, ácido succínico, ácido valérico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido láurico, ácido piranosidílico, como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un ácido alfa-hidroxiácido, como ácido mandélico, ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, como ácido aspártico, ácido glutárico o ácido glutámico, ácido aromático, como ácido benzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido naftoico o ácido cinámico, ácido sulfónico, tal como ácido laurilsulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, cualquier mezcla compatible de ácidos tales como los dados aquí como ejemplos, y cualquier otro ácido y mezcla de los mismos que se consideran equivalentes o sustitutos aceptables a la luz del nivel ordinario de habilidad en esta tecnología.

[0096] Cuando el compuesto de Fórmula (I) es un ácido, tal como un ácido carboxílico o ácido sulfónico, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse por cualquier método adecuado, por ejemplo, el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica o orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino, hidróxido de metal alcalinotérreo, cualquier mezcla de bases compatible tal como las dadas como ejemplos en el presente documento, y cualquier otra base y mezcla de las mismas que se consideren equivalentes o sustitutos aceptables a la luz del nivel ordinario de habilidad en esta tecnología. Ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como N-metilo-D-glucamina, lisina, colina, glicina y arginina, amoníaco, carbonatos, bicarbonatos, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas, tales como trometamina, bencilaminas, pirrolidinas, piperidina, morfina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, aluminio y litio.

[0097] También se describe en la presente invención profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I), y métodos de tratamiento que emplean los profármacos farmacéuticamente aceptables. El término "profármaco" significa un precursor de un compuesto designado que, después de la administración a un sujeto, produce el compuesto in vivo a través de un proceso químico o fisiológico tal como solvólisis o escisión enzimática, o bajo condiciones fisiológicas (por ejemplo, un profármaco al ser llevado al pH fisiológico se convierte en el compuesto de Fórmula (I)). Un "profármaco farmacéuticamente aceptable" es un profármaco que no es tóxico, es biológicamente tolerable y, de otro modo, biológicamente adecuado para la administración al sujeto. Los procedimientos ilustrativos para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

[0098] Los profármacos a modo de Ejemplo incluyen compuestos que tienen un residuo de aminoácido o una cadena de polipéptido de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) residuos de aminoácidos, unidos covalentemente a través de un enlace amida o éster a un grupo amino, hidroxilo o ácido carboxílico libre de un compuesto de Fórmula (I). Ejemplos de residuos de aminoácidos incluyen los veinte aminoácidos naturales, comúnmente designados por tres símbolos de letras, así como 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, aminoserina, ornitina y metionina sulfona.

[0099] Los tipos adicionales de profármacos se pueden producir, por ejemplo, por derivatización de grupos carboxilo libres de las estructuras de Fórmula (I) en forma de amidas o ésteres de alquilo. Los ejemplos de amidas incluyen las derivadas de amoníaco, aminas primarias C_{1-6} alquilo y aminas secundarias $di(C_{1-6}$ alquilo). Las aminas secundarias incluyen restos de anillos de heterocicloalquilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros. Los ejemplos de amidas incluyen las que se derivan de amoníaco, aminas primarias de C_{1-3} alquilo y aminas de $di(C_{1-2}$ alquilo). Los ejemplos de ésteres de la invención incluyen C_{1-7} alquilo, C_{5-7} cicloalquilo, fenilo y ésteres de fenilo (C_{1-6} alquilo). Los ésteres preferidos incluyen ésteres metílicos. Los profármacos también se pueden preparar derivatizando grupos hidroxilo libres usando grupos que incluyen hemisuccinatos, ésteres de fosfato, dimetilaminoacetatos y fosforiloximetiloxycarbonilos, siguiendo procedimientos tales como los descritos en Fleisher et al., Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 115-130. Los derivados de carbamato de grupos hidroxilo y amino también pueden producir profármacos. Los derivados de carbonato, ésteres de sulfonato y ésteres de sulfato de grupos hidroxilo también pueden proporcionar profármacos. Derivatización de grupos hidroxilo como éteres de (aciloxi)metilo y (aciloxi)etilo, en donde el grupo acilo puede ser un éster de alquilo, opcionalmente sustituido con una o más funcionalidades de éter, amina o ácido carboxílico, o donde el grupo acilo es un éster de aminoácido como se describió anteriormente, también es útil para producir profármacos. Los profármacos de este tipo se pueden preparar como se describe en Robinson et al., J Med Chem. 1996, 39 (1), 10-18. Las aminas libres también pueden derivatizarse como amidas, sulfonamidas o fosfonamidas. Todos estos restos de profármaco pueden incorporar grupos que incluyen funciones de éter, amina y ácido carboxílico.

[0100] También se describe en este documento metabolitos farmacéuticamente activos de los compuestos de Fórmula (I), que también pueden ser utilizados en los métodos de la invención. Un "metabolito farmacéuticamente activo" significa un producto farmacológicamente activo del metabolismo en el cuerpo de un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo. Los profármacos y los metabolitos activos de un compuesto se pueden determinar usando técnicas de rutina conocidas o disponibles en la técnica. Véase, por ejemplo, Bertolini, y col., J Med Chem. 1997, 40, 2011-2016; Shan, y col., J Pharm Sci. 1997, 86 (7), 765 - 777; Bagshawe, Drug Dev Res. 1995, 34, 220 - 230;

Bodor, Adv Drug Res. 1984, 13, 224 - 331; Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press, 1985); y Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen, y col., eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

[0101] Los compuestos de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención son útiles como moduladores del receptor P2X7 en los métodos de la invención. Como tales moduladores, los compuestos pueden actuar como antagonistas, agonistas o agonistas inversos. El término "moduladores" incluye inhibidores y activadores, donde los "inhibidores" se refieren a compuestos que disminuyen, previenen, inactivan, desensibilizan o regulan negativamente la expresión o actividad del receptor P2X7, y los "activadores" son compuestos que aumentan, activan, facilitan, sensibilizan, o aumentan, la expresión o actividad del receptor P2X7.

[0102] El término "tratar", "tratamiento" o "tratado" como se usa en este documento pretende referirse a la administración de un agente activo o composición de la invención a un sujeto para el propósito de afectar un beneficio terapéutico o profiláctico a través de la modulación de la actividad del receptor P2X7. El tratamiento incluye revertir, mejorar, aliviar, inhibir el progreso de, disminuir la gravedad de, o prevenir una enfermedad, trastorno o afección, o uno o más síntomas de dicha enfermedad, trastorno o afección mediados por la modulación de la actividad del receptor P2X7. El término "sujeto" se refiere a un paciente mamífero que necesita tal tratamiento, tal como un ser humano.

[0103] Por consiguiente, la invención se refiere a métodos de uso de los compuestos descritos en el presente documento para tratar sujetos diagnosticados con o que sufren de una enfermedad, trastorno o afección mediada por la actividad del receptor P2X7, tales como: artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis, shock séptico, dermatitis alérgica, asma, asma alérgico, asma de leve a grave, asma resistente a esteroides, fibrosis pulmonar idiopática, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) e hiperreactividad de las vías respiratorias; enfermedades del sistema nervioso y neuroinmune tales como estados de dolor agudo y crónico de dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor espontáneo (dolor inducido por opioides, neuropatía diabética, neurorragia postherpética, lumbalgia, dolor neuropático inducido por quimioterapia, fibromialgia); enfermedades implicadas con y sin inflamación neural del SNC, como trastornos del estado de ánimo (depresión mayor, trastorno depresivo mayor, depresión resistente al tratamiento, trastorno bipolar, depresión ansiosa, ansiedad), cognición, trastornos del sueño, esclerosis múltiple, ataques epilépticos, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, autismo, lesión de la médula espinal e isquemia cerebral/lesión cerebral traumática, trastornos relacionados con el estrés; enfermedades de los sistemas cardiovascular, metabólico, gastrointestinal y urogenital, como diabetes, diabetes mellitus, trombosis, síndrome del intestino irritable, EII, enfermedad de Crohn, cardiopatía isquémica, isquemia, hipertensión, enfermedad cardiovascular, infarto de miocardio y disfunción del tracto urinario inferior como la incontinencia, el síndrome del tracto urinario inferior, la enfermedad renal poliquística, la glomerulonefritis (GN); trastornos del esqueleto, a saber, osteoporosis/osteopetrosis; y glaucoma, cistitis intersticial, tos, obstrucción ureteral, sepsis, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Chaga, clamidia, neuroblastoma, tuberculosis y migraña.

[0104] En los métodos de tratamiento según la invención, una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente farmacéutico de acuerdo con la invención se administra a un sujeto que padece o ha sido diagnosticado con tal enfermedad, trastorno o afección. Una "cantidad eficaz" o "una cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad o dosis suficiente para producir generalmente el beneficio terapéutico o profiláctico deseado en pacientes que necesitan dicho tratamiento para la enfermedad, trastorno o afección designada. Las cantidades o dosis terapéuticamente efectivas de los compuestos de la presente invención se pueden determinar mediante métodos rutinarios tales como modelado, estudios de escalada de dosis o ensayos clínicos, y teniendo en cuenta factores de rutina, por ejemplo, el modo o vía de administración o administración de fármacos, la farmacocinética del compuesto, la gravedad y el curso de la enfermedad, trastorno o condición, la terapia anterior o en curso del sujeto, el estado de salud del sujeto y su respuesta a los medicamentos, y el criterio del médico tratante. Un Ejemplo de una dosis está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 200 mg de compuesto por kg de peso corporal del sujeto por día, preferiblemente de aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg/día, o aproximadamente de 1 a 35 mg/kg/día, en unidades de dosificación individuales o divididas (p. ej., BID, TID, QID). Para un humano de 70 kg, un intervalo ilustrativo para una cantidad de dosificación adecuada es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 7 g/día, o aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2,5 g/día.

[0105] Una vez que tiene lugar la mejora de la enfermedad, trastorno, o afección del paciente, la dosis se puede ajustar para tratamiento preventivo o de mantenimiento. Por ejemplo, la dosificación o la frecuencia de administración, o ambas, pueden reducirse en función de los síntomas, hasta un nivel en el que se mantenga el efecto terapéutico o profiláctico deseado. Por supuesto, si los síntomas se han aliviado a un nivel apropiado, el tratamiento puede cesar. Los pacientes pueden, sin embargo, requerir tratamiento intermitente a largo plazo ante cualquier recurrencia de los síntomas.

[0106] Además, los agentes activos de la invención pueden usarse en combinación con ingredientes activos adicionales en el tratamiento de las condiciones anteriores. Los ingredientes activos adicionales se pueden coadministrar por separado con un agente activo de compuestos de la Tabla 1 o se pueden incluir con dicho agente en una composición farmacéutica de acuerdo con la invención. En una realización ejemplar, los ingredientes activos

adicionales son aquellos que se sabe o se descubre que son terapéuticamente efectivos en el tratamiento de afecciones, trastornos o enfermedades mediadas por la actividad de P2X7, tales como otro modulador P2X7 o un compuesto activo contra otra diana asociada con la particular condición, trastorno o enfermedad. La combinación puede servir para aumentar la eficacia (por ejemplo, incluyendo en la combinación un compuesto que potencia la potencia o eficacia de un agente activo según la invención), disminuye uno o más efectos secundarios o disminuye la dosis requerida del agente activo. de acuerdo con la invención.

[0107] Se utilizan los agentes activos de la invención, solo o en combinación con uno o más ingredientes activos, para formular las composiciones farmacéuticas de la invención. Una composición farmacéutica de la invención comprende: (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente activo de acuerdo con la invención; y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0108] Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia que es no tóxica, biológicamente tolerable, y de otra manera biológicamente adecuada para la administración a un sujeto, tal como una sustancia inerte, añadida a una composición farmacológica o utilizada de otro modo como vehículo, o diluyente para facilitar la administración de un agente y que sea compatible con él. Los ejemplos de excipientes incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles.

[0109] Las formas de administración de las composiciones farmacéuticas que contienen una o más unidades de dosificación de los agentes activos se pueden preparar usando excipientes farmacéuticos adecuados y técnicas de combinación conocidas o que estén disponibles para los expertos en la técnica. Las composiciones se pueden administrar en los métodos de la invención mediante una vía de administración adecuada, por ejemplo, vías oral, parenteral, rectal, tópica u ocular, o por inhalación.

[0110] La preparación puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, bolsitas, grageas, polvos, gránulos, pastillas, polvos para su reconstitución, preparaciones líquidas, o supositorios. Preferiblemente, las composiciones se formulan para infusión intravenosa, administración tópica o administración oral.

[0111] Para administración oral, los compuestos de la invención se pueden proporcionar en forma de tabletas o cápsulas, o como una solución, emulsión o suspensión. Para preparar las composiciones orales, los compuestos se pueden formular para producir una dosificación, por ejemplo, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 100 mg/kg al día, o de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 35 mg/kg al día, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg diariamente. Por ejemplo, se puede lograr una dosificación diaria total de aproximadamente 5 mg a 5 g diarios mediante dosificación una, dos, tres o cuatro veces al día.

[0112] Las tabletas orales pueden incluir un compuesto de acuerdo con la invención mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como diluyentes inertes, agentes disgregantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes. Los rellenos inertes adecuados incluyen carbonato de sodio y calcio, fosfato de sodio y calcio, lactosa, almidón, azúcar, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, manitol, sorbitol y similares. Ejemplos de excipientes orales líquidos incluyen etanol, glicerol, agua y similares. El almidón, la polivinilpirrolidona (PVP), el glicolato de almidón sódico, la celulosa microcristalina y el ácido alginico son agentes disgregantes adecuados. Los agentes de unión pueden incluir almidón y gelatina. El agente lubricante, si está presente, puede ser estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, las tabletas pueden recubrirse con un material tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo para retrasar la absorción en el tracto gastrointestinal, o pueden recubrirse con un recubrimiento entérico.

[0113] Las cápsulas para administración oral incluyen cápsulas de gelatina dura y blanda. Para preparar cápsulas de gelatina dura, los compuestos de la invención se pueden mezclar con un diluyente sólido, semisólido o líquido. Se pueden preparar cápsulas de gelatina blanda mezclando el compuesto de la invención con agua, un aceite tal como aceite de cacahuete o aceite de oliva, parafina líquida, una mezcla de mono y di-glicéridos de ácidos grasos de cadena corta, polietilenglicol 400 o propilenglicol.

[0114] Los líquidos para la administración oral pueden estar en forma de suspensiones, soluciones, emulsiones o jarabes o se pueden liofilizar o presentar como un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Tales composiciones líquidas pueden contener opcionalmente: excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, sorbitol, metilcelulosa, alginato de sodio, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio y similares); vehículos no acuosos, por ejemplo, aceite (por ejemplo, aceite de almendras o aceite de coco fraccionado), propilenglicol, alcohol etílico o agua; conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico); agentes humectantes tales como lecitina; y, si se desea, agentes aromatizantes o colorantes.

[0115] Los agentes activos de esta invención también pueden administrarse por rutas no orales. Por ejemplo, las composiciones pueden formularse para administración rectal como un supositorio. Para uso parenteral, que incluye rutas intravenosa, intramuscular, intraperitoneal o subcutánea, los compuestos de la invención pueden proporcionarse en soluciones o suspensiones acuosas estériles, tamponadas a un pH e isotonicidad apropiados o

en un aceite parenteralmente aceptable. Vehículos acuosos adecuados incluyen la solución de Ringer y cloruro de sodio isotónico. Dichas formas se presentarán en forma de dosis unitaria, como ampollas o dispositivos de inyección desechables, en formas multidosis, como viales a partir de los cuales se puede retirar la dosis apropiada, o en forma sólida o preconcentrada, que se pueden usar para preparar una formulación inyectable. Las dosis de infusión ilustrativas pueden variar de aproximadamente 1 a 1000 µg/kg/minuto de compuesto, mezclado con un vehículo farmacéutico durante un período que varía de varios minutos a varios días.

[0116] Para la administración tópica, los compuestos se pueden mezclar con un vehículo farmacéutico a una concentración de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% de fármaco a vehículo. Otro modo de administrar los compuestos de la invención puede utilizar una formulación de parche para afectar la administración transdérmica.

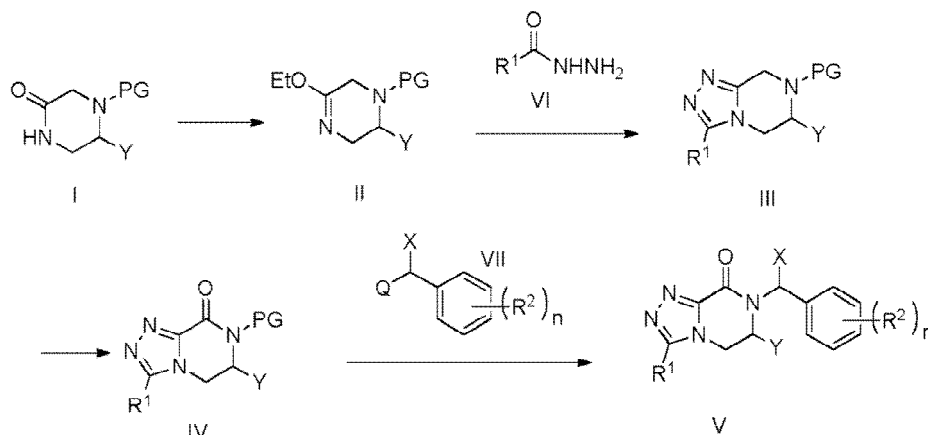
Los compuestos de la invención se pueden administrar alternativamente en los métodos de esta invención por inhalación, a través de las vías nasal u oral, por ejemplo, en una formulación de pulverización que también contiene un vehículo adecuado.

[0117] Los compuestos ilustrativos útiles en los métodos de la invención se describirán ahora con referencia a los esquemas sintéticos ilustrativos para su preparación general a continuación y los ejemplos específicos que siguen. Los artesanos reconocerán que, para obtener los diversos compuestos de la presente invención, los materiales de partida se pueden seleccionar adecuadamente de modo que los sustituyentes finalmente deseados se llevarán a través del esquema de reacción con o sin protección según sea apropiado para producir el producto deseado. Alternativamente, puede ser necesario o deseable emplear, en lugar del sustituyente finalmente deseado, un grupo adecuado que pueda llevarse a cabo a través del esquema de reacción y reemplazarse según sea apropiado con el sustituyente deseado. A menos que se especifique lo contrario, las variables son como se definieron anteriormente en referencia a la Fórmula (I). Las reacciones pueden realizarse entre el punto de fusión y la temperatura de reflujo del disolvente, y preferiblemente entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente. Las reacciones pueden calentarse empleando calentamiento convencional o calentamiento por microondas. Las reacciones también pueden realizarse en recipientes a presión sellados por encima de la temperatura de reflujo normal del disolvente.

[0118] Las abreviaturas y acrónimos utilizados en este documento incluyen los siguientes:

Término	Acrónimo
Cromatografía líquida de alta presión	HPLC o hplc
Diisopropiletilamina	DIPEA
Tetrahidrofurano	THF
Carbamoilo de terc-Butilo	boc o Boc
Diclorometano	DCM
Ácido trifluoroacético	TFA
Ácido acético	AcOH
N,N-dimetilformamida	DMF
Metanol	MeOH
Isopropanol	IPA o iPrOH
Etanol	EtOH
Acetonitrilo	ACN o MeCN
Acetato de etilo	EtOAc, o EA o Et(OAc)
Trietilamina	TEA
Dicloroetano	DCE
Temperatura ambiente	ta o TA
Cromatografía de fluido supercrítico	SFC
gigabecquerel	GBq
2,4-bis(4-metoxifenilo)-2,4-ditioxo-1,3,2,4-ditiadifosfetano	Reactivo de Lawesson
Tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)	Pd(Ph ₃) ₄
Hora u horas	h
Paladio al 5% sobre carbonato de calcio; envenenado con plomo.	Catalizador Lindlar

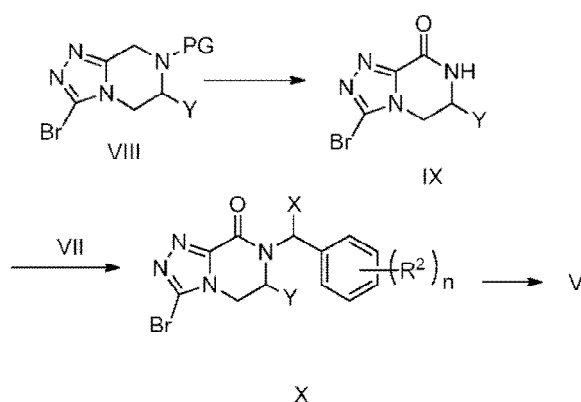
Esquema 1



[0119] El grupo PG representa un grupo protector. Un experto en la técnica seleccionará el grupo protector apropiado compatible con las reacciones deseadas. Los grupos protectores se pueden eliminar en una etapa posterior conveniente usando métodos conocidos de la técnica. Alternativamente, puede ser necesario emplear, en lugar del sustituyente finalmente deseado, un grupo adecuado que pueda llevarse a cabo a través del esquema de reacción y reemplazarse según sea apropiado con el sustituyente deseado. Dichos compuestos, precursores o profármacos también se describen en este documento. Los ejemplos de grupos protectores preferidos incluyen; carbamatos, bencilo y grupos bencilo sustituidos. Son grupos protectores especialmente preferidos; terc-butiloxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, alfa-cloroetoxicarbonilo, bencilo, 4-nitrobencilo y difenilmetilo.

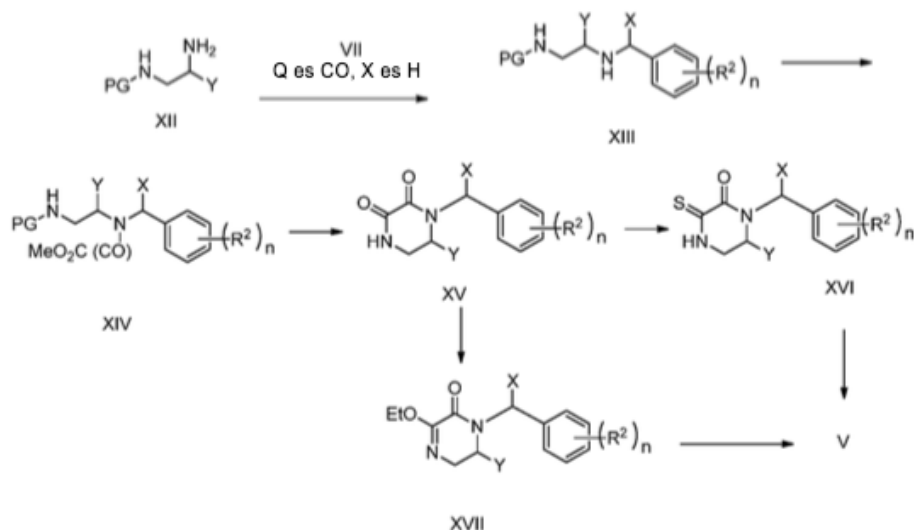
El compuesto I se convierte en el compuesto II por tratamiento con tetrafluoroborato de trietiloxonio en DCM. El compuesto II se convierte después en la bicicleta III al calentarse con hidrazida VI en un disolvente tal como 1-butanol a una temperatura de aproximadamente 130°C durante aproximadamente 16 horas. La oxidación de la bicicleta III en un disolvente tal como 1:1 CHCl₃:ACN, con hidrato de óxido de rutenio (IV) y metaperyodato de sodio en agua proporciona el compuesto IV. Después de la eliminación del grupo protector, el compuesto IV se convierte luego en el compuesto V por tratamiento con el compuesto VII, donde Q es un grupo saliente tal como un bromo o cloro, X es H o CH₃ y una base como Cs₂CO₃ en un disolvente como DMF. El Compuesto V, en el que R² es NO₂ se reduce al Compuesto V, en donde R² es NH₂ tras el tratamiento del compuesto arilo nitro con polvo de cinc en un disolvente tal como acetona y agua. Las hidrazidas R¹-NH₂NH₂ que no están disponibles comercialmente fueron, en general, preparadas por adición de monohidrato de hidrazina en EtOH para dar el ácido apropiadamente activado carboxílico (R¹-CO₂H) o éster de ácido carboxílico (R¹-CO₂alquilo). Los ácidos carboxílicos (R¹-CO₂H) se preparan a partir del nitrilo correspondiente (R¹-CN) utilizando condiciones de hidrólisis estándar, tales como HCl concentrado en MeOH a reflujo durante aproximadamente 2 horas.

Esquema 2



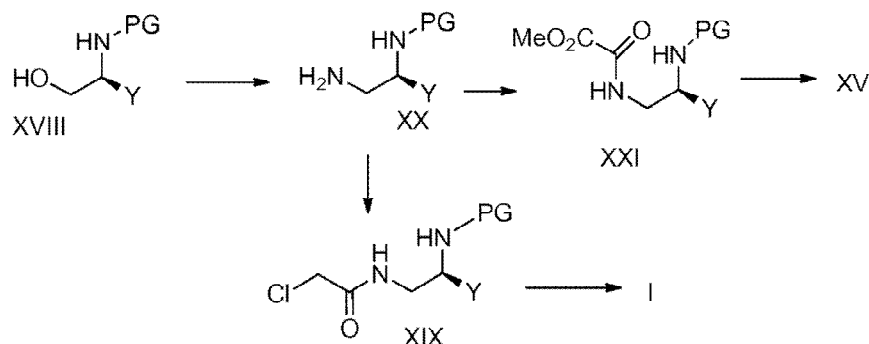
Bromuro VIII se convierte en el compuesto IX a través de oxidación con RuO₂ y NaIO₄ como se describe en el Esquema I para la conversión del compuesto III en el compuesto IV. Después de la eliminación del grupo protector, el compuesto IX se convierte en el compuesto X mediante tratamiento con el compuesto VII usando las condiciones descritas para la conversión del compuesto IV en el compuesto V. El compuesto X se convierte después en el compuesto V después del tratamiento con el ácido bórico apropiado (R¹-B(OH)₂, Pd(Ph)₄ y 1M Na₂CO₃ en un disolvente tal como dioxano con calentamiento a aproximadamente 100°C.

Esquema 3



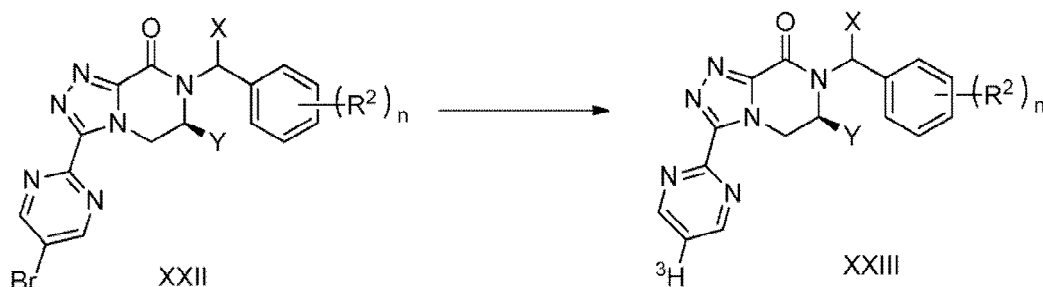
La aminación reductora con amina XII y aldehído VII, en donde Q es CO y X es H, se lleva a cabo usando un agente reductor tal como $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ en un disolvente tal como DCE o DCM, para proporcionar el compuesto XIII. El tratamiento de este compuesto con cloroacetato de metilo en DCM con TEA proporciona el compuesto XIV. El compuesto XIV se convierte a continuación en el compuesto XV, mediante la eliminación inicial del grupo protector, seguido de tratamiento con una base tal como TEA o DIPEA en un disolvente tal como DCM o DMF. Tras el tratamiento con el reactivo de Lawesson como se describe en el Esquema I para la conversión del compuesto I en el compuesto II, la diona XV se convierte en el compuesto XVI. El compuesto XVI se convierte en el compuesto V por tratamiento con la hidrazida apropiada como se describe en el Esquema I en la conversión del compuesto II en el compuesto III. Alternativamente, el compuesto XV se convierte en el compuesto XVII cuando se trata con tetrafluoroborato de trietiloxonio en DCM. El compuesto V se obtiene después por tratamiento del compuesto XVII con la hidrazida apropiada en un disolvente tal como 1-butanol a una temperatura de aproximadamente 130°C durante aproximadamente 16 horas.

Esquema 4



El alcohol XVIII se convierte en amina XX por tratamiento inicial de alcohol XVIII con cloruro de mesilo en un disolvente tal como DCM, DCE o éter con una base tal como TEA o DIPEA. El mesilato resultante (no mostrado) se convierte después en la azida correspondiente (no mostrada) tras el tratamiento con NaN_3 en DMF con calentamiento a aproximadamente 70°C durante aproximadamente 18 h. La azida se reduce a continuación a la amina XX usando condiciones de hidrogenación catalítica de gas de hidrógeno, un catalizador de metal tal como 10% de Pd/C en un disolvente tal como $\text{Et}(\text{OAc})$ o EtOH. El compuesto XX se convierte en el compuesto XXI por tratamiento con cloroacetato de metilo en un disolvente tal como DCM o DMF y una base tal como TEA o DIPEA. El compuesto XV se prepara entonces a partir del compuesto XXI mediante la eliminación inicial del grupo protector y aminación reductiva de la amina resultante (no mostrada) con aldehído VII, donde Q es CO y X es H, usando un agente reductor tal como $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ en un disolvente como DCE o DCM. El compuesto XX se convierte en el compuesto XIX por tratamiento con cloruro de cloroacetilo en un disolvente tal como DCM y una base tal como TEA. El compuesto I se prepara a continuación a partir del compuesto XIX mediante la eliminación inicial del grupo protector y el tratamiento con una base tal como carbonato de sodio en un disolvente tal como THF.

Esquema 5



Bromuro XXII se convierte en compuesto tritiado XXIII por tratamiento de XXII con una base tal como DIPEA, un catalizador metálico tal como Lindlar catalizador bajo atmósfera $^3\text{H}_2$ en un disolvente tal como EtOH.

EJEMPLOS

Química:

[0120] En la obtención de los compuestos descritos en los ejemplos a continuación y los datos analíticos correspondientes, los siguientes protocolos experimentales y analíticos fueron seguidos a menos que se indique lo contrario.

[0121] A menos que se indique lo contrario, las mezclas de reacción se agitaron magnéticamente a temperatura ambiente (TA) bajo una atmósfera de nitrógeno. Cuando las soluciones se "secaron", se secaron generalmente sobre un agente secante tal como Na_2SO_4 o MgSO_4 . Cuando las mezclas, soluciones y extractos se "concentraron", típicamente se concentraron en un evaporador rotatorio a presión reducida. Las reacciones bajo condiciones de irradiación de microondas se llevaron a cabo en un Biotage Initiator o instrumento CEM Discover.

[0122] Cromatografía en columna flash en fase normal (FCC) se realizó sobre gel de sílice (SiO_2) usando cartuchos preenvasados, eluyendo con los disolventes indicados.

[0123] La cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de fase inversa preparativa se realizó en una HPLC Agilent con una columna Xterra Prep RP₁₈ (5 μm , 30 x 100 mm o 50 X 150 mm) y un gradiente de 10 a 99% de acetonitrilo/agua (20 mM NH_4OH) durante 12 a 18 minutos, y una velocidad de flujo de 30 u 80 mL/min, a menos que se indique lo contrario.

[0124] La cromatografía líquida de alta resolución (SFC) de fluido supercrítico preparativo se realizó en un sistema SFC preparativo JASCO, un sistema APS 1010 de instrumentos Berger, o un SFC-PICLAB-PREP 200 (PIC SOLUTION, Aviñón, Francia). Las separaciones se realizaron entre 100 y 150 bar con un caudal que oscilaba entre 40 y 60 mL/min. Las columnas usadas se calentaron a 35-40°C.

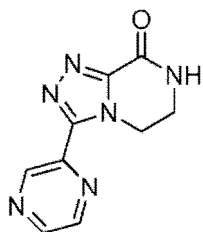
[0125] Se obtuvieron los espectros de masas (MS) en una serie Agilent 1100 MSD usando ionización por electrospray (ESI) en modo positivo a menos que se indique lo contrario. La masa calculada (calc.) corresponde a la masa exacta.

[0126] La resonancia magnética nuclear (RMN) se obtuvo en espectrómetros Bruker modelo DRX. El formato de los datos ^1H RMN a continuación es: desplazamiento químico en ppm aguas abajo de la referencia de tetrametilsilano (multiplicidad, constante de acoplamiento J en Hz, integración).

[0127] Los nombres químicos se generaron usando ChemDraw Ultra 6.0.2 (CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA) o ACD/nombre versión 9 (Advanced Chemistry Development, Toronto, Ontario, Canadá).

Intermedio 1. 3-(pirazina-2-ilo)-6,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

[0128]



Paso A. 3-etoxi-5,6-dihidropirazina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo.

[0129] A una solución de 3-oxopiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 5 mmol) en DCM (15 mL) se añadió tetrafluoroborato de trietiloxonio (2,9 g, 15 mmol). Se agitó durante 2 h y se neutralizó con NaHCO₃ ac. sat. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título, que se usó directamente sin purificación adicional.

Paso B. 3-(pirazina-2-ilo)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-7(8H)-carboxilato de terc-butilo.

[0130] A una solución de 3-etoxi-5,6-dihidropirazina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1,14 g, 5 mmol) en 1-butanol (30 mL) se añadió pirazina-2-carbohidrazida (685 mg, 5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía (SiO₂, MeOH al 2,5% en DCM) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (700 mg, 50% en 2 pasos). MS (ESI): masa calc. para C₁₄H₁₈N₆O₂, 302,2; m/z encontrado, 303,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 9,57 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,59 - 8,54 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,63 - 4,50 (m, 2H), 3,89 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 1,51 (s, 9H).

Paso C. 3-(pirazina-2-ilo)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

[0131] A una solución de 3-(pirazina-2-ilo)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (9,3 g, 30 mmol) en DCM (100 mL) se añadió 1,25 M HCl en EtOH (30 mL, 37,5 mmol). Después de 3h, la mezcla de reacción se concentró, y se purificó el sólido resultante mediante cromatografía (SiO₂; 10% de MeOH en DCM) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (3,7 g, 61%). MS (ESI): masa calc. para C₉H₁₀N₆, 202,1; m/z encontrado, 203,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,35 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,72 (dd, J = 2,5, 1,6 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,50 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,24 (t, J = 5,6 Hz, 2H).

Paso D. 2-(trimetilsililo)etilo 3-(pirazina-2-ilo)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-7(8H)-carboxilato.

[0132] A una solución de 3-(pirazina-2-ilo)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (1,0 g, 5,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,7 mL, 9,9 mmol) en DMF (15 mL) se añadió 1-[2-(trimetilsililo)etoxicarboniloxi]pirrolidina-2,5-diona (1,5 g, 5,9 mmol). Se agitó durante 18 h y se vertió en salmuera enfriada con hielo (150 mL). El precipitado se filtró y se lavó sucesivamente con agua y éter para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido blanco (1,5 g, 89%). MS (ESI): masa calc. para C₁₅H₂₂N₆O₂Si, 346,2; m/z encontrado, 347,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 9,50 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,52 - 8,48 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,60 - 4,45 (m, 2H), 4,25 - 4,14 (m, 2H), 3,87 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 1,07 - 0,92 (m, 2H), 0,01 - -0,04 (m, 9H).

Paso E. 2-(trimetilsililo)etilo 8-oxo-3-(pirazina-2-ilo)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-7(8H)-carboxilato.

[0133] A una solución vigorosamente agitada de 2-(trimetilsililo)etilo 3-(pirazina-2-ilo)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-7(8H)-carboxilato (172 mg, 0,5 mmol) en 1:1 CHCl₃:MeCN (3,8 mL) se añadió una solución de hidrato de óxido de rutenio (IV) (9,8 mg, 0,07 mmol) y metaperyodato de sodio (504 mg, 2,3 mmol) en agua (4,7 mL). Después de 4 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con CHCl₃ (x3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron para proporcionar un aceite verde. La purificación por cromatografía (SiO₂; EtOAc - 10% de IPA/EtOAc) proporcionó el producto deseado como un sólido blanco (663 mg, 63%). MS (ESI): masa calc. para C₁₅H₂₀N₆O₃Si, 360,1; m/z encontrado, 361,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 9,59 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,55 (dd, J = 2,5, 1,6 Hz, 1H), 4,88 - 4,75 (m, 2H), 4,47 - 4,33 (m, 2H), 4,33 - 4,24 (m, 2H), 1,18 - 1,04 (m, 2H), 0,04 - (-0,02) (m, 9H).

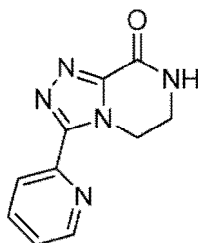
Paso F. 3-(pirazina-2-ilo)-6,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

[0134] A una solución de 2-(trimetilsililo)etilo 8-oxo-3-(pirazina-2-ilo)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-7(8H)-carboxilato (1,0 g, 2,9 mmol) en DCM (29 mL) se añadió TFA (5,7 mL, 75 mmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró. El residuo bruto se diluyó con EtOAc, se soncó y se filtró para proporcionar el producto

deseado como un sólido blanco (1,2 g, 95%). MS (ESI): masa calc. para $C_9H_8N_6O$, 216,1; m/z encontrado, 217,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,39 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,77 (q, J = 2,6 Hz, 2H), 8,56 (s, 1H), 4,73 - 4,60 (m, 2H), 3,67 - 3,55 (m, 2H).

5 **Intermedio 2.** 3-(piridina-2-ilo)-6,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

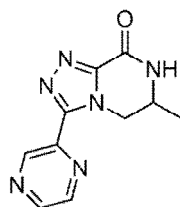
[0135]



[0136] El Intermedio 2 se preparó de manera análoga al Intermedio 1 que sustituía picolinohidrazida por pirazina-2-carbohidrazida en el Paso B. MS (ESI): masa calc. para $C_{10}H_9N_5O$, 215,1; m/z encontrado, 216,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,73 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,26 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,06-8,00 (m, 1H), 7,56 (dd, J = 6,9, 5,1 Hz, 1H), 4,82 - 4,68 (m, 2H), 3,64 (s, 2H).

30 **Intermedio 3.** (+)-6-metilo-3-(pirazina-2-ilo)-6,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

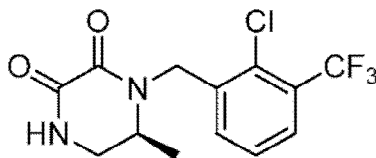
[0137]



45 [0138] El Intermedio 3 se preparó de manera análoga al Intermedio 1 sustituyendo el (2)-terc-butilo 2-metilo-5-oxopiperazina-1-carboxilato por terc-butilo 3-oxopiperazina-1-carboxilato en el Paso A. MS (ESI): masa calc. para $C_{10}H_{10}N_6O$, 230,1; m/z encontrado, 231,1 $[M+H]^+$.

50 **Intermedio 4.** (6S)-1-(2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo)-6-metilpiperazina-2,3-diona.

[0139]



Paso A.(s)-terc-butilo (2-aminopropilo)carbamato

65 [0140] A una solución de dihidrocloruro de (S)-1,2-diaminopropano (16 g, 109 mmol) en MeOH (64 mL) y agua (16 mL) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (28,5 g, 131 mmol) en MeOH (16 mL). La solución resultante se enfrió en un baño de hielo, y se añadió 4N NaOH (35 mL, 140 mL) gota a gota durante 2 h. La mezcla se dejó calentar a

temperatura ambiente y se agitó durante un total de 20 h. La reacción se filtró y el filtrado se concentró para eliminar el MeOH. Se añadieron 200 mL de EtOAc, 200 mL de agua y 16 mL de 1M HCl secuencialmente. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con EtOAc (200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 0,04 M HCl (208 mL). La fase orgánica se separó y se descartó. Las fases acuosas se combinaron, se ajustaron a pH = 14 con 10N NaOH (20 mL) y se extrajeron con DCM (400 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron para proporcionar el producto deseado como un aceite claro (8,0 g, 42%). MS (ESI): masa calc. para C₈H₁₈N₂O₂, 174,1; m/z encontrado, 175,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 5,01 (br s, 1H), 3,24 - 3,09 (m, 1H), 3,09 - 2,95 (m, 1H), 2,92 - 2,84 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,35 - 1,19 (m, 2H), 1,07 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Paso B. (6S)-terc-butilo (2-((2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo)amino)propilo)carbamato.

[0141] Una solución de(s)-terc-butilo (2-aminopropilo)carbamato (4,0 g, 23 mmol) y 2-cloro-3-trifluorometilbenzaldehído (4,8 g, 23 mmol) en DCE (100 mL) fue agitado a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (7,3 g, 34 mmol) de una vez y la agitación continuó durante la noche. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado y la mezcla resultante se extrajo con DCM (x2). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron para proporcionar un aceite claro. La purificación por cromatografía (SiO₂; hex - 60% EtOAc/hex) proporcionó el producto deseado como un aceite transparente (7,2 g, 85%). MS (ESI): masa calc. para C₁₆H₂₂ClF₃N₂O₂, 366,1; m/z encontrado, 367,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,72-7,56 (m, 2H), 7,35 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,94 (s, 1H), 3,99 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,29 - 3,14 (m, 1H), 3,11 - 2,99 (m, 1H), 2,84 (dd, J = 11,1, 6,2 Hz, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,11 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Paso C. (6S)-metilo 2-((1-((terc-butoxicarbonilo)amino)propano-2-ilo)(2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo)amino)-2-oxoacetato.

[0142] A una solución helada de (6S)-terc-butilo (2-((2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo)amino)propilo)carbamato (7,2 g, 20 mmol) y trietilamina (2,8 mL, 21 mmol) en DCM (121 mL) se añadió clorooxoacetato de metilo (1,9 mL, 21 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de diluirse con salmuera, las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con DCM. Los combinados extractos orgánicos NED se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (8,5 g, 97%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,72-7,56 (m, 1H), 7,49 - 7,32 (m, 2H), 4,83 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,79 - 4,62 (m, 1H), 4,51 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,11 - 3,97 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,24 - 3,13 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,16 - 1,12 (m, 3H).

Paso D. Hidrocloruro (6S)-metilo 2-((1-aminopropano-2-ilo)(2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo)amino)-2-oxoacetato.

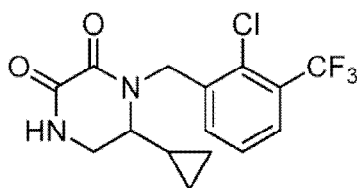
[0143] A una solución de HCl 4M en dioxano se añadió (6S)-metilo 2-((1-((terc-butoxicarbonilo)amino)propano-2-ilo)(2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo)amino)-2-oxoacetato (75 mL) (7,5 g, 16,7 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se concentró y el producto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional (6,5 g, 100%). MS (ESI): masa calc. para C₁₄H₁₆ClF₃N₂O₃, 352,1; m/z encontrado, 353,1 [M+H]⁺.

Paso E. (6S)-12-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo)-6-metilpiperazina-2,3-diona.

[0144] A una solución de hidrocloruro de (6S)-metilo 2-((1-aminopropano-2-ilo)(2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo)amino)-2-oxoacetato (7,3 g, 18,9 mmol) en DCM (90 mL) se añadió trietilamina (7,9 mL, 57 mmol) de una vez. Después de 2 h, se añadió 1 N HCl y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (x2). Los extractos de combinado orgánico se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (5,9 g, 98%). MS (ESI): masa calc. para C₁₃H₁₁ClF₃N₂O₂, 320,1; m/z encontrado, 321,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 3,82 - 3,73 (m, 1H), 3,69 - 3,61 (m, 1H), 3,31 (ddd, J = 13,2, 5,2, 2,3 Hz, 1H), 1,46 - 1,38 (m, 3H).

Intermedio 5. (+)-1-(2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo)-6-ciclopropilpiperazina-2,3-diona

[0145]

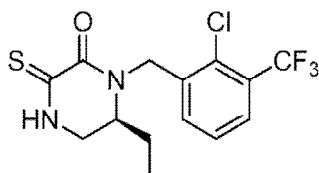


[0146] El Intermedio 5 se preparó de una manera análoga al Intermedio 4 sustituyendo (+) 1-ciclopropiletano-1,2-

diamina por dihidrocloruro de (S)-1,2-diaminopropano en el Paso A. MS (ESI): masa calculada. para $C_{15}H_{14}ClF_3N_2O_2$, 346,1; m/z encontrado, 347,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 5,27 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 4,75 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 3,76 (dd, $J = 12,7, 4,7$ Hz, 1H), 3,59 - 3,50 (m, 1H), 2,76 - 2,65 (m, 1H), 1,28 - 1,16 (m, 1H), 0,80 - 0,70 (m, 1H), 0,64 - 0,54 (m, 1H), 0,49 - 0,36 (m, 1H), 0,17 - 0,08 (m, 1H).

Intermedio 6. (6S)-1-(2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo)-6-etilo-3-tioxopiperazina-2-ona.

[0147]



Paso A. Metanosulfonato de (S)-2-((terc-butoxicarbonilo)amino)butilo.

[0148] A una solución enfriada con hielo de (S)-terc-butilo (1-hidroxibutano-2-ilo)carbamato (9,5 g, 50 mmol) y trietilamina (10,5 mL, 75 mmol) en éter (200 mL) se añadió cloruro de metanosulfonilo (4,0 mL, 50 mmol). Después de 1 h, se añadió agua, y la mezcla resultante se extrajo con DCM, se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró para dar un aceite (13,4 g, 100%) que se usó directamente sin purificación adicional.

Paso B.(s)-terc-butilo (1-azidobutano-2-ilo)carbamato.

[0149] A una solución de metanosulfonato de (S)-2-((terc-butoxicarbonilo)amino)butilo (13,4 g, 50 mmol) en DMF (100 mL) se añadió azida sódica (6,5 g, 100 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 18 h. Después de enfriarse a ta, se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados extractos se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron. La purificación por cromatografía (SiO_2 ; EtOAc al 0-50%/hexanos) proporcionó el producto deseado como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 6,87 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,54 - 3,37 (m, 1H), 3,27 a 3,20 (m, 2H), 1,45 - 1,25 (m, 2H), 1,39 (s, 9 H), 0,82 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

Paso C. (S)-terc-butilo (1-aminobutano-2-ilo)carbamato.

[0150] Se preparó una mezcla de (S)-terc-butilo (1-azidobutano-2-ilo)carbamato (7 g, 33 mmol) y 10% de Pd/C (777 mg, 0,73 mmol) en EtOAc (150 mL) agitado bajo hidrógeno (60 psi) durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró para dar el producto deseado como un semisólido blanco. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 6,50 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 3,23 - 3,12 (m, 1H), 2,45 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,51 - 1,40 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,32 - 1,20 (m, 3H), 0,80 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

Paso D.(s)-metilo 2-((2-((terc-butoxicarbonilo)amino)butilo)amino)-2-oxoacetato.

[0151] Se añadió una solución enfriada con hielo de (S)-terc-butilo (1-aminobutano-2-ilo)carbamato (1,0 g, 5,4 mmol) y trietilamina (0,78 mL, 5,6 mmol) en DCM (33 mL) cloroacetato de metilo (0,52 mL, 5,6 mmol) gota a gota. Después de la adición, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió salmuera, las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron para proporcionar un aceite amarillo (1,4 g, 96%), que se usó sin purificación adicional. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,78 (s, 1H), 4,59 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,92 - 3,81 (m, 3H), 3,69 (s, 1H) 3,45 (dt, $J = 13,5, 4,2$ Hz, 1H), 3,39 - 3,22 (m, 1H), 1,47 - 1,38 (m, 11H), 0,98 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

Paso E. Hidrocloruro de (S)-metilo 2-((2-aminobutilo)amino)-2-oxoacetato.

[0152] Se añadió (S)-metilo 2-((2-((terc-butoxicarbonilo)amino)butilo)amino)-2-oxoacetato (1,3) a una solución enfriada con hielo de 4M HCl en dioxano (20 mL) g, 4,6 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se concentró para proporcionar una espuma amarilla (968 mg, 100%), que se usó sin purificación adicional. MS (ESI): masa calc. para $C_7H_{14}N_2O_3$, 174,1; m/z encontrado, 175,2 $[M+H]^+$.

Paso F. (6S)-1 (2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo)-6-etilpiperazina-2,3-diona.

[0153] A una solución enfriada en hielo de hidrocloruro de (S)-metilo 2-((2-aminobutilo)amino)-2-oxoacetato (967 mg,

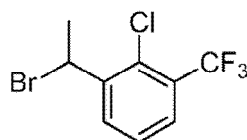
4,6 mmol) y 2-cloro-3-trifluorometilbenzaldehído (957 mg, 4,6 mmol) en DCM (26 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,46 g, 6,9 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 13 h. Se añadió trietilamina (1,9 mL) y, después de 2 h, la reacción se diluyó con 1M HCl. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ sat. ac. y salmuera, después se secó (Na₂SO₄), y se concentró para proporcionar un aceite claro. La purificación por cromatografía (SiO₂; hexanos - 10% de IPA/EtOAc) proporcionó el producto deseado como un sólido blanco (580 mg, 38%). MS (ESI): masa calc. para C₁₄H₁₄ClF₃N₂O₂, 334,1; m/z encontrado, 335,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,28 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 3,70 (dd, J = 13,4, 4,2 Hz, 1H), 3,44 (ddd, J = 13,4, 5,5, 1,6 Hz, 1H), 3,37 - 3,28 (m, 1H), 1,25 - 1,17 (m, 2H), 0,99 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Paso G. (6S)-1-(2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo)-6-etilo-3-tioxopiperazina-2-ona.

[0154] A una mezcla heterogénea de reactivo de Lawesson (346 mg, 0,83 mmol) en THF (16 mL) se añadió (6S)-1-(2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo)-6-etilpiperazina-2,3-diona (555 mg, 1,7 mmol) a la vez. La mezcla se calentó a 55°C durante 20 minutos y luego se concentró para eliminar el disolvente. La purificación por cromatografía (SiO₂; hexanos - EtOAc al 100%) proporcionó el producto deseado como un aceite amarillo (528 mg, 91%). MS (ESI): masa calc. para C₁₄H₁₄ClF₃N₂OS, 350,1; m/z encontrado, 335,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,99 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 15,9, 7,8 Hz, 2H), 7,38 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,24 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,67 (dd, J = 13,7, 3,9 Hz, 1H), 3,45 (dd, J = 12,8, 5,4 Hz, 2H), 1,91 - 1,75 (m, 2H), 1,00 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Intermedio 7. (±)-1-(1-bromoetilo)-2-cloro-3-(trifluorometilo)benceno.

[0155]



Paso A. (±)-1-(2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)etanol.

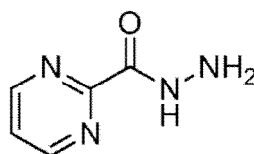
[0156] A una solución enfriada con hielo de 2-cloro-3-trifluorometilbenzaldehído (1 g, 4,8 mmol) en THF (16 mL) se añadió bromuro de metilmagnesio (3M en THF, 1,8 mL, 5,3 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. NH₄Cl saturada acuosa se añadió, y la mezcla se extrajo con EtOAc (x3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron para proporcionar el producto deseado como un aceite claro (1,1 g, 98%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,86-7,82 (m, 1H), 7,62 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,40 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 2,14 (s, 1H), 1,50 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Paso B. (±)-1-(1-bromoetilo)-2-cloro-3-(trifluorometilo)benceno.

[0157] A una solución enfriada con hielo de (±)-1-(2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)etanol (1,1 g, 4,9 mmol) en DCM (16 mL) se añadió tribromuro de fósforo (0,23 mL, 2,5 mmol) gota a gota. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado y la mezcla se extrajo con DCM (x3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron para dar el producto deseado como un aceite amarillo (1,4 g, 97%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,93-7,81 (m, 1H), 7,69 - 7,64 (m, 1H), 7,42 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 5,73 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 2,05 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Intermedio 8. pirimidina-2-carbohidrazida.

[0158]

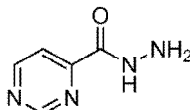


[0159] A una suspensión de pirimidina-2-carboxilato de metilo (1,0 g, 7,2 mmol) en EtOH (5,6 mL) se añadió monohidrato de hidrazina (0,72 mL, 14 mmol). La mezcla de reacción se volvió homogénea y después de 5 minutos se formó un precipitado. La agitación se continuó durante 1 h. La mezcla se filtró y el sólido recogido se lavó con EtOH adicional para proporcionar el producto deseado como un sólido beige (720 mg, 72%). MS (ESI): masa calc.

para $C_5H_6N_4O$, 138,1; m/z encontrado, 139,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,06 (s, 1H), 8,92 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,64 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H).

Intermedio 9. pirimidina-4-carbohidrazida.

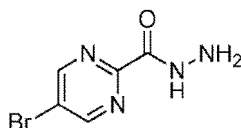
[0160]



[0161] El Intermedio 9 se preparó de manera análoga al Intermedio 8 sustituyendo pirimidina-4-carboxilato de etilo por pirimidina-2-carboxilato de metilo para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (713 mg, 79%). MS (ESI): masa calc. para $C_5H_6N_4O$, 138,1; m/z encontrado, 139,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,31 (s, 1H), 9,27 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 9,03 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 5.1, 1,4 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H).

Intermedio 10 5-bromopirimidina-2-carbohidrazida.

[0162]



Paso A. 5-bromopirimidina-2-carboxilato de metilo

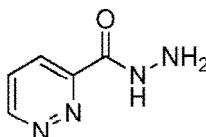
[0163] A una solución de 5-bromopirimidina-2-carbonitrilo (3,0 g, 16 mmol) en MeOH (20 mL) se añadió HCl concentrado (19 mL). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2 h. Después de enfriarse a ta, se formó un precipitado. La filtración proporcionó el producto deseado como un sólido blanco (2,5 g, 71%). MS (ESI): masa calc. para $C_5H_5BrN_2O_2$, 216,0; m/z encontrado, 217,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,20 (s, 2H), 3,92 (s, 3H).

Paso B. 5-bromopirimidina-2-carbohidrazida.

[0164] A una suspensión de 5-bromopirimidina-2-carboxilato de metilo (1,0 g, 4,6 mmol) en EtOH (3,6 mL) se añadió monohidrato de hidrazina (0,46 mL, 9,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se filtró y el sólido recogido se lavó con EtOH adicional para proporcionar el producto deseado como un sólido beige (720 mg, 72%). MS (ESI): masa calc. para $C_5H_5N_4O$, 216,0; m/z encontrado, 217,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,15 (s, 1H), 9,18 - 9,80 (s, 2H), 4,67 (s, 2H).

Intermedio 11. piridazina-3-carbohidrazida.

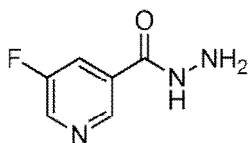
[0165]



[0166] El Intermedio 11 se preparó de manera análoga al Intermedio 8 sustituyendo metilpiridazina-3-carboxilato por metilpirimidina-2-carboxilato para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido blanco (328 mg, 66%). MS (ESI): masa calc. para $C_5H_6N_4O$, 138,1; m/z encontrado, 139,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,45 (s, 1H), 9,39 (dd, J = 5,0, 1,7 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,4, 5,0 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H).

Intermedio 12. piridazina-3-carbohidrazida.

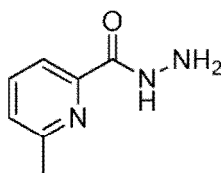
[0167]



[0168] El Intermedio 12 se preparó de manera análoga al Intermedio 8 sustituyendo 5-fluoronicotinato de metilo por pirimidina-2-carboxilato de metilo para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (318 mg, 32%). MS (ESI): masa calc. para $C_6H_6FN_3O$, 155,1; m/z encontrado, 156,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,07 (s, 1H), 8,86 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,05 (ddd, J = 9,6, 2,7, 1,8 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H).

Intermedio 13. 6-metilpicolinohidrazida.

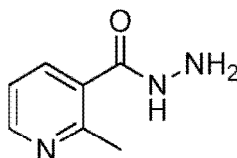
[0169]



[0170] El Intermedio 13 se preparó de manera análoga al Intermedio 8 sustituyendo 6-metilpicolinato de metilo por pirimidina-2-carboxilato de metilo para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (493 mg, 99%). 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,67 (s, 1H), 7,85 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,82 - 7,72 (m, 1H), 7,42 (dd, J = 7,7, 0,6 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 2,56 - 2,51 (m, 3H).

Intermedio 14. 2-metilnicotinohidrazida.

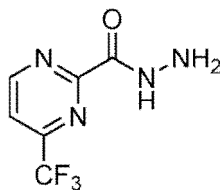
[0171]



[0172] A una solución de 2-metilnicotinato de etilo (500 mg, 3,0 mmol) en EtOH (2,3 mL) se añadió monohidrato de hidrazina (0,3 mL, 6,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 días y luego se concentró para proporcionar el producto deseado como un sólido beige (450 mg, 98%). MS (ESI): masa calc. para $C_7H_9N_3O$, 151,1; m/z encontrado, 152,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,57 (br s, 1H), 8,49 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,26 (ddd, J = 7,7, 4,9, 0,5 Hz, 1H), 4,85 - 4,05 (bs, 2H), 2,50 (d, J = 4,1 Hz, 3H).

Intermedio 15. 4-(trifluorometilo)pirimidina-2-carbohidrazida.

[0173]



Paso A. metilo 4-(trifluorometilo)pirimidina-2-carboxilato

[0174] Ácido 4-(trifluorometilo)pirimidina-2-carboxílico (500 mg, 2,6 mmol) se disolvió en una mezcla de 1 mL de THF y 300 μ L de MeOH y se enfrió a 0°C. Se añadió trimetilsilildiazometano (2M en éter, 2,6 mL, 5,2 mmol) gota a gota.

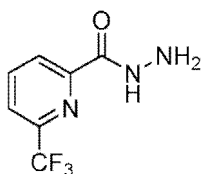
La solución se agitó durante 2 horas a 0°C, luego 1 hora a temperatura ambiente. Se añadieron unas pocas gotas de AcOH, seguido de agua. La solución acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron para dar un aceite que se usó sin purificación adicional. MS (ESI): masa calc. para C₇H₅F₃N₂O₂, 206,0; m/z encontrado, 207,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,24 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H).

Paso B. 4-(trifluorometilo)pirimidina-2-carbohidrazida.

[0175] A una solución de 4-(trifluorometilo)pirimidina-2-carboxilato de metilo (500 mg, 2,4 mmol) en EtOH (12 mL) se añadió monohidrato de hidrazina (0,24 mL, 4,9 mmol). Después de 1 h, la reacción se concentró para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (426 mg, 85%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,22 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,83 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,25 (br s, 2H).

Intermedio 16. 6-(trifluorometilo)picolinohidrazida.

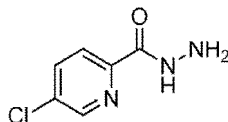
[0176]



[0177] El Intermedio 16 se preparó de manera análoga al Intermedio 15 sustituyendo ácido 4-(trifluorometilo)pirimidina-2-carboxílico por ácido 4-(trifluorometilo)pirimidina-2-carboxílico en el Paso A y calentando a 70°C durante 1 h en el Paso B para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (455 mg, 96%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,67 (s, 1H), 7,85 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,82-7,72 (m, 1H), 7,42 (dd, J = 7,7, 0,6 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H).

Intermedio 17. 5-cloropicolinohidrazida.

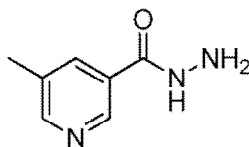
[0178]



[0179] El Intermedio 17 se preparó de una manera análoga al Intermedio 14 sustituyendo 5-cloropicolinato de etilo por 2-metilnicotinato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido beige (445 mg, 96%). MS (ESI): masa calc. para C₆H₆ClN₃O, 171,0; m/z encontrado, 172,0 [M+H]⁺.

Intermedio 18. 5-metilnicotinohidrazida.

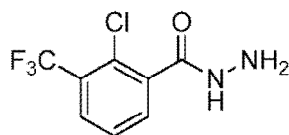
[0180]



[0181] El Intermedio 18 se preparó de una manera análoga al Intermedio 14 sustituyendo 5-metilnicotinato de metilo por 2-metilnicotinato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido beige (497 mg, 99%). MS (ESI): masa calc. para C₇H₉N₃O, 151,1; m/z encontrado, 152,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,91 (s, 1H), 8,77 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,53 (dd, J = 2,1, 0,8 Hz, 1H), 8,00-7,97 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 2,34 (s, 3H).

Intermedio 19. 2-cloro-3-(trifluorometilo)benzohidrazida.

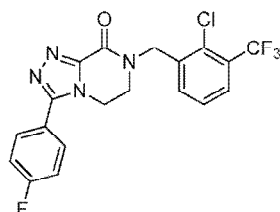
[0182]



[0183] A una solución de ácido 2-cloro-3-(trifluorometilo)benzoico (1,0 g, 4,5 mmol) en THF (7 mL) se le añadió diimidazol de carbonilo (939 mg, 5,8 mmol). Después de 40 minutos, se añadió diimidazol de carbonilo adicional (200 mg, 1,2 mmol) y se continuó la agitación durante 30 minutos. Esta solución se añadió gota a gota a un matraz separado que contenía monohidrato de hidrazina (0,44 mL, 8,9 mmol) en THF (8 mL). Después de 1 h, se añadió 1M HCl, y la mezcla de reacción se extrajo con 20% de IPA/CHCl₃ (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (1,0 g, 94%). MS (ESI): masa calc. para C₈H₆ClF₃N₂O, 238,0; m/z encontrado, 239,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,87 (dd, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,72 - 7,63 (m, 1H), 7,56 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H)

Ejemplo 1. 7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-3-(4-fluorofenilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

[0184]



Paso A. 3-bromo-8-oxo-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-7(8H)-carboxilato de terc-butilo.

[0185] A una solución vigorosamente agitada de 3-bromo-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 3,3 mmol) en 1:1 CHCl₃:MeCN (25 mL) se añadió hidrato de óxido de rutenio (IV) (65 mg, 0,43 mmol) y metaperyodato de sodio (3,3 g, 15,5 mmol) en agua (31 mL). Después de 1 h, se añadió hidrato de óxido de rutenio (IV) adicional (50 mg). Después de otra hora, se añadió una porción final de hidrato de óxido de rutenio (IV) (30 mg). La agitación se mantuvo durante 30 minutos y luego se añadió agua. Toda la mezcla se extrajo con CHCl₃. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron para proporcionar un aceite verde. La purificación por cromatografía (SiO₂; hexanos - EtOAc al 100%) proporcionó el producto deseado como un sólido blanco (663 mg, 63%). MS (ESI): masa calc. para C₁₀H₁₃BrN₄O₃, 316,0; m/z encontrado, 317,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,41-4,28 (m, 2H), 4,26-4,22 (m, 2H), 1,58 (s, 9H).

Paso B. 3-bromo-6,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

[0186] A una solución de 3-bromo-8-oxo-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (663 mg, 2,1 mmol) en DCM (21 mL) se añadió TFA (4,2 mL, 55 mmol). Después de 30 minutos, la reacción se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc, se sonicó y se filtró para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (393 mg, 87%). MS (ESI): masa calc. para C₅H₅BrN₄O, 216,0; m/z encontrado, 217,0 [M+H]⁺.

Paso C. 3-bromo-7-(2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo)-6,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

[0187] A una suspensión de 3-bromo-6,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona (294 mg, 1,4 mmol) y carbonato de cesio (1,32 g, 4,1 mmol) en DMF (10 mL) se añadió 1-(bromometilo)-2-cloro-3-(trifluorometilo)benceno (446 mg, 1,6 mmol). Después de 5 h, la mezcla de reacción se vertió en salmuera enfriada con hielo (200 mL). El precipitado resultante se filtró y se lavó sucesivamente con agua y éter para proporcionar el producto como un sólido blanco (456 mg, 82%). MS (ESI): masa calc. para C₁₃H₉BrClF₃N₄O, 408,0; m/z encontrado, 409,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,82 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,36 - 4,24 (m, 2H), 3,99 - 3,83 (m, 2H).

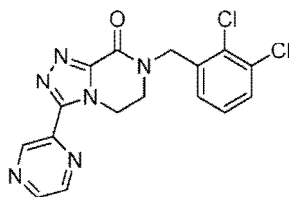
Paso D. 7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-3-(4-fluorofenilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

[0188] A una solución de 3-bromo-7-(2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo)-6,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona (100 mg, 0,24 mmol) y ácido 4-fluorofenilborónico (40 mg, 0,27 mmol) en dioxano (0,6 mL) se añadió 1M Na₂CO₃ (0,6 mL). El matraz se purgó con nitrógeno durante 10 minutos y Pd(PPh₃)₄ se añadió (14 mg, 0,012 mmol)

a la vez. El matraz se purgó con nitrógeno durante 5 minutos adicionales y luego se calentó a 100°C durante 18 h. Después de enfriarse a ta, se añadió salmuera y la mezcla se extrajo con EtOAc (x3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron para dar un sólido marrón. La purificación por cromatografía (SiO₂; hexanos - EtOAc al 100%) proporcionó el producto deseado como un sólido blanco (47 mg, 45%). MS (ESI): masa calc. para C₁₉H₁₃ClF₄N₄O, 424,1; m/z encontrado, 425,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,91-7,73 (m, 4H), 7,59 - 7,54 (m, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,56-4,42 (m, 2H), 3,92 - 3,84 (m, 2H).

Ejemplo 2. 7-(2,3-Diclorobencilo)-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

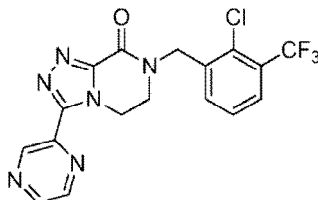
[0189]



[0190] A una suspensión de Intermedio 1 (60 mg, 0,18 mmol) y carbonato de cesio (237 mg, 0,73 mmol) en DMF (1,4 mL) se añadió 1-(bromometilo)-2,3-diclorobenceno (65 mg, 0,27 mmol). Después de 5 h, la reacción se sofocó con NH₄Cl sat. ac., se vertió en salmuera y se extrajo con IPA/CHCl₃ al 20%/ (x3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron para dar un lodo marrón. La trituración con MeOH proporcionó el producto deseado como un polvo beige (60 mg, 88 %). MS (ESI): masa calc. para C₁₆H₁₂Cl₂N₆O, 374,0; m/z encontrado, 375,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,41 (s, 1H), 8,77 (s, 2H), 7,57 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,49 - 7,38 (m, 1H), 7,33 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,86 - 4,75 (m, 4H), 3,90 - 3,81 (m, 2H).

Ejemplo 3. 7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)benzilo]-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona

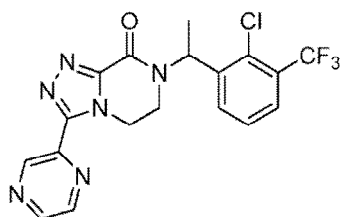
[0191]



[0192] El Ejemplo 3 se preparó de manera análoga al Ejemplo 2 sustituyendo 1-(bromometilo)-2-cloro-3-(trifluorometilo)benzilo por 1-(bromometilo)-2,3-diclorobenceno para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (90 mg, 79%). MS (ESI): masa calc. para C₁₇H₁₂ClF₃N₆O, 408,1; m/z encontrado, 409,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,46 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 7,90 - 7,75 (m, 2H), 7,57 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,88 - 4,84 (m, 2H), 4,01 - 3,88 (m, 2H).

Ejemplo 4. (+)-7-[1-[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]etilo]-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

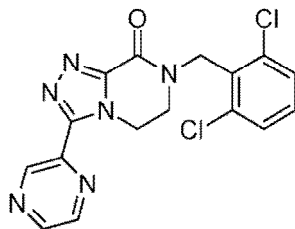
[0193]



[0194] El Ejemplo 4 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 2 sustituyendo el Intermedio 7 por 1-(bromometilo)-2,3-diclorobenceno para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (52 mg, 53%). MS (ESI): masa calc. para $C_{13}H_{14}ClF_3N_6O$, 422,1; m/z encontrado, 423,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,43 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,79 (dt, $J = 2,6, 2,1$ Hz, 2H), 7,95 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,88 (dd, $J = 7,8, 1,0$ Hz, 1H), 7,65 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 5,98 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,75 (ddd, $J = 13,6, 6,9, 4,4$ Hz, 1H), 4,65 - 4,54 (m, 1H), 3,79 (ddd, $J = 12,6, 7,9, 4,4$ Hz, 1H), 3,54 - 3,44 (m, 1H), 1,63 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Ejemplo 5. 7-(2,6-Diclorobencilo)-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

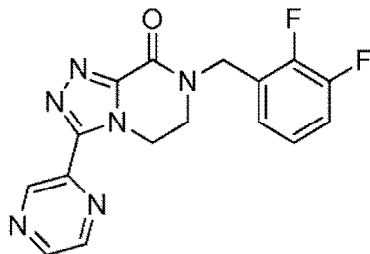
[0195]



[0196] El Ejemplo 5 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 2 sustituyendo 2-(bromometilo)-1,3-diclorobenceno por 1-(bromometilo)-2,3-diclorobenceno para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (54 mg, 95%). MS (ESI): masa calc. para $C_{16}H_{12}Cl_2N_6O$, 374,0; m/z encontrado, 375,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,42 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,78 (dd, $J = 8,0, 1,9$ Hz, 2H), 7,55 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,50 - 7,36 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,73 - 4,56 (m, 2H), 3,72 - 3,56 (m, 2H).

Ejemplo 6. 7-(2,3-Difluorobencilo)-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

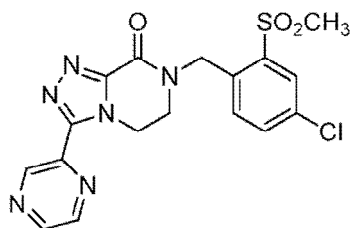
[0197]



[0198] El Ejemplo 6 se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 2 sustituyendo 1-(bromometilo)-2,3-difluorobenceno por 1-(bromometilo)-2,3-diclorobenceno para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (43 mg), 83%. MS (ESI): masa calc. para $C_{16}H_{12}F_2N_6O$, 342,1; m/z encontrado, 343,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,44 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 8,81 (s, 2H), 7,39 (dd, $J = 17,0, 8,3$ Hz, 1H), 7,29 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,25 - 7,16 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,82 - 4,75 (m, 2H), 3,94 - 3,78 (m, 2H).

Ejemplo 7. 7-[4-cloro-2-(metilsulfonilo)bencilo]-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

[0199]

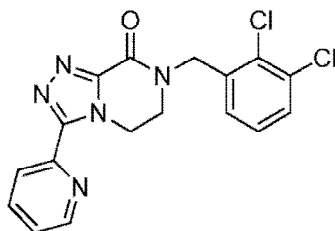


[0200] El Ejemplo 7 se preparó de manera análoga al Ejemplo 2 sustituyendo 1-(bromometilo)-4-cloro-2-

(metilsulfonilo)benceno por 1-(bromometilo)-2,3-diclorobenceno para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (38 mg, 60%). MS (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{15}ClN_6O_3S$, 418,1; m/z encontrado, 419,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,47-9,42 (m, 1H), 8,82 (s, 2H), 7,95 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,94 - 4,80 (m, 2H), 4,03 - 3,85 (m, 2H), 2,50 (s, 3H).

Ejemplo 8. 7-(2,3-Diclorobencilo)-3-piridina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

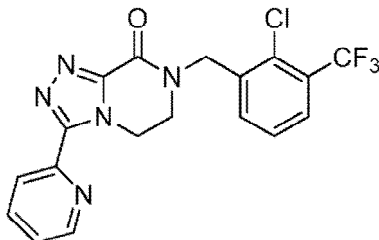
[0201]



[0202] El Ejemplo 8 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 2 sustituyendo el Intermedio 2 por el intermedio 1 para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (45 mg, 66%). MS (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{13}Cl_2N_5O$, 373,1; m/z encontrado, 374,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8,74 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,05 (dt, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,66 - 7,52 (m, 2H), 7,47 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,96 - 4,88 (m, 2H), 4,84 (s, 2H), 3,93 - 3,82 (m, 2H).

Ejemplo 9. 7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-3-piridina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona

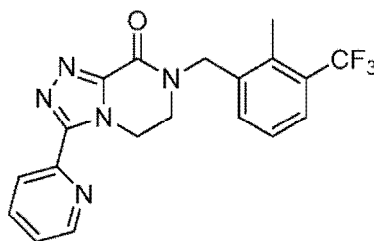
[0203]



[0204] El Ejemplo 9 se preparó de manera análoga al Ejemplo 2, sustituyendo el Intermedio 2 por el Intermedio 1 y 1-(bromometilo)-2-cloro-3-(trifluorometilo)benceno por 1-(bromometilo)-2,3-diclorobenceno para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (66 mg, 89%). MS (ESI): masa calc. para $C_{13}H_{13}ClF_3N_5O$, 407,1; m/z encontrado, 408,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8,75 (ddd, J = 4,8, 1,6, 0,9 Hz, 1H), 8,29 (dt, J = 8,0, 0,9 Hz, 1H), 8,05 (dt, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 12,7, 7,8 Hz, 2H), 7,64 - 7,49 (m, 2H), 4,97 - 4,90 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 3,98 - 3,88 (m, 2H).

Ejemplo 10. 7-[2-Metilo-3-(trifluorometilo)bencilo]-3-piridina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona

[0205]

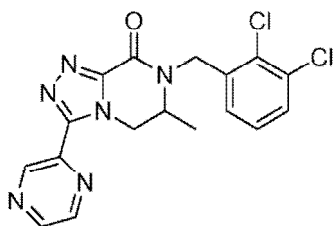


[0206] El Ejemplo 10 se preparó de manera análoga al Ejemplo 2, sustituyendo el Intermedio 2 por el Intermedio 1 y 1-(bromometilo)-2-metilo-3-(trifluorometilo)benceno por 1-(bromometilo)-2,3-diclorobenceno para proporcionar el

compuesto deseado como un sólido blanco (53 mg, 75%). MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{16}F_3N_5O$, 387,1; m/z encontrado, 388,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,78-8,66 (m, 1H), 8,29 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,05 (dt, $J = 7,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 16,8, 7,8$ Hz, 2H), 7,57 (ddd, $J = 7,6, 4,9, 1,1$ Hz, 1H), 7,40 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,87 (dd, $J = 15,9, 9,8$ Hz, 4H), 3,85 - 3,74 (m, 2H), 2,41 (s, 3H).

Ejemplo 11. $(\pm)$ -7-(2,3-Diclorobencilo)-6-metilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

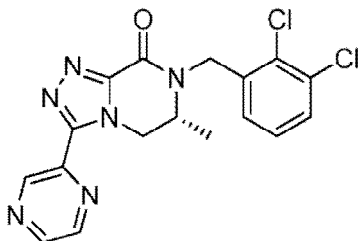
[0207]



[0208] El Ejemplo 11 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 2 sustituyendo el Intermedio 3 por el Intermedio 1 para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (107 mg, 72%). MS (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{14}Cl_2N_6O$, 388,1; m/z encontrado, 389,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9,48 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,89 - 8,69 (m, 2H), 7,68 - 7,56 (m, 1H), 7,51 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 5,17 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 4,97 (dd, $J = 13,8, 2,1$ Hz, 1H), 4,77 (dd, $J = 13,8, 4,6$ Hz, 1H), 4,51 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 4,17 - 4,06 (m, 1H), 1,22 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

Ejemplo 12. (6R)-7-(2,3-Diclorobencilo)-6-metilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

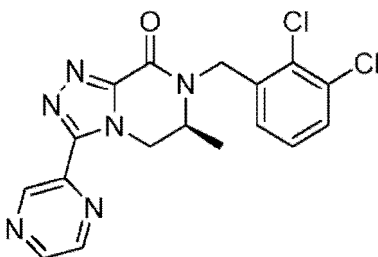
[0209]



[0210] Separación quiral en SFC de $(\pm)$ -7-(2,3-diclorobencilo)-6-metilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona en una columna CHIRALCEL OD-H (5 μ m, 250 x 20 mm) utilizando 60% de CO_2 /40% MeOH proporcionó 28 mg del compuesto del título como el primer enantiómero de elución. $[\alpha] = +58^\circ$ (c 3,0, $CHCl_3$). MS (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{14}Cl_2N_6O$, 388,1; m/z encontrado, 389,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,67 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,68 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,58 (dd, $J = 2,6, 1,5$ Hz, 1H), 7,43 (ddd, $J = 18,7, 7,9, 1,5$ Hz, 2H), 7,23 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,46 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 5,15 (dd, $J = 14,0, 2,1$ Hz, 1H), 4,57 - 4,48 (m, 2H), 4,05 - 3,95 (m, 1H), 1,34 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

Ejemplo 13. (6S)-7-(2,3-Diclorobencilo)-6-metilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

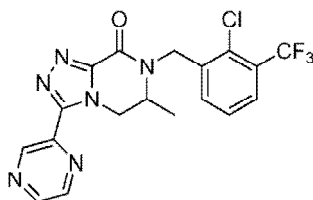
[0211]



[0212] Separación quiral en SFC de ($\pm$)-7-(2,3-diclorobencilo)-6-metilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona en una columna CHIRALCEL OD-H (5 μ m, 250 x 20 mm) utilizando 60% de CO₂/40% MeOH proporcionó 30 mg del compuesto del título como el segundo enantiómero de elución. $[\alpha] = -55^\circ$ (c 3,0, CHCl₃). MS (ESI): masa calc. para C₁₇H₁₄Cl₂N₆O, 388,1; m/z encontrado, 389,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 9,67 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,68 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,58 (dd, *J* = 2,6, 1,5 Hz, 1H), 7,43 (ddd, *J* = 18,7, 7,9, 1,5 Hz, 2H), 7,23 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,46 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 5,15 (dd, *J* = 14,0, 2,1 Hz, 1H), 4,57 - 4,48 (m, 2H), 4,05 - 3,95 (m, 1H), 1,34 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 14. ($\pm$)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

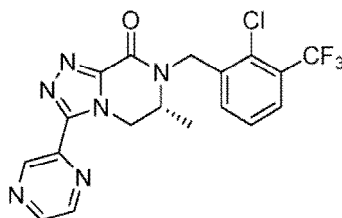
[0213]



El Ejemplo 14 se preparó de manera análoga al Ejemplo 2, sustituyendo el 1-(bromometilo)-2,3-diclorobenceno por el Intermedio 3 para el Intermedio 1 y 1-(bromometilo)-2-cloro-3-(trifluorometilo)benceno para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (102 mg, 63%). MS (ESI): masa calc. para C₁₃H₁₄ClF₃N₆O, 422,1; m/z encontrado, 423,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,48 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,84 - 8,82 (m, 2H), 7,85 - 7,82 (m, 2H), 7,56 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,20 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 4,98 (dd, *J* = 13,8, 2,2 Hz, 1H), 4,80 (dd, *J* = 13,8, 4,6 Hz, 1H), 4,56 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 4,23 - 4,10 (m, 1H), 1,23 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 15. (6R)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

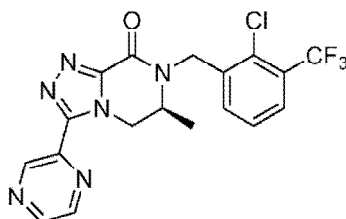
[0215]



Separación quiral de SFC de ($\pm$)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona en una columna CHIRALCEL OD-H (5 μ m, 250 x 20 mm) usando 70% de CO₂/30% de MeOH proporcionó 39 mg del compuesto del título como el primer enantiómero que se eluye. $[\alpha] = +40^\circ$ (c 2,2, CHCl₃). MS (ESI): masa calc. para C₁₃H₁₄ClF₃N₆O, 422,1; m/z encontrado, 423,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 9,66 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,68 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,59 (dd, *J* = 2,5, 1,5 Hz, 1H), 7,76 - 7,72 (m, 1H), 7,69 (dd, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,41 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,44 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 5,17 (dd, *J* = 13,9, 2,1 Hz, 1H), 4,62 - 4,54 (m, 2H), 4,08 - 4,02 (m, 1H), 1,36 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 16. (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

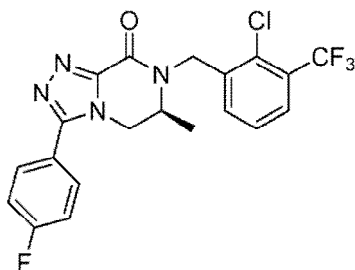
[0217]



[0218] Separación quiral en SFC de ($\pm$)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona en una columna CHIRALCEL OD-H (5 μ m, 250 x 20 mm) usando 70% de CO₂/30% MeOH proporcionó 40 mg del compuesto del título como el segundo enantiómero de elución. [α] = -44° (c 2,2, CHCl₃). MS (ESI): masa calc. para C₁₃H₁₄ClF₃N₆O, 422,1; m/z encontrado, 423,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 9,66 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 2,5, 1,5 Hz, 1H), 7,76 - 7,72 (m, 1H), 7,69 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,44 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 5,17 (dd, J = 13,9, 2,1 Hz, 1H), 4,62 - 4,54 (m, 2H), 4,08 - 4,02 (m, 1H), 1,36 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 17. (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-3-(4-fluorofenilo)-6-metilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

[0219]



Paso A. (6S)-1-(2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo)-3-etoxi-6-metilo-5,6-dihidropirazin-2(1H)-ona.

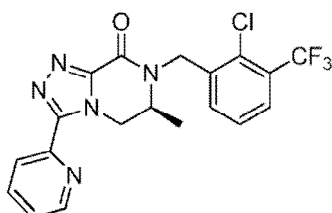
[0220] A una solución enfriada con hielo del Intermedio 4 (1,0 g, 3,1 mmol) y carbonato de sodio (6,6 g, 62 mmol) en DCM (45 mL) se añadió tetrafluoroborato de trietiloxonio (1M en DCM, 15,6 mL, 15,6 mmol) gota a gota. El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó a ta durante 1,5 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM (x3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron para proporcionar un aceite amarillo (1,1 g, 99%), que se usó directamente sin purificación adicional.

Paso B. (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-3-(4-fluorofenilo)-6-metilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

[0221] Una solución de (6S)-1-(2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo)-3-etoxi-6-metilo-5,6-dihidropirazin-2(1H)-ona (216 mg, 0,62 mmol) y 4-fluorobenzohidrazida (105 mg, 0,68 mmol) en 1-butanol (6,2 mL) se calentó a 130°C durante 16 h. Después de enfriarse a ta, el disolvente se eliminó a vacío. La purificación por cromatografía (SiO₂; 0 - 10% de IPA/EtOAc) proporcionó el producto deseado como un sólido blanco (158 mg, 58%). MS (ESI): masa calc. para C₂₀H₁₅ClF₄N₄O, 438,1; m/z encontrado, 439,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,77-7,70 (m, 3H), 7,68 - 7,59 (m, 1H), 7,38 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,25 a 7,15 (m, 2H), 5,33 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,66 (dd, J = 13,0, 4,5 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,23 (dd, J = 13,0, 2,0 Hz, 1H), 4,11 (dt, J = 14,3, 4,8 Hz, 1H), 1,27 - 1,24 (m, 3H).

Ejemplo 18. (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-piridina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

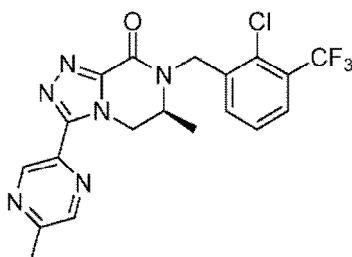
[0222]



[0223] El Ejemplo 18 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 17 sustituyendo picolinohidrazida por 4-fluorobenzohidrazida en el Paso B para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (133 mg, 51%). MS (ESI): masa calc. para C₁₉H₁₅ClF₃N₅O, 421,1; m/z encontrado, 422,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,63 (ddd, J = 4,8, 1,6, 0,9 Hz, 1H), 8,39 (dt, J = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,89-7,83 (m, 1H), 7,78 - 7,61 (m, 2H), 7,44-7,37 (m, 2H), 5,43 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 5,34 (dd, J = 14,1, 2,1 Hz, 1H), 4,69 - 4,51 (m, 2H), 4,09 - 3,94 (m, 1H), 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 19. (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)encilo]-6-metilo-3-(5-metilpirazin-2-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

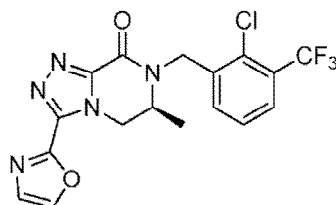
[0224]



[0225] El Ejemplo 19 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 17 sustituyendo 5-metilpirazina-2-carbohidrazida por 4-fluorobenzohidrazida en el Paso B para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (135 mg, 50%). MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{16}ClF_3N_6O$, 436,1; m/z encontrado, 437,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,47 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,47 (dd, $J = 1,4, 0,4$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,68 (dd, $J = 7,8, 1,1$ Hz, 1H), 7,42 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,42 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 5,16 (dd, $J = 14,0, 2,1$ Hz, 1H), 4,68 - 4,51 (m, 2H), 4,09 - 3,99 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 1,35 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Ejemplo 20. (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)encilo]-6-metilo-3-(1,3-oxazol-2-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

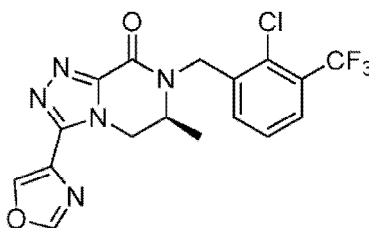
[0226]



[0227] El Ejemplo 20 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 17 sustituyendo oxazol-2-carbohidrazida por 4-fluorobenzohidrazida en el Paso B para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (135 mg, 53%). MS (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{13}ClF_3N_5O_2$, 411,1; m/z encontrado, 412,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,72 - 7,61 (m, 1H), 7,42 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 5,39 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 5,05 (dd, $J = 13,9, 2,1$ Hz, 1H), 4,66 - 4,52 (m, 2H), 4,22 - 4,13 (m, 1H), 1,37 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Ejemplo 21. (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)encilo]-6-metilo-3-(1,3-oxazol-4-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

[0228]

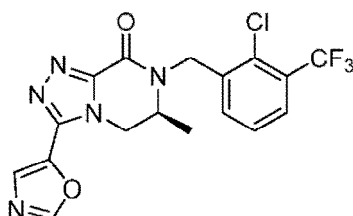


[0229] El Ejemplo 21 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 17 sustituyendo oxazol-4-carbohidrazida por 4-fluorobenzohidrazida en el Paso B para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (117 mg, 46%). MS (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{13}ClF_3N_5O_2$, 411,1; m/z encontrado, 412,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,51

(d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,70-7,63 (m, 1H), 7,40 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,40 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 5,01 (dd, $J = 13,7$, 2,1 Hz, 1H), 4,64 - 4,50 (m, 2H), 4,07 (m, 1H), 1,36 (t, $J = 6,2$ Hz, 3H).

Ejemplo 22. (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-(1,3-oxazol-5-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

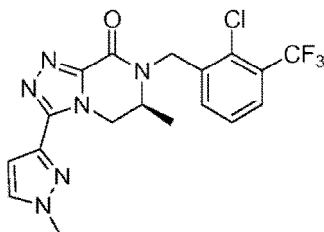
[0230]



[0231] El Ejemplo 22 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 17 sustituyendo oxazol-5-carbohidrazida por 4-fluorobenzohidrazida en el Paso B para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (4,8 mg, 2%). MS (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{13}ClF_3N_5O_2$, 411,1; m/z encontrado, 412,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,72 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,41 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,45 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 4,57 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 4,49 (d, $J = 3,1$ Hz, 2H), 4,13 - 4,03 (m, 1H), 1,37 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Ejemplo 23. (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-(1-metilo-1H-pirazol-3-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

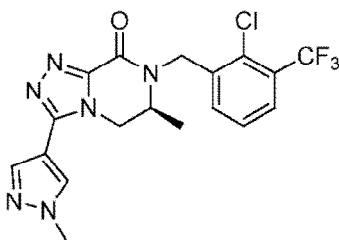
[0232]



[0233] El Ejemplo 23 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 17 sustituyendo 1-metilo-1H-pirazol-3-carbohidrazida por 4-fluorobenzohidrazida en el Paso B para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (61 mg, 23%) MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{16}ClF_3N_6O$, 424,1; m/z encontrado, 425,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,69 (dd, $J = 11,9$, 7,8 Hz, 2H), 7,47 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,40 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 5,43 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 5,00 (dd, $J = 13,9$, 2,0 Hz, 1H), 4,55 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 4,46 (dd, $J = 13,9$, 4,6 Hz, 1H), 4,07 - 4,00 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 1,33 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

Ejemplo 24. (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

[0234]

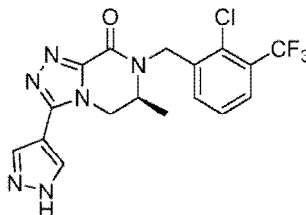


[0235] El Ejemplo 24 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 17 sustituyendo 1-metilo-1H-pirazol-4-

carbohidrazida por 4-fluorobenzohidrazida en el Paso B para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (116 mg, 44%) MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{16}ClF_3N_6O$, 424,1; m/z encontrado, 425,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,75-7,68 (m, 2H), 7,41 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,41 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 4,54 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 4,44 (dd, $J = 12,8, 4,6$ Hz, 1H), 4,17 (dd, $J = 12,8, 1,9$ Hz, 1H), 4,10 - 4,05 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 1,30 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Ejemplo 25. (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

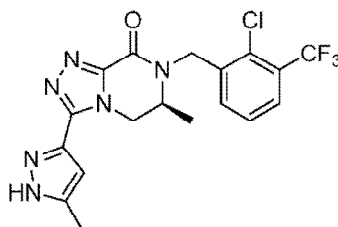
[0236]



[0237] El Ejemplo 25 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 17, sustituyendo 1H-pirazol-4-carbohidrazida por 4-fluorobenzohidrazida en el Paso B para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (104 mg, 41%). MS (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{14}ClF_3N_6O$, 410,1; m/z encontrado, 411,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13,62 (br s, 1H), 8,27 (m, 2H), 7,84 - 7,78 (m, 2H), 7,55 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,19 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 4,65 (dd, $J = 13,2, 4,6$ Hz, 1H), 4,53 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 4,36 (dd, $J = 13,2, 2,2$ Hz, 1H), 4,22 - 4,06 (m, 1H), 1,21 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

Ejemplo 26. (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-(5-metilo-1H-pirazol-3-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

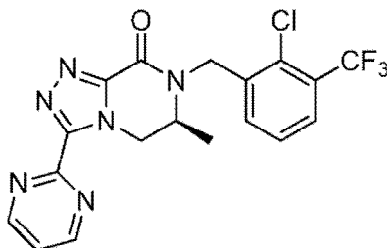
[0238]



[0239] El Ejemplo 26 se preparó de manera análoga al Ejemplo 17 sustituyendo 5-metilo-1H-pirazol-3-carbohidrazida por 4-fluorobenzohidrazida en el Paso B para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (87 mg, 33%) MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{16}ClF_3N_6O$, 424,1; m/z encontrado, 425,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,19 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,55 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,18 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H), 4,84 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 4,68 (dd, $J = 13,8, 4,5$ Hz, 1H), 4,53 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H), 4,21 - 4,02 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,20 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

Ejemplo 27. (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-pirimidina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

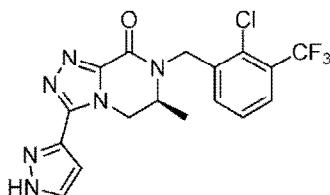
[0240]



[0241] El Ejemplo 27 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 17 sustituyendo el Intermedio 8 por 4-fluorobenzohidridasa en el Paso B para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (85 mg, 32%). MS (ESI): masa calc. para $C_{13}H_{14}ClF_3N_6O$, 422,1; m/z encontrado, 423,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,91 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 7,74 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,48-7,38 (m, 2H), 5,41 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 5,26 (dd, $J = 14,0, 2,0$ Hz, 1H), 4,75 - 4,56 (m, 2H), 4,09 (ddd, $J = 6,6, 5,5, 3,2$ Hz, 1H), 1,35 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

Ejemplo 28. (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

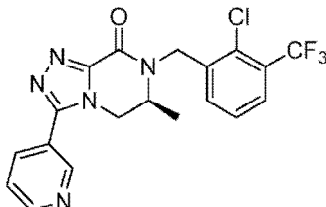
[0242]



[0243] El Ejemplo 28 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 17, sustituyendo 1H-pirazol-3-carbohidrazida por 4-fluorobenzohidrazida en el Paso B para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (68 mg, 27%). MS (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{14}ClF_3N_6O$, 410,1; m/z encontrado, 411,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 13,06 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,70 - 7,58 (m, 2H), 7,38 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 5,41 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 5,05 (dd, $J = 14,0, 1,5$ Hz, 1H), 4,62 - 4,43 (m, 2H), 4,07 - 3,96 (m, 1H), 1,32 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

Ejemplo 29. (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-piridina-3-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

[0244]



Paso A. (S)-1-(2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo)-6-metilo-3-tioxopiperazina-2-ona.

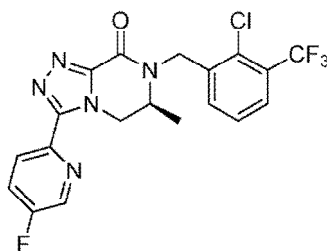
[0245] A una mezcla heterogénea de reactivo de Lawesson (650 mg, 1,6 mmol) en THF (30 mL) se añadió el Intermedio 4 (1,0 g, 3,1 mmol) en una porción. La mezcla se calentó a 55°C durante 20 minutos y luego se concentró para eliminar el disolvente. La purificación por cromatografía (SiO_2 ; hexanos - EtOAc al 100%) proporcionó el producto deseado como un sólido amarillo (950 mg, 90%). MS (ESI): masa calc. para $C_{13}H_{12}ClF_3N_2OS$, 336,0; m/z encontrado, 337,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,78 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,38 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,17 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,53 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 3,84 - 3,66 (m, 2H), 3,40 (dd, $J = 11,7, 5,6$ Hz, 1H), 1,38 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

Paso B. (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-piridina-3-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

[0246] Una solución de (S)-1-(2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo)-6-metilo-3-tioxopiperazina-2-ona (105 mg, 0,31 mmol) y nicotinohidrazida (47 mg, 0,34 mmol) en 1-butanol (3,1 mL) se calentó a 130°C durante 16 h. Después de enfriarse a ta, el disolvente se eliminó a vacío. La purificación por cromatografía (SiO_2 ; 0 - 20% de IPA/EtOAc) proporcionó el producto deseado como un sólido blanco (102 mg, 78%). MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{15}ClF_3N_5O$, 421,1; m/z encontrado, 422,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,90 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,74 (dd, $J = 4,8, 1,4$ Hz, 1H), 8,16 - 8,12 (m, 1H), 7,75 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz, 1H), 7,39 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,35 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,68 (dd, $J = 12,9, 4,5$ Hz, 1H), 4,57 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,25 (dd, $J = 12,9, 1,8$ Hz, 1H), 4,19 - 4,09 (m, 1H), 1,30 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

Ejemplo 30. (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-3-(5-fluoropiridina-2-ilo)-6-metilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

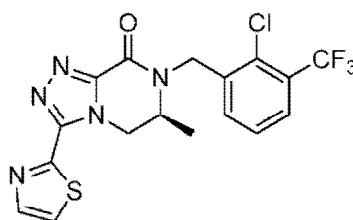
[0247]



[0248] El Ejemplo 30 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 29 sustituyendo 5-fluoropicolinohidrazida por nicotinahidrazida en el Paso B para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (109 mg, 49%). MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{14}ClF_4N_5O$, 439,1; m/z encontrado, 440,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,56 - 8,41 (m, 2H), 7,81 - 7,65 (m, 2H), 7,60 (ddd, J = 8,8, 8,0, 2,9 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,43 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,24 (dd, J = 14,1, 2,1 Hz, 1H), 4,58 (dd, J = 14,7, 4,8 Hz, 2H), 4,05 (ddd, J = 6,7, 4,6, 2,1 Hz, 1H), 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 31. (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-(1,3-tiazol-2-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

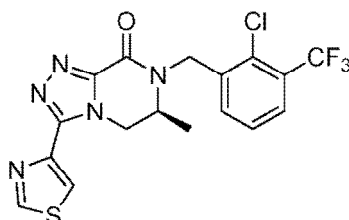
[0249]



[0250] El Ejemplo 31 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 29 sustituyendo tiazol-2-carbohidrazida por nicotinahidrazida en el Paso B para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (187 mg, 87%). MS (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{13}ClF_3N_5OS$, 427,1; m/z encontrado, 428,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,79 - 7,65 (m, 2H), 7,57 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,41 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 5,18 (dd, J = 13,9, 2,1 Hz, 1H), 4,59 (dd, J = 14,7, 4,3 Hz, 2H), 4,13-4,07 (m, 1H), 1,37 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 32. (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-(1,3-tiazol-4-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

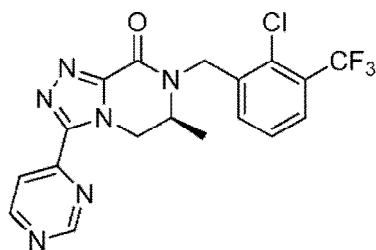
[0251]



[0252] El Ejemplo 32 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 29 sustituyendo tiazol-4-carbohidrazida por nicotinahidrazida en el Paso B para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (191 mg, 89%). MS (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{13}ClF_3N_5OS$, 427,1; m/z encontrado, 428,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,94 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,70-7,64 (m, 1H), 7,40 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,42 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 5,15 (dd, J = 13,8, 2,1 Hz, 1H), 4,65 - 4,52 (m, 2H), 4,08 - 3,99 (m, 1H), 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 33. (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-pirimidina-4-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

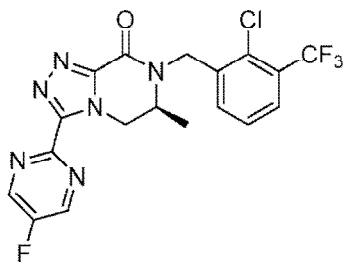
[0253]



El Ejemplo 33 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 29 sustituyendo el Intermedio 9 por nicotinohidrazida en el Paso B para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (97 mg, 77%). MS (ESI): masa calc. para $C_{13}H_{14}ClF_3N_6O$, 422,1; m/z encontrado, 423,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,27 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,93 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,36 (dd, $J = 5,2, 1,4$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 1H), 7,41 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,51 - 5,31 (m, 2H), 4,77 - 4,54 (m, 2H), 4,09 (dd, $J = 4,6, 2,1$ Hz, 1H), 1,37 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Ejemplo 34. (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-6-metilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

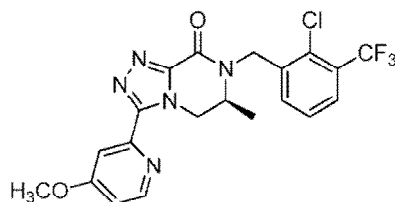
[0254]



El Ejemplo 34 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 29 sustituyendo 5-fluoropirimidina-2-carbohidrazida por nicotinohidrazida en el Paso B para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (94 mg, 72%). MS (ESI): masa calc. para $C_{13}H_{13}ClF_3N_6O$, 440,1; m/z encontrado, 441,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,77 (s, 2H), 7,75 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,40 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,40 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 5,16 (dd, $J = 14,0, 2,1$ Hz, 1H), 4,74 - 4,54 (m, 2H), 4,15 - 4,00 (m, 1H), 1,35 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Ejemplo 35. (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-3-(4-metoxipirimidina-2-ilo)-6-metilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

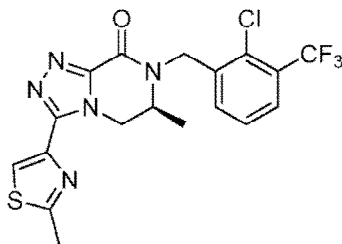
[0256]



El Ejemplo 35 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 29 sustituyendo 4-metoxipicolinohidrazida por nicotinohidrazida en el Paso B para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (68 mg, 51%). MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{17}ClF_3N_5O_2$, 451,1; m/z encontrado, 452,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,39 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,70 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,40 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J = 5,8, 2,6$ Hz, 1H), 5,46 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 5,35 (dd, $J = 14,1, 2,0$ Hz, 1H), 4,64 - 4,41 (m, 2H), 4,05 - 3,97 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 1,34 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Ejemplo 36. (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-(2-metilo-1,3-tiazol-4-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

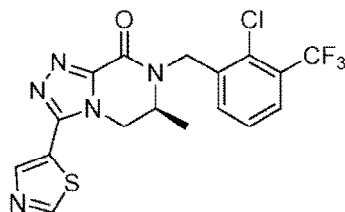
[0258]



[0259] El Ejemplo 36 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 29 sustituyendo 2-metiltiazol-4-carbohidrazida por nicotinohidrazida en el Paso B para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (103 mg, 79%). MS (ESI): masa calc. para $C_{13}H_{15}ClF_3N_5OS$, 441,2; m/z encontrado, 442,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,13 (s, 1H), 7,75 - 7,63 (m, 2H), 7,40 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,42 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 5,15 (dd, J = 13,9, 2,0 Hz, 1H), 4,64 - 4,45 (m, 2H), 4,04 (ddd, J = 9,0, 4,4, 2,2 Hz, 1H), 2,76 (s, 3H), 1,35 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 37. (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)benzilo]-6-metilo-3-(1,3-tiazol-5-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

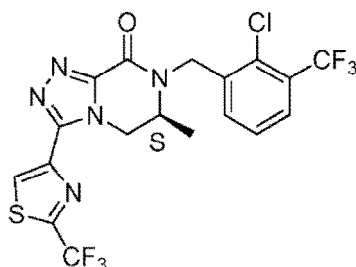
[0260]



[0261] El Ejemplo 37 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 29 sustituyendo tiazol-5-carbohidrazida por nicoquinhidrazida en el Paso B para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (90 mg, 71%). MS (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{13}ClF_3N_5OS$, 427,1; m/z encontrado, 428,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,00 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,77-7,69 (m, 2H), 7,42 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,43 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,51 (dd, J = 12,8, 4,6 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 12,8, 1,9 Hz, 1H), 4,19- 4,07 (m, 1H), 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 38. (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)benzilo]-6-metilo-3-[2-(trifluorometilo)-13-tiazol-4-ilo]-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

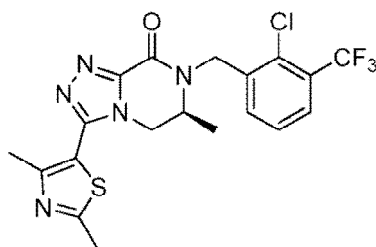
[0262]



[0263] El Ejemplo 38 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 29 sustituyendo 2-(trifluorometilo)tiazol-4-carbohidrazida por nicotinohidrazida en el Paso B para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (116 mg, 79%). MS (ESI): masa calc. para $C_{13}H_{12}ClF_6N_5OS$, 495,0; m/z encontrado, 496,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,61 (s, 1H), 7,81 - 7,63 (m, 2H), 7,41 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,45 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,04 (dd, J = 13,8, 1,9 Hz, 1H), 4,65 - 4,51 (m, 2H), 4,11 - 4,01 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 39. (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)benzilo]-3-(2,4-dimetilo-1,3-tiazol-5-ilo)-6-metilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

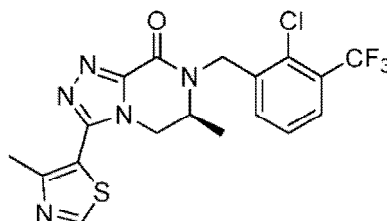
[0264]



[0265] El Ejemplo 39 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 29 sustituyendo 2,4-dimetiltiazol-5-carbohidrazida por nicotinothidrazida en el Paso B para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (86 mg, 64%). MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{17}ClF_3N_5OS$, 455,1; m/z encontrado, 456,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,80-7,61 (m, 2H), 7,40 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,37 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 4,56 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 4,35 (dd, $J = 13,3, 4,8$ Hz, 1H), 4,14 - 4,01 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,31 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

Ejemplo 40. (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)benzilo]-6-metilo-3-(4-metilo-1,3-tiazol-5-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

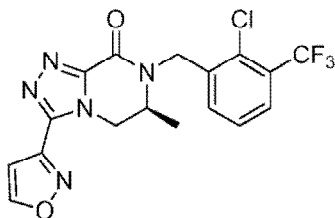
[0266]



[0267] El Ejemplo 40 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 29 sustituyendo 4-metiltiazol-5-carbohidrazida por nicotinothidrazida en el Paso B para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (106 mg, 81%). MS (ESI): masa calc. para $C_{13}H_{15}ClF_3N_5OS$, 441,1; m/z encontrado, 442,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,94 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 1H), 7,40 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,35 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,57 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,49 - 4,36 (m, 1H), 4,17 - 4,08 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,33 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

Ejemplo 41. (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)benzilo]-3-isoxazol-3-ilo-6-metilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

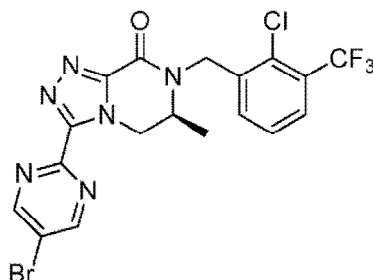
[0268]



[0269] El Ejemplo 41 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 29 sustituyendo isoxazol-3-carbohidrazida por nicotinothidrazida en el Paso B para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (43 mg, 35%). MS (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{13}ClF_3N_5O_2$, 411,1; m/z encontrado, 412,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,59 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,73 - 7,68 (m, 2H), 7,41 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 5,43 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,92 (dd, $J = 13,8, 2,0$ Hz, 1H), 4,66 - 4,47 (m, 2H), 4,10 - 4,02 (m, 1H), 1,36 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Ejemplo 42. (6S)-3-(5-Bromopirimidina-2-ilo)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)benzilo]-6-metilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

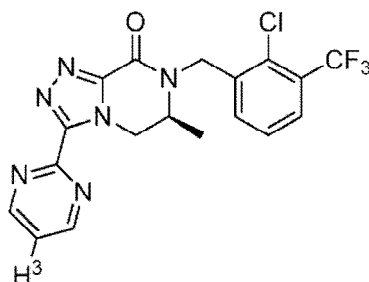
[0270]



[0271] El Ejemplo 42 se preparó de manera análoga al Ejemplo 29 sustituyendo el Intermedio 10 por nicotino-hidrazida en el Paso B para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (193 mg, 65%). MS (ESI): masa calc. para $C_{13}H_{13}BrClF_3N_6O$, 500,0; m/z encontrado, 501,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,96 (s, 2H), 7,76-7,68 (m, 2H), 7,42 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,42 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 5,16 (dd, $J = 14,0, 1,3$ Hz, 1H), 4,59 (dd, $J = 14,5, 3,7$ Hz, 2H), 4,13 - 4,02 (m, 1H), 1,35 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Ejemplo 43. (6S)-3-(5-Tritiopirimidina-2-ilo)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

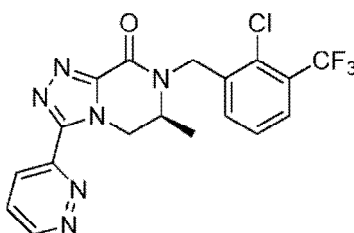
[0272]



[0273] Esta reacción se realizó en un sistema RC Tritium Manifold. (6S)-3-(5-bromopirimidina-2-ilo)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona (1,9 mg, 3,8 μ mol) se disolvió en EtOH (200 μ L) junto con diisopropiletilamina (2,1 μ L, 11,5 mmol) y catalizador Lindlar (4,4 mg) en un vial de reacción con barra de agitación magnética. La mezcla se enfrió con nitrógeno líquido y se puso a vacío a 10-3 mbar y se desgasificó a fondo. La mezcla se enfrió con nitrógeno líquido y se puso bajo 3H_2 -atmósfera (120 mbar). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h (620 mbar de presión final). La mezcla de reacción se enfrió con nitrógeno líquido y el exceso no reaccionado de gas tritio se absorbió en una trampa de residuos. Los componentes volátiles de la mezcla de reacción se transfirieron por liofilización a un vial de desecho. El residuo sólido se agitó con 200 μ L de EtOH, se enfrió con nitrógeno líquido, se colocó al vacío y se liofilizó en el vial de desecho. Esto se hizo 3 veces para eliminar todo el tritio volátil. La mezcla que contenía el producto se disolvió en EtOH (1 mL), se filtró sobre un filtro de jeringa Acrodisk 13 GHP de 0,45 μ m y el filtro se enjuagó a fondo con EtOH. Todas las fracciones se combinaron y almacenaron en 10 ml de EtOH (a $-20^\circ C$), que contenía 4,0 GBq del producto deseado.

Ejemplo 44. (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-piridazin-3-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

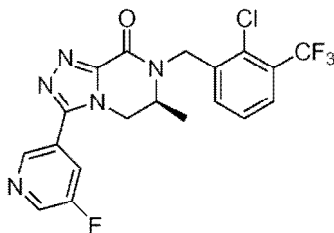
[0274]



[0275] El Ejemplo 44 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 29 sustituyendo el Intermedio 11 por nicotinohidrazida en el Paso B para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (159 mg, 87%). MS (ESI): masa calc. para $C_{13}H_{14}ClF_3N_6O$, 422,1; m/z encontrado, 423,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,27 (dd, $J = 5,0, 1,7$ Hz, 1H), 8,60 (dd, $J = 8,6, 1,7$ Hz, 1H), 7,80 - 7,70 (m, 3H), 7,41 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,52 - 5,32 (m, 2H), 4,74 (dd, $J = 14,1, 4,6$ Hz, 1H), 4,61 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 4,17 - 4,07 (m, 1H), 1,39 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Ejemplo 45. (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-3-(5-fluoropiridina-3-ilo)-6-metilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

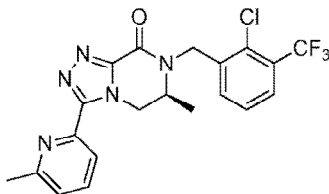
[0276]



[0277] El Ejemplo 45 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 29 sustituyendo el Intermedio 12 por nicotinohidrazida en el Paso B para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (85 mg, 65%). MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{14}ClF_4N_5O$, 439,1; m/z encontrado, 439,9 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,73 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 8,62 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,93 (ddd, $J = 8,6, 2,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J = 7,8, 1,1$ Hz, 1H), 7,40 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,35 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,70 (dd, $J = 12,9, 4,5$ Hz, 1H), 4,58 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,27 (dd, $J = 12,9, 2,0$ Hz, 1H), 4,15 (ddd, $J = 7,9, 3,9, 1,6$ Hz, 1H), 1,31 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Ejemplo 46. (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-(6-metilpiridina-2-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

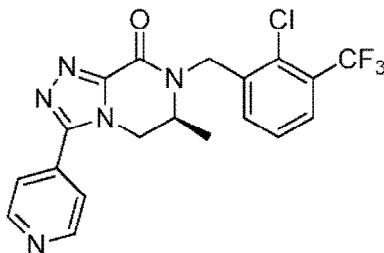
[0278]



[0279] El Ejemplo 46 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 29 sustituyendo el Intermedio 13 por nicotinohidrazida en el Paso B para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (98 mg, 76%). MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{17}ClF_3N_5O$, 435,1; m/z encontrado, 436,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,19 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,79 - 7,70 (m, 2H), 7,70 - 7,63 (m, 1H), 7,42 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,44 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 5,37 (dd, $J = 14,1, 1,9$ Hz, 1H), 4,65 - 4,52 (m, 2H), 4,08 - 4,02 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,35 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

Ejemplo 47. (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-piridina-4-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

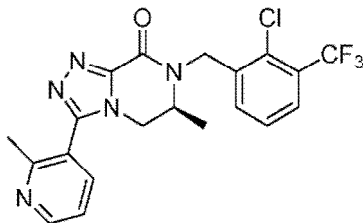
[0280]



[0281] El Ejemplo 47 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 29 sustituyendo isonicotinohidrazida por nicotinohidrida en el Paso B para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (108 mg, 86%). MS (ESI): masa calc. para $C_{10}H_{15}ClF_3N_5O$, 421,1; m/z encontrado, 422,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,79-8,75 (m, 2H), 7,74 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 3H), 7,39 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,34 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,72 (dd, $J = 13,0$, 4,5 Hz, 1H), 4,56 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,32 (dd, $J = 13,0$, 2,0 Hz, 1H), 4,19-4,13 (m, 1H), 1,28 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Ejemplo 48. (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-(2-metilpiridina-3-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

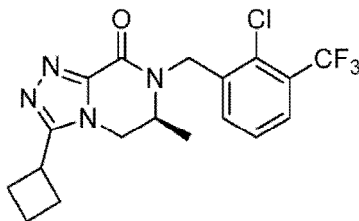
[0282]



[0283] El Ejemplo 48 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 29 sustituyendo el Intermedio 14 por nicotinohidrazida en el Paso B para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (73 mg, 56%). MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{17}ClF_3N_5O$, 435,1; m/z encontrado, 436,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 (dd, $J = 4,9$, 1,7 Hz, 1H), 7,80 - 7,70 (m, 2H), 7,69-7,66 (m, 1H), 7,40 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,32 - 7,29 (m, 1H), 5,34 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,57 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,38 (dd, $J = 13,1$, 4,4 Hz, 1H), 4,08 - 4,01 (m, 1H), 3,84 (dd, $J = 13,1$, 2,0 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,30 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

Ejemplo 49. (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-3-ciclobutilo-6-metilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

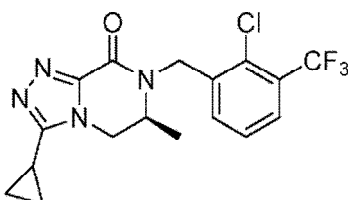
[0284]



[0285] El Ejemplo 49 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 29 sustituyendo ciclobutanocarbohidrazida por nicotinohidrazida en el Paso B para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (52 mg, 95%). MS (ESI): masa calc. para $C_{13}H_{13}ClF_3N_4O$, 398,1; m/z encontrado, 399,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,69 (dd, $J = 13,2$, 7,8 Hz, 2H), 7,38 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,38 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 4,53 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,16 (dd, $J = 12,8$, 4,5 Hz, 1H), 4,05 - 3,91 (m, 1H), 3,86 (dd, $J = 12,8$, 1,8 Hz, 1H), 3,59- 3,51 (m, 1H), 2,66 - 2,51 (m, 2H), 2,50 - 2,33 (m, 2H), 2,23 - 2,00 (m, 2H), 1,29 (t, $J = 8,2$ Hz, 3H).

Ejemplo 50. (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-3-ciclopropilo-6-metilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

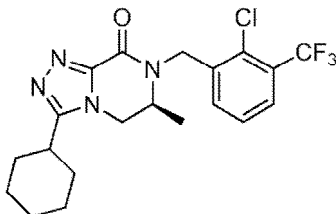
[0286]



[0287] El Ejemplo 50 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 29 sustituyendo ciclopropanocarbhidrazida por nicotinohidrazida en el Paso B para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (76 mg, 83%). MS (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{16}ClF_3N_4O$, 384,1; m/z encontrado, 385,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,70-7,63 (m, 2H), 7,38 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,34 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 4,53 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 4,37 (dd, $J = 13,0, 4,5$ Hz, 1H), 4,20 (dd, $J = 13,0, 2,1$ Hz, 1H), 4,10 - 4,01 (m, 1H), 1,83 - 1,76 (m, 1H), 1,32 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,23 - 1,04 (m, 4H).

Ejemplo 51. (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-3-ciclohexilo-6-metilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

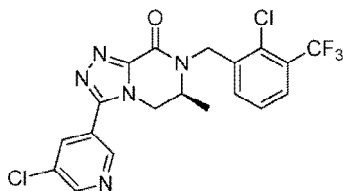
[0288]



[0289] El Ejemplo 51 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 29 sustituyendo ciclohexanocarbhidrazida por nicotinohidrazida en el Paso B para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (62 mg, 61%). MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{22}ClF_3N_4O$, 426,1; m/z encontrado, 427,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,78-7,60 (m, 2H), 7,37 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,35 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 4,53 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 4,29 (dd, $J = 12,9, 4,4$ Hz, 1H), 4,17 - 4,00 (m, 2H), 2,76 - 2,68 (m, 1H), 2,02 - 1,82 (m, 4H), 1,84 - 1,61 (m, 3H), 1,43 - 1,24 (m, 6H).

Ejemplo 52. (6S)-3-(5-cloropiridina-3-ilo)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

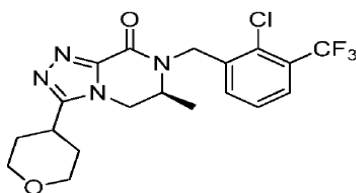
[0290]



[0291] El Ejemplo 52 se preparó de manera análoga al Ejemplo 29 sustituyendo 5-cloronicotinohidrazida por nicotinohidrazida en el Paso B para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (85 mg, 63%). MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{14}Cl_2F_3N_5O$, 455,1; m/z encontrado, 455,9 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,79 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,70 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,18 - 8,15 (m, 1H), 7,83-7,74 (m, 1H), 7,70 - 7,65 (m, 1H), 7,40 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,36 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,69 (dd, $J = 12,9, 4,5$ Hz, 1H), 4,57 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,26 (dd, $J = 12,9, 2,1$ Hz, 1H), 4,21 - 4,12 (m, 1H), 1,31 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

Ejemplo 53. (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-(tetrahydro-2H-pirano-4-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

[0292]

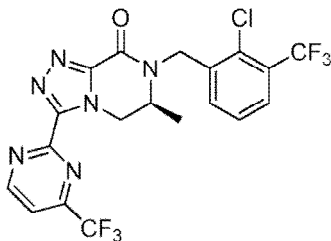


[0293] El Ejemplo 53 se preparó de manera análoga al Ejemplo 29 sustituyendo tetrahydro-2H-pirano-4-carbhidrazida por nicotinohidrazida en el Paso B para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco

(83 mg, 65%). MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{20}ClF_3N_4O_2$, 428,1; m/z encontrado, 429,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,74-7,63 (m, 2H), 7,38 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,36 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 4,53 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,32 (dd, $J = 12,9, 4,5$ Hz, 1H), 4,19 - 3,99 (m, 4H), 3,58-3,48 (m, 2H), 3,09 - 2,99 (m, 1H), 2,22 - 1,98 (m, 2H), 1,93 - 1,80 (m, 2H), 1,31 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

Ejemplo 54. (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-[4-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo]-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

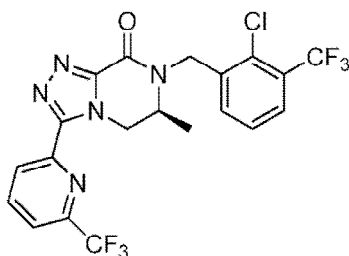
[0294]



[0295] El Ejemplo 54 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 29 sustituyendo el Intermedio 15 por nicotinohidrazida en el Paso B para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (85 mg, 58%). MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{13}ClF_6N_6O$, 490,1; m/z encontrado, 490,9 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,42 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,89 - 7,81 (m, 2H), 7,57 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,21 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H), 4,96 (dd, $J = 13,9, 2,2$ Hz, 1H), 4,81 (dd, $J = 13,9, 4,6$ Hz, 1H), 4,56 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H), 4,24 - 4,15 (m, 1H), 1,22 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

Ejemplo 55. (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-[6-(trifluorometilo)piridina-2-ilo]-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

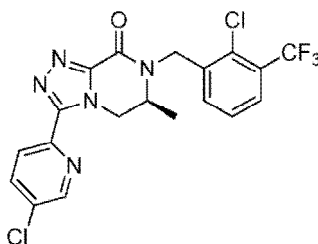
[0296]



[0297] El Ejemplo 55 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 29 sustituyendo el Intermedio 16 por nicotinohidrazida en el Paso B para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (70 mg, 48%). MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{14}ClF_6N_5O$, 489,1; m/z encontrado, 489,9 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,69-8,65 (m, 1H), 7,87 - 7,82 (m, 1H), 7,80 - 7,77 (m, 1H), 7,75 - 7,68 (m, 2H), 7,45-7,38 (m, 1H), 5,47 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 5,28 (dd, $J = 14,1, 1,9$ Hz, 1H), 4,62 - 4,55 (m, 2H), 4,10 - 4,02 (m, 1H), 1,37 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

Ejemplo 56. (6S)-3-(5-cloropiridina-2-ilo)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

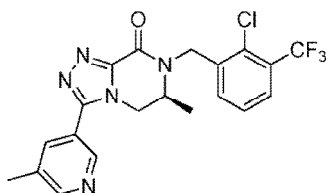
[0298]



[0299] El Ejemplo 56 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 29 sustituyendo el Intermedio 17 por nicotinohidrazida en el Paso B para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (61 mg, 45%). MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{14}Cl_2F_3N_5O$, 455,1; m/z encontrado, 455,9 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,81 (dd, $J = 2,5, 0,8$ Hz, 1H), 8,32 (dd, $J = 8,6, 0,7$ Hz, 1H), 8,20 (dd, $J = 8,6, 2,5$ Hz, 1H), 7,85 - 7,81 (m, 2H), 7,55 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,19 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 5,04 (dd, $J = 13,9, 2,3$ Hz, 1H), 4,79 (dd, $J = 13,9, 4,6$ Hz, 1H), 4,55 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H), 4,19-4,11 (m, 1H), 1,22 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

Ejemplo 57. (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-(5-metilpiridina-3-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

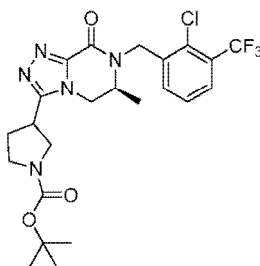
[0300]



[0301] El Ejemplo 57 se preparó de manera análoga al Ejemplo 29 sustituyendo el Intermedio 18 por nicotinohidrazida en el Paso B para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (73 mg, 56%). MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{17}ClF_3N_5O$, 435,1; m/z encontrado, 436,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,68-8,60 (m, 2H) 8,03 - 8,00 (m, 1H), 7,77 - 7,69 (m, 2H), 7,45 - 7,39 (m, 1H), 5,44 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 4,58 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 4,49 (dd, $J = 12,9, 4,5$ Hz, 1H), 4,17 (dd, $J = 12,9, 2,0$ Hz, 1H), 4,09 - 4,03 (m, 1H), 2,47 - 2,43 (m, 3H), 1,30 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Ejemplo 58. (6S)-terc-Butilo3-{7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-3-ilo}pirrolidina-1-carboxilato.

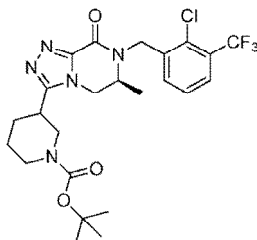
[0302]



[0303] El Ejemplo 58 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 29 sustituyendo el ($\pm$)-terc-butilo 3-(hidrazinacarbonilo)pirrolidina-1-carboxilato por nicotinohidrazida en el Paso B para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco. MS (ESI): masa calc. para $C_{23}H_{27}ClF_3N_5O_3$, 513,2; m/z encontrado, 514,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,69 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,43 - 7,36 (m, 1H), 5,40 (dd, $J = 15,5, 7,1$ Hz, 1H), 4,54 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 4,32 - 4,21 (m, 1H), 4,07 - 3,96 (m, 2H), 3,84 - 3,78 (m, 1H), 3,76 - 3,64 (m, 1H), 3,50 - 3,38 (m, 2H), 2,41 - 2,30 (m, 1H), 1,68 - 1,59 (m, 2H), 1,46 (m, 9H), 1,34 - 1,28 (m, 3H).

Ejemplo 59. (6S)-terc-Butilo3-{7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-3-ilo}piperidina-1-carboxilato.

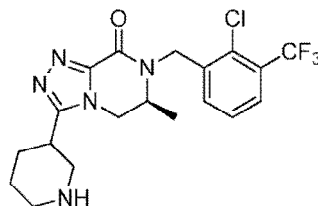
[0304]



[0305] El Ejemplo 59 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 29 sustituyendo (±)-terc-butilo 3-(hidrazinacarbonilo)piperidina-1-carboxilatocarboxilato por nicotinohidrazida en el Paso B para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (98 mg, 63%). MS (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{29}ClF_3N_5O_3$, 527,2; m/z encontrado, 528,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,71-7,65 (m, 2H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 5,45 - 5,35 (m, 1H), 4,56 - 4,48 (m, 1H), 4,37-3,97 (m, 4H), 3,15 - 2,68 (m, 3H), 2,27 - 2,04 (m, 2H), 1,92 - 1,80 (m, 1H), 1,65 - 1,52 (m, 2H), 1,48 - 1,42 (m, 9 H), 1,35 - 1,29 (m, 3H).

Ejemplo 60. (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-piperidina-3-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

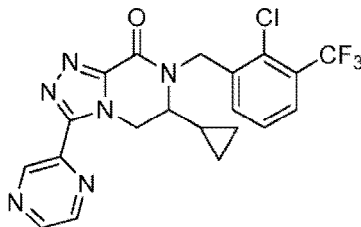
[0306]



[0307] Una solución de (±)-terc-butilo 3-(hidrazinacarbonilo)piperidina-1-carboxilatocarboxilato (94 mg, 0,18 mmol) en 1:1 de DCM: TFA (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se concentró para dar un aceite, que se purificó por cromatografía (SiO_2 ; 0-50% 10% NH_3 en MeOH en DCM) para proporcionar el producto deseado como un sólido beige (70 mg, 92%). MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{21}ClF_3N_5O$, 427,1; m/z encontrado, 428,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,83 (dd, $J = 7,8, 1,5$ Hz, 1H), 7,80 - 7,71 (m, 1H), 7,55 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,17 (dd, $J = 16,5, 6,5$ Hz, 1H), 4,59 - 4,42 (m, 2H), 4,32 - 4,26 (m, 1H), 4,16 - 4,08 (m, 1H), 3,49 - 3,21 (m, 5H), 3,12 - 3,00 (m, 1H), 2,12 - 2,01 (m, 1H), 1,93 - 1,67 (m, 3H), 1,22 - 1,17 (m, 3H).

Ejemplo 61. (±)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-citopropilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

[0308]



Paso A. (±)-1-(2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo)-6-ciclopropilo-3-metoxi-5,6-dihidropirazin-2(1H)-ona.

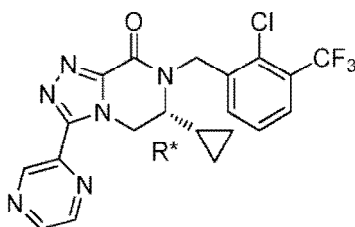
[0309] A una solución enfriada con hielo del Intermedio 5 (400 mg, 1,2 mmol) y carbonato de sodio (2,5 g, 23 mmol) en DCM (45 mL) se añadió tetrafluoroborato de trietiloxonio (1M en DCM, 5,8 mL, 5,8 mmol) gota a gota. El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó a ta durante 1,5 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM (x3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron para proporcionar un aceite amarillo (432 mg, 100%), que se usó directamente sin purificación adicional. MS (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{13}ClF_3N_2O_2$, 374,1; m/z encontrado, 375,1 $[M+H]^+$.

Paso B. (±)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-cicloropilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

[0310] Una solución de (±)-1-(2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo)-6-ciclopropilo-3-metoxi-5,6-dihidropirazin-2(1H)-ona (216 mg, 0,58 mmol) y pirazina-2-carbohidrazida (88 mg, 0,63 mmol) en 1-butanol (5,8 mL) se calentó a 130°C durante 16 h. Después de enfriarse a ta, el disolvente se eliminó a vacío. La purificación por cromatografía (SiO_2 ; hexanos - EtOAc al 100%) proporcionó el producto deseado como un sólido blanco (116 mg, 45%). MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{16}ClF_3N_6O$, 448,1; m/z encontrado, 449,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,69-9,58 (m, 1H), 8,70 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 8,64 (dd, $J = 2,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,75 - 7,62 (m, 2H), 7,38 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,49 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 5,27-5,16 (m, 1H), 4,78 (dd, $J = 15,6, 1,7$ Hz, 1H), 4,68 (ddd, $J = 13,9, 4,5, 2,4$ Hz, 1H), 3,16 (ddd, $J = 9,9, 4,5, 3,3$ Hz, 1H), 1,06 - 0,96 (m, 1H), 0,80 - 0,72 (m, 1H), 0,67 - 0,43 (m, 2H), 0,28 - 0,21 (m, 1H).

Ejemplo 62. (6R*)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-ciclopropilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

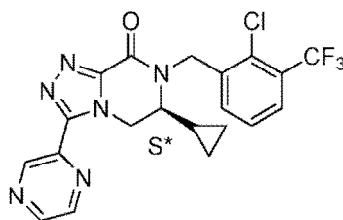
[0311]



[0312] Separación quiral por SFC de (±)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-ciclopropilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona en una columna Lux de celulosa (4,5 µm, 250 x 21,2 mm) utilizando 45% de CO₂/55% MeOH proporcionó 52 mg del compuesto del título como el primer enantiómero que eluye. T_a = 5,41 min. MS (ESI): masa calc. para C₂₀H₁₆ClF₃N₆O, 448,1; m/z encontrado, 449,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 9,66 (s, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,75 - 7,63 (m, 2H), 7,38 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 5,50 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,28 - 5,21 (m, 1H), 4,77 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,72 - 4,60 (m, 1H), 3,19 - 3,11 (m, 1H), 1,05 - 0,96 (m, 1H), 0,81 - 0,70 (m, 1H), 0,65 - 0,45 (m, 2H), 0,27 - 0,19 (m, 1H).

Ejemplo 63. (6S*)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-ciclopropilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

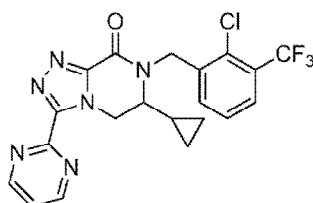
[0313]



[0314] Separación quiral por SFC de (±)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-ciclopropilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona en una columna Lux de celulosa (4,5 µm, 250 x 21,2 mm) utilizando 45% de CO₂/55% MeOH proporciona 9 mg del compuesto del título como el segundo enantiómero de elución. T_a = 6,33 min. MS (ESI): masa calc. para C₂₀H₁₆ClF₃N₆O, 448,1; m/z encontrado, 449,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 9,66 (s, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,75 - 7,63 (m, 2H), 7,38 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 5,50 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,28 - 5,21 (m, 1H), 4,77 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,72 - 4,60 (m, 1H), 3,19 - 3,11 (m, 1H), 1,05 - 0,96 (m, 1H), 0,81 - 0,70 (m, 1H), 0,65 - 0,45 (m, 2H), 0,27 - 0,19 (m, 1H).

Ejemplo 64. (±)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-ciclopropilo-3-pirimidina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

[0315]

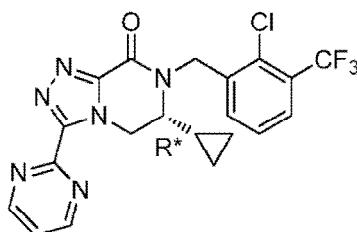


[0316] El Ejemplo 64 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 61 sustituyendo piridina-2-carbohidrazida por pirazina-2-carbohidrazida en el Paso B para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (123 mg, 45%). MS (ESI): masa calc. para C₂₀H₁₆ClF₃N₆O, 448,1; m/z encontrado, 449,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ

8,92 (t, $J = 4,3$ Hz, 2H), 7,68 - 7,64 (m, 2H), 7,44 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,49 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 5,29 (dd, $J = 14,0, 3,4$ Hz, 1H), 4,79 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 4,74 - 4,65 (m, 1H), 3,20-3,14 (m, 1H), 1,07 - 0,94 (m, 1H), 0,78 - 0,68 (m, 1H), 0,61 - 0,47 (m, 2H), 0,28 - 0,21 (m, 1H).

5 **Ejemplo 65.** (6R*)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-ciclopropilo-3-pirimidina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

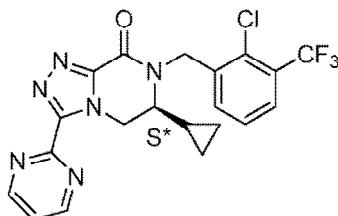
[0317]



20 **[0318]** Separación quiral por SFC de (±)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-ciclopropilo-3-pirimidina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona en una columna CHIRALCEL OJ-H (5 μ m, 250 x 20 mm) utilizando 85% de CO₂/15% de MeOH proporcionó 76 mg del compuesto del título como el primer enantiómero que se eluye. T_a = 5,14 min. MS (ESI): masa calc. para C₂₀H₁₆ClF₃N₆O, 448,1; m/z encontrado, 449,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,93 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 7,67 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,43 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,38 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,52 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 5,29 (dd, $J = 14,0, 3,1$ Hz, 1H), 4,78 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 4,64 (dd, $J = 13,9, 4,5$ Hz, 1H), 3,16 - 3,10 (m, 1H), 1,05 - 0,97 (m, 1H), 0,82 - 0,68 (m, 1H), 0,59 - 0,48 (m, 2H), 0,29 - 0,16 (m, 1H).

25 **Ejemplo 66.** (6S*)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-ciclopropilo-3-pirimidina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

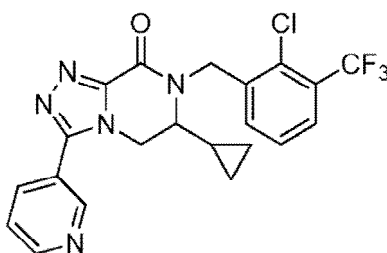
[0319]



35 **[0320]** Separación quiral por SFC de (±)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-ciclopropilo-3-pirimidina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona en una columna CHIRALCEL OJ-H (5 μ m, 250 x 20 mm) utilizando 85% de CO₂/15% de MeOH proporcionó 19 mg del compuesto del título como el segundo enantiómero de elución. T_a = 6,38 min. MS (ESI): masa calc. para C₂₀H₁₆ClF₃N₆O, 448,1; m/z encontrado, 449,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,93 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 7,67 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,43 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,38 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,52 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 5,29 (dd, $J = 14,0, 3,1$ Hz, 1H), 4,78 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 4,64 (dd, $J = 13,9, 4,5$ Hz, 1H), 3,16 - 3,10 (m, 1H), 1,05 - 0,97 (m, 1H), 0,82 - 0,68 (m, 1H), 0,59 - 0,48 (m, 2H), 0,29 - 0,16 (m, 1H).

50 **Ejemplo 67.** (±)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-ciclopropilo-3-piridina-3-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

[0321]

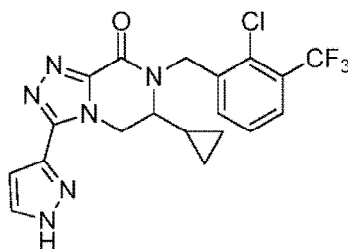


Paso A. (±)-1-(2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo)-6-ciclopropilo-3-tioxopiperazina-2-ona.

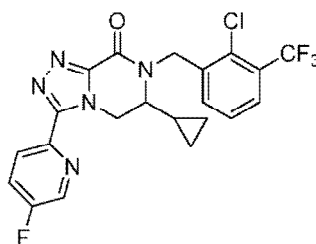
[0322] A una mezcla heterogénea de reactivo de Lawesson (289 mg, 0,69 mmol) en THF (13 mL) se añadió Intermedio 5 (480 mg, 1,4 mmol) en una porción. La mezcla se calentó a 55°C durante 20 minutos y luego se concentró para eliminar el disolvente. La purificación por cromatografía (SiO₂; hexanos - EtOAc al 100%) proporcionó el producto deseado como un sólido amarillo (434 mg, 86%). MS (ESI): masa calc. para C₁₅H₁₄ClF₃N₂O₂S, 362,1; m/z encontrado, 363,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 9,40 (s, 1H), 7,63 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,36 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 3,73 (ddd, J = 13,4, 4,0, 2,1 Hz, 1H), 3,57 (ddd, J = 13,5, 5,2, 3,1 Hz, 1H), 2,81 (dd, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 1,24 - 1,11 (m, 1H), 0,79 - 0,67 (m, 1H), 0,63 - 0,55 (m, 1H), 0,51 - 0,45 (m, 1H), 0,21 - 0,08 (m, 1H).

Paso B. (±)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-ciclopropilo-3-piridina-3-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

[0323] Una solución de (±)-1-(2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo)-6-ciclopropilo-3-tioxopiperazina-2-ona (100 mg, 0,28 mmol) y nicotinohidrazida (38 mg, 0,28 mmol) en 1-butanol (3 mL) se calentó a 130°C durante 16 h. Después de enfriarse a ta, el precipitado se filtró y se lavó con hexanos para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (68 mg, 55%). MS (ESI): masa calc. para C₂₁H₁₇ClF₃N₅O, 447,1; m/z encontrado, 448,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,93 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,79 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,21 - 8,16 (m, 1H), 7,74 - 7,61 (m, 2H), 7,52 (dd, J = 7,9, 4,9 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,47 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,52 (dd, J = 12,7, 4,3 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 12,7, 3,1 Hz, 1H), 3,18 - 3,11 (m, 1H), 1,08 - 0,90 (m, 1H), 0,84 - 0,69 (m, 1H), 0,59 - 0,47 (m, 2H), 0,20 - 0,14 (m, 1H).

Ejemplo 68. (±)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-ciclopropilo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.**[0324]**

[0325] El Ejemplo 68 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 67 sustituyendo 1H-pirazol-3-carbohidrazida por nicotinohidrazida en el Paso B para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (57 mg, 47%). MS (ESI): masa calc. para C₁₉H₁₆ClF₃N₆O, 436,1; m/z encontrado, 437,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,53 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,90 - 7,67 (m, 2H), 7,53 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,21 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,08 - 4,90 (m, 1H), 4,76 (dd, J = 20,7, 10,5 Hz, 2H), 3,51 - 3,40 (m, 1H), 0,95 (s, 1H), 0,60 - 0,33 (m, 3H), 0,30 - 0,17 (m, 1H).

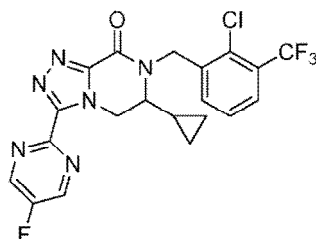
Ejemplo 69. (±)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-ciclopropilo-3-(5-fluoropiridina-2-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.**[0326]**

[0327] El Ejemplo 69 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 67 sustituyendo 5-fluoropicolinohidrazida por nicotinohidrazida en el Paso B para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (52 mg, 51%). MS (ESI): masa calc. para C₂₁H₁₆ClF₄N₅O, 465,1; m/z encontrado, 465,9 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,57-8,42 (m, 2H), 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,63 - 7,56 (m, 1H), 7,38 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,49 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,28 (dd, J = 13,9, 3,3 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,72 - 4,60 (m, 1H), 3,17 - 3,11 (m, 1H), 1,07 - 0,94 (m, 1H), 0,79 - 0,67

(m, 1H), 0,64 - 0,44 (m, 2H), 0,27 - 0,20 (m, 1H).

Ejemplo 70. (±)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-ciclopropilo-3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

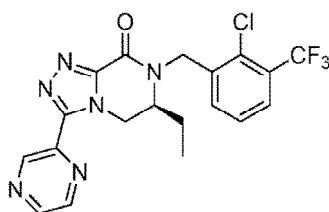
[0328]



[0329] El Ejemplo 70 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 67 sustituyendo 5-fluoropirimidina-2-carbohidrazida por nicotino-hidrazida en el Paso B para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (38 mg, 37%). MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{15}ClF_4N_6O$, 466,1; m/z encontrado, 466,9 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,79 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 7,69 - 7,64 (m, 2H), 7,37 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,47 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 5,21 (dd, $J = 13,9$, 3,4 Hz, 1H), 4,79 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 4,70 (dd, $J = 13,8$, 3,9 Hz, 1H), 3,20 - 3,15 (m, 1H), 1,04 - 0,97 (m, 1H), 0,78 - 0,71 (m, 1H), 0,62 - 0,43 (m, 2H), 0,27 - 0,21 (m, 1H).

Ejemplo 71. (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-etilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

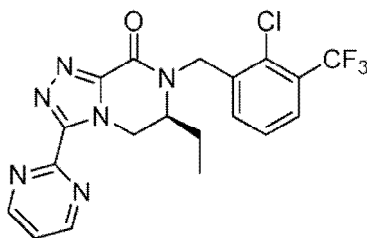
[0330]



[0331] Una solución del Intermedio 6 (100 mg, 0,29 mmol) y pirazina-2-carbohidrazida (39 mg, 0,29 mmol) en 1-butanol (3 mL) se calentó a 130°C durante 16 h. Después de enfriarse a ta, la reacción se concentró para dar un aceite marrón. La purificación por cromatografía (SiO_2 ; hexanos - EtOAc al 100%) proporcionó el producto deseado como un sólido blanco (94 mg, 75%). MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{16}ClF_3N_6O$, 436,1; m/z encontrado, 437,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,62 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,69 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,62 (dd, $J = 2,5$, 1,6 Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J = 7,8$, 1,1 Hz, 1H), 7,42 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,56 - 5,42 (m, 2H), 4,54 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 4,46 (dd, $J = 14,1$, 4,4 Hz, 1H), 3,77 (ddd, $J = 9,4$, 4,6, 3,5 Hz, 1H), 1,87 - 1,78 (m, 1H), 1,63 - 1,53 (m, 1H), 0,97 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

Ejemplo 72. (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-etilo-3-pirimidina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

[0332]

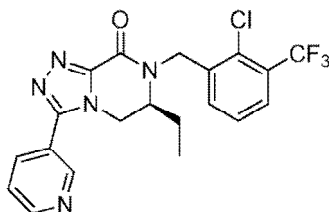


[0333] El Ejemplo 72 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 71 sustituyendo la pirimidina-2-carbohidrazida por pirazina-2-carbohidrazida para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (104 mg, 84%). MS

(ESI): masa calc. para $C_{19}H_{16}ClF_3N_6O$, 436,1; m/z encontrado, 437,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,92 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,72 - 7,63 (m, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 2H), 5,56 (dd, J = 14,2, 1,2 Hz, 1H), 5,49 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 14,2, 4,4 Hz, 1H), 3,81 - 3,72 (m, 1H), 1,88 - 1,76 (m, 1H), 1,66 - 1,51 (m, 1H), 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 73. (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-etilo-3-piridina-3-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

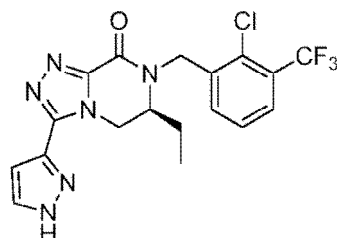
[0334]



[0335] El Ejemplo 73 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 71 sustituyendo picolinohidrazida por pirazina-2-carbohidrazida para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (96 mg, 77%). MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{17}ClF_3N_5O$, 435,1; m/z encontrado, 436,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,92 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,18 - 8,14 (m, 1H), 7,86 - 7,74 (m, 1H), 7,68 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,53 - 7,49 (m, 1H), 7,41 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,47 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,62 - 4,48 (m, 2H), 4,32 (dd, J = 13,2, 1,5 Hz, 1H), 3,88 - 3,77 (m, 1H), 1,22 - 1,19 (m, 2H), 0,88 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 74. (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-etilo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

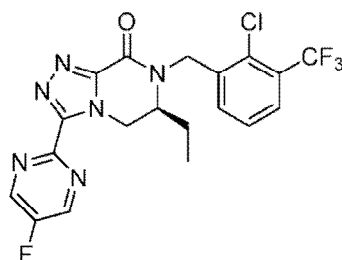
[0336]



[0337] El Ejemplo 74 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 71 sustituyendo pirazol-3-carbohidrazida por pirazina-2-carbohidrazida para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (91 mg, 75%). MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{16}ClF_3N_6O$, 424,1; m/z encontrado, 425,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 12,91 (s, 1H), 7,85 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,69 - 7,66 (m, 2H), 7,39 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,51 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,33 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,34 (dd, J = 14,1, 4,5 Hz, 1H), 3,74 - 3,69 (m, 1H), 1,86 - 1,69 (m, 1H), 1,66 - 1,47 (m, 1H), 1,00 - 0,89 (m, 3H).

Ejemplo 75. (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-etilo-3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

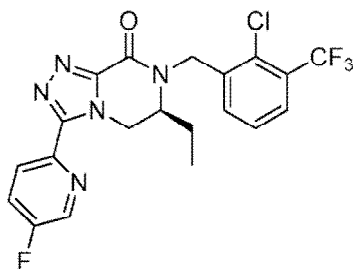
[0338]



[0339] El Ejemplo 75 se preparó de manera análoga al Ejemplo 71 sustituyendo 5-fluoropirimidina-3-carbohidrazida por pirazina-2-carbohidrazida para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (14 mg, 22%). MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{15}ClF_4N_6O$, 454,1; m/z encontrado, 454,9 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,78 (s, 2H), 7,76 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 1H), 7,40 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,50 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 5,43 (dd, $J = 14,1$, 1,3 Hz, 1H), 4,55 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 4,41 (dd, $J = 14,1$, 4,3 Hz, 1H), 3,78 - 3,73 (m, 1H), 1,86 - 1,77 (m, 1H), 1,63 - 1,50 (m, 1H), 0,97 (dd, $J = 9,4$, 5,5 Hz, 3H).

Ejemplo 76. (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-etilo-3-(5-fluoropiridina-2-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

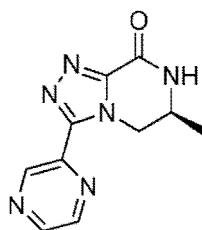
[0340]



[0341] El Ejemplo 76 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 71 sustituyendo 5-fluoropicolinohidrazida por pirazina-2-carbohidrazida para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (30 mg, 46%). MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{16}ClF_4N_5O$, 453,1; m/z encontrado, 453,9 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,55-8,43 (m, 2H), 7,74 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,63 - 7,58 (m, 1H), 7,40 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,58 - 5,44 (m, 2H), 4,53 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 4,37 (dd, $J = 14,2$, 4,2 Hz, 1H), 3,75 - 3,70 (m, 1H), 1,84 - 1,76 (m, 1H), 1,63 - 1,53 (m, 1H), 1,03 - 0,94 (m, 3H).

Ejemplo 77. (6S)-6-Metilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

[0342]



Paso A. (S)-terc-butilo (1-(2-cloroacetamido)propano-2-ilo)carbamato

[0343] A una solución de hidrocloreto de (S)-terc-butilo (1-aminopropano-2-ilo)carbamato (10,0 g, 47,5 mmol) en DCM (300 mL) a $-78^\circ C$ se añadió trietilamina (9,9 mL, 71,2 mmol) y cloruro de cloroacetilo (4,0 mL, 49,8 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a $0^\circ C$ y se agitó durante 1 hora. Se añadió agua y se extrajo la mezcla de reacción con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna flash (EtOAc al 0-100% en hexanos) para proporcionar el compuesto deseado (11,0 g, 92%). 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,19 (s, 1H), 6,70 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,62 - 3,47 (m, 1H), 3,13 - 2,99 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,56 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

Paso B. (S)-terc-Butilo 2-metilo-5-oxopiperazine-1-carboxilato

[0344] Se disolvió (S)-terc-butilo (1-(2-cloroacetamido)propano-2-ilo)carbamato (7,5 g, 29,9 mmol) en ácido trifluoroacético (30 mL) y se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en THF (321 mL) y se añadió carbonato de potasio (20,7 g, 149,5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 horas. A la mezcla de reacción se añadió $(Boc)_2O$ (7,7 mL, 35,9 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 5 horas adicionales. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se añadió agua. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna flash (EtOAc al 0-100% en hexanos) para proporcionar el compuesto deseado (5 g, 78%). 1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,00 (s, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,94 (d, $J = 17,8$ Hz, 1H), 3,58 (d, $J = 17,9$ Hz, 1H), 3,43-3,34 (m, 1H), 3,98 (ddd, $J = 12,7$, 4,9, 2,5 Hz, 1H), 1,43 - 1,38 (s, 9H), 1,10 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

Paso C. (S)-terc-Butilo 2-metilo-5-tioxopiperazina-1-carboxilato

[0345] A una suspensión de (S)-terc-butilo 2-metilo-5-oxopiperazina-1-carboxilato (7,0 g, 32,7 mmol) se añadió el reactivo de Lawson (6,9 g, 16,7 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C por 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna flash (0-100% 10% 4M NH₃ en MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto deseado (5,7 g, 76%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,64 (s, 1H), 4,48 (d, J = 18,9 Hz, 1H), 4,31 - 4,14 (m, 1H), 4,06 (d, J = 18,9 Hz, 1H), 3,49 - 3,41 (m, 1H), 3,13 (ddd, J = 13,7, 4,8, 2,9 Hz, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,07 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Paso D. (S)-terc-butilo 6-metilo-3-(pirazina-2-ilo)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-7(8H)-carboxilato

[0346] A una suspensión de (S)-terc-butilo 2-metilo-5-tioxopiperazina-1-carboxilato (2,5 g, 10,9 mmol) en n-butanol (10 mL) se añadió pirazina-2-carbohidrazida (1,6 g, 11,9 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna flash (0-20% de MeOH en EtOAc) para proporcionar el compuesto deseado (1,5 g, 43%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,36 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,78 - 8,74 (m, 2H), 5,02 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 4,53 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,36 - 4,28 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,10 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Paso E. (S)-terc-butilo 6-metilo-8-oxo-3-(pirazina-2-ilo)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-7(8H)-carboxilato

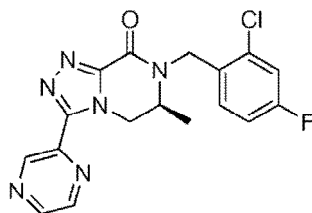
[0347] A una solución de (S)-terc-butilo 6-metilo-3-(pirazina-2-ilo)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-7(8H)-carboxilato (1,0 g, 3,2 mmol) en cloroformo (12 mL) se añadió acetonitrilo (12 mL), agua (30 mL), metaperiodato de sodio (3,2 g, 14,9 mmol) y hidrato de óxido de rutenio (IV) (62 mg, 0,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se extrajo con DCM, las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna flash (EtOAc al 0-100% en hexanos) para proporcionar el compuesto deseado (0,50 g, 48%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,47 (s, 1H), 8,83 (s, 2H), 5,01 - 4,92 (m, 1H), 4,89 - 4,79 (m, 1H), 4,73 - 4,66 (m, 1H), 1,52 (s, 9H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Paso F. (S)-6-metilo-3-(pirazina-2-ilo)-6,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona

[0348] A una solución de (S)-terc-butilo 6-metilo-8-oxo-3-(pirazina-2-ilo)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3a]pirazina-7(8H)-carboxilato (0,4 g, 1,2 mmol) en DCM (12 mL) se añadió ácido trifluoroacético (2,5 mL, 31,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se añadió EtOAc (10 mL). El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó para proporcionar el compuesto deseado (267 mg, 64%). MS (ESI): masa calc. para C₁₀H₁₀N₆O, 230,2; m/z encontrado, 231,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,44 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,85 - 8,81 (m, 2H), 8,69 (s, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,31 - 4,23 (m, 1H), 4,10 - 3,96 (m, 1H), 1,24 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 78. (6S)-7-(2-cloro-4-fluorobencilo)-6-metilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

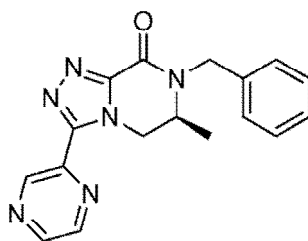
[0349]



[0350] A una solución del Ejemplo 77 (40 mg, 0,17 mmol) en DMF (1,7 mL) se añadió carbonato de cesio (226 mg, 0,70 mmol) y 2-cloro-4-fluorobencilo bromuro (58 mg, 0,26 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna flash (0-20% iPrOH en EtOAc) para proporcionar el compuesto deseado (41 mg, 65%). MS (ESI): masa calc. para C₁₇H₁₄ClFN₆O, 372,8; m/z encontrado, 373,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,47 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,84 - 8,80 (m, 2H), 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,55 - 7,50 (m, 1H), 7,26 - 7,19 (m, 1H), 5,10 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,01 - 4,89 (m, 1H), 4,70 (dd, J = 13,9, 4,6 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,13-4,03 (m, 1H), 1,18 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 79. (6S)-7-Bencilo-6-metilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3]pirazina-8,5H-ona.

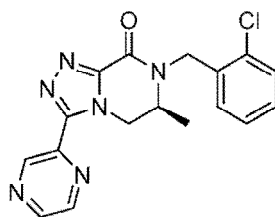
[0351]



[0352] El Ejemplo 79 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 78, sustituyendo el bromuro de bencilo por bromuro de cloro-4-fluorobencilo para proporcionar el compuesto deseado (15 mg, 26%). MS (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{16}N_6O$, 320,4; m/z encontrado, 321,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,48-9,44 (m, 1H), 8,84 - 8,78 (m, 2H), 7,44 - 7,27 (m, 5H), 5,12 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,96 - 4,89 (m, 1H), 4,65 - 4,57 (m, 1H), 4,45 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,09 - 3,99 (m, 1H), 1,13 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 80. (6S)-7-(2-clorobencilo)-6-metilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona

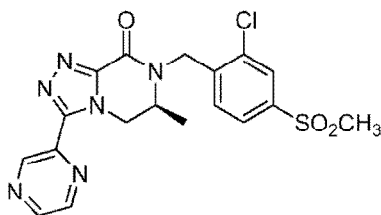
[0353]



[0354] El Ejemplo 80 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 78, sustituyendo cloruro de 2-clorobencilo por bromuro de cloro-4-fluorobencilo para proporcionar el compuesto deseado (47 mg, 76%). MS (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{15}ClN_6O$, 354,8; m/z encontrado, 355,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,47 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,83 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 5,15 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 5,01 - 4,92 (m, 1H), 4,78 - 4,68 (m, 1H), 4,48 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 4,13 - 4,04 (m, 1H), 1,19 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 81. (6S)-7-[2-cloro-4-(metilsulfonilo)bencilo]-6-metilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

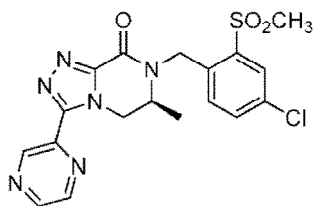
[0355]



[0356] El Ejemplo 81 se preparó de manera análoga al Ejemplo 78, sustituyendo 1-(bromometilo)-2-cloro-4-(metilsulfonilo)benceno por bromuro de cloro-4-fluorobencilo para proporcionar el compuesto deseado (36 mg, 57%). MS (ESI): masa calc. para $C_{13}H_{17}ClN_6O_3$, 432,9; m/z encontrado, 433,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,49 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,87 - 8,79 (m, 2H), 8,04 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,89 - 7,76 (m, 2H), 5,19 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 5,04 - 4,93 (m, 1H), 4,88 - 4,76 (m, 1H), 4,56 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,30 (s, 3H), 1,24 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 82. (6S)-7-[4-cloro-2-(metilsulfonilo)bencilo]-6-metilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

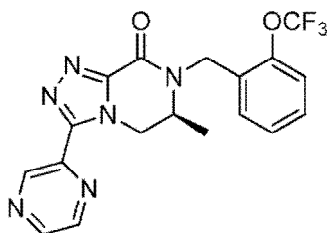
[0357]



[0358] El Ejemplo 82 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 78, sustituyendo 1-(bromometilo)-4-cloro-2-(metilsulfonilo)benceno por bromuro de cloro-4-fluorobencilo para proporcionar el compuesto deseado (35 mg, 56%). MS (ESI): masa calc. para $C_{13}H_{17}ClN_6O_3$ S, 432,9; m/z encontrado, 433,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,48 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,84 (s, 2H), 7,95 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,79 - 7,69 (m, 2H), 5,44 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,00 - 4,91 (m, 1H), 4,88 - 4,76 (m, 2H), 4,21 - 4,12 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 1,21 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 83. (6S)-6-Metilo-3-pirazina-2-ilo-7-[2-(trifluorometoxi)bencilo]-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

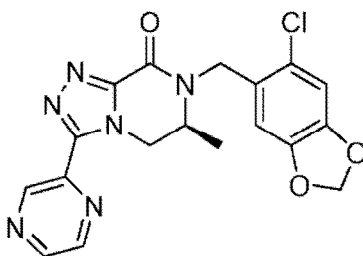
[0359]



[0360] El Ejemplo 83 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 78 sustituyendo 1-(bromometilo)-2-(trifluorometilo)benceno por bromuro de cloro-4-fluorobencilo para proporcionar el compuesto deseado (41 mg, 53%). MS (ESI): masa calc. para $C_{13}H_{15}F_3N_6O_2$, 404,4; m/z encontrado, 405,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,47 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,85 - 8,79 (m, 2H), 7,65 - 7,36 (m, 4H), 5,16 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 5,00 - 4,88 (m, 1H), 4,74 - 4,62 (m, 1H), 4,49 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,14 - 3,98 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 84. (6S)-7-[(6-cloro-1,3-benzodioxol-5-ilo)metilo]-6-metilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

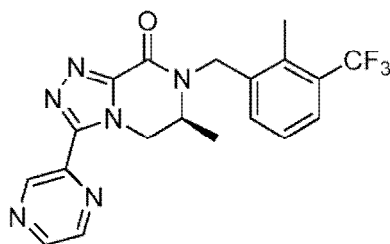
[0361]



[0362] El Ejemplo 84 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 78 sustituyendo cloruro de 6-cloropiperonilo por bromuro de cloro-4-fluorobencilo para proporcionar el compuesto deseado (27 mg, 51%). MS (ESI): masa calc. para $C_{13}H_{15}ClN_6O_3$, 398,8; m/z encontrado, 399,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,47 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,90 - 8,77 (m, 2H), 7,13 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 6,0 (s, 2H), 5,4 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,99 - 4,87 (m, 1H), 4,72 - 4,62 (m, 1H), 4,38 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,09 - 3,99 (m, 1H), 1,18 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 85. (6S)-6-Metilo-7-[2-Metilo-3-(trifluorometilo)bencilo]-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

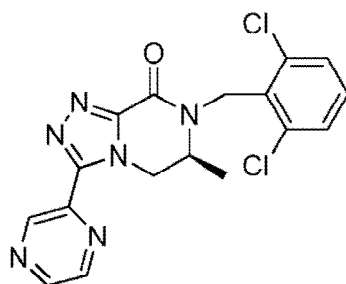
[0363]



[0364] El Ejemplo 85 se preparó de manera análoga al Ejemplo 78 sustituyendo el bromuro de 2-metilo-3-(trifluorometilo)bencilo por bromuro de cloro-4-fluorobencilo para proporcionar el compuesto deseado (45 mg, 29%). MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{17}F_3N_6O$, 402,4; m/z encontrado, 403,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,48 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 8,86 - 8,79 (m, 2H), 7,70 - 7,63 (m, 2H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 5,22 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 5,02 - 4,91 (m, 1H), 4,79 - 4,69 (m, 1H), 4,53 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 4,05 - 3,93 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,22 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

Ejemplo 86. (6S)-7-(2,6-Diclorobencilo)-6-metilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

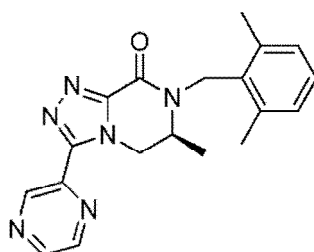
[0365]



[0366] El Ejemplo 86 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 78, sustituyendo el bromuro de cloro-4-fluorobencilo por bromuro de 2,6-diclorobencilo para proporcionar el compuesto deseado (65 mg, 42%). MS (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{14}Cl_2N_6O$, 389,3; m/z encontrado, 390,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,43 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,80 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 8,78 - 8,75 (m, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 2H), 7,48 - 7,41 (m, 1H), 5,40 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 5,00 - 4,90 (m, 1H), 4,60 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 4,42 - 4,28 (m, 1H), 3,87 - 3,70 (m, 1H), 1,19 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

Ejemplo 87. (6S)-7-(2,6-Dimetilbencilo)-6-metilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

[0367]

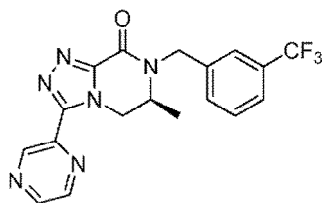


[0368] El Ejemplo 87 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 78, sustituyendo el bromuro de 2,6-dimetilbencilo por bromuro de cloro-4-fluorobencilo para proporcionar el compuesto deseado (71 mg, 52%). MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{20}N_6O$, 348,4; m/z encontrado, 349,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,44 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,79 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 8,77 - 8,74 (m, 1H), 7,20 - 7,04 (m, 3H), 5,20 (d, $J = 14,9$ Hz, 1H), 4,96 - 4,82 (m, 1H), 4,51 - 4,42 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 4,38 - 4,25 (m, 1H), 3,69 - 3,58 (m, 1H), 2,34 (s, 6H), 1,10 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

Ejemplo 88. (6S)-6-Metilo-3-pirazina-2-ilo-7-[3-(trifluorometilo)bencilo]-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

ona.

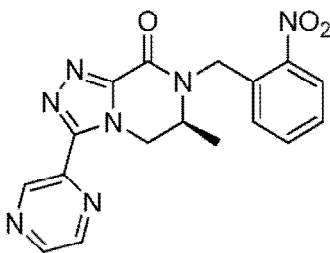
[0369]



[0370] El Ejemplo 88 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 78, sustituyendo el bromuro de 3-(trifluorometilo)bencilo por bromuro de cloro-4-fluorobencilo para proporcionar el compuesto deseado (66 mg, 43%). MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{15}F_3N_6O$, 388,4; m/z encontrado, 389,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,47 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 8,84 - 8,79 (m, 2H), 7,82 - 7,56 (m, 4H), 5,20 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 4,98 - 4,90 (m, 1H), 4,69 - 4,61 (m, 1H), 4,54 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 4,17 - 4,02 (m, 1H), 1,17 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

Ejemplo 89. (6S)-6-Metilo-7-(2-nitrobencilo)-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona

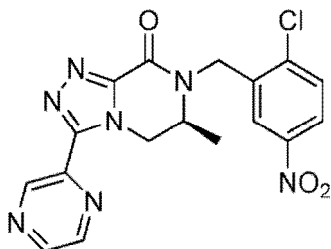
[0371]



[0372] El Ejemplo 89 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 78, sustituyendo cloruro de 2-nitrobencilo por cloro-4-bromuro de fluorobencilo para proporcionar el compuesto deseado (82 mg, 57%). MS (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{15}N_7O_3$, 365,4; m/z encontrado, 366,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,59 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,85 - 8,81 (m, 2H), 8,12 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,79 - 7,68 (m, 2H), 7,65 - 7,55 (m, 1H), 5,43 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 5,02 - 4,93 (m, 1H), 4,82 - 4,76 (m, 1H), 4,71 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 4,13 - 4,01 (m, 1H), 1,20 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

Ejemplo 90. (6S)-7-(2-cloro-5-nitrobencilo)-6-metilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

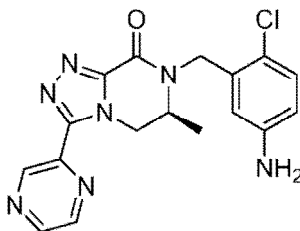
[0373]



[0374] El Ejemplo 90 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 78 sustituyendo 2-(bromometilo)-1-cloro-4-nitrobenzono por bromuro de cloro-4-fluorobencilo para proporcionar el compuesto deseado (25 mg, 35%). MS (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{14}ClN_7O_3$, 399,8; m/z encontrado, 400,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,48 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 8,87 - 8,78 (m, 2H), 8,29 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 8,19 (dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,20 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 5,00 - 4,92 (m, 1H), 4,69 (dd, $J = 13,9, 4,6$ Hz, 1H), 4,60 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 4,27 (s, 1H), 1,21 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

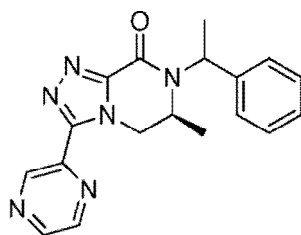
Ejemplo 91. (6S)-7-(5-Amino-2-clorobencilo)-6-metilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

ona.

[0375]

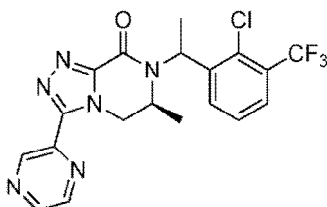
[0376] A una solución del Ejemplo 90 (20 mg, 0,05 mmol) en acetona (0,4 mL) y agua (0,1 mL) se le añadió polvo de zinc (33 mg, 0,5 mmol) seguido de cloruro de amonio (27 mg, 0,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite, se extrajo con DCM y las capas orgánicas se recogieron. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto deseado (5 mg, 27%). MS (ESI): masa calc. para C₁₇H₁₆ClN₇O, 369,8; m/z encontrado, 370,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,48 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,87 - 8,79 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,81 - 4,68 (m, 1H), 4,34 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 4,06 (s, 1H), 1,17 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 92. (6S)-6-Metilo-7-((1-feniletilo)-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona

[0377]

[0378] El Ejemplo 92 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 78 sustituyendo el bromuro de cloro-4-fluorobencilo por (1-bromoetilo)benceno para proporcionar el compuesto deseado (32 mg, 44%). MS (ESI): masa calc. para C₁₈H₁₈N₆O, 334,4; m/z encontrado, 335,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,44 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,84 - 8,73 (m, 2H), 7,53 - 7,29 (m, 5H), 6,08 - 5,69 (m, 1H), 4,94 - 4,74 (m, 1H), 4,65 - 4,46 (m, 0,4 H), 4,28 - 4,11 (m, 1H), 4,02 - 3,78 (m, 0,6 H), 1,75 - 1,55 (m, 3H), 1,19 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 0,49 (d, J = 6,7 Hz, 1H).

Ejemplo 93. (6S)-6-Metilo-7-[(1R/S)-1-feniletilo]-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

[0379]

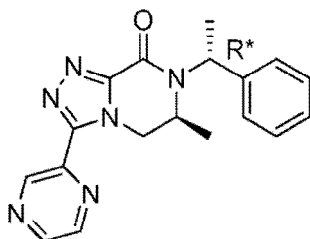
[0380] El Ejemplo 93 se preparó de manera análoga al Ejemplo 78, sustituyendo el bromuro de metanosulfonato de 1-(2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo)etilo -para cloro-4-fluorobencilo para proporcionar el compuesto deseado (15 mg, 7,9%). MS (ESI): masa calc. para C₁₉H₁₆ClF₃N₆O, 436,8; m/z encontrado, 437,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,47-9,41 (m, 1H), 8,83 - 8,76 (m, 2H), 8,13 - 7,56 (m, 3H), 6,09 - 3,47 (m, 4H), 1,79 - 1,64 (m, 3H), 1,29 - 0,54 (m, 3H).

[0381] Los diastereómeros del Ejemplo 93 se separaron mediante cromatografía de fluidos supercríticos (fase

estacionaria: Chiralpak AD-H 5 μm 250 X 21 mm: fase móvil 30% de etanol, 70% de CO_2) para obtener el Ejemplo 94 y 95 como diastereómeros puros.

Ejemplo 94. (6S)-6-Metilo-7-[(1R*)-1-feniletilo]-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

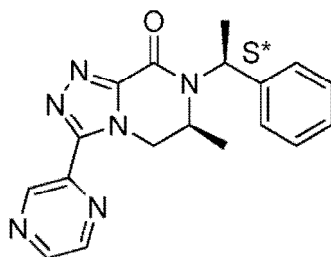
[0382]



[0383] MS (ESI): masa calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}$, 334,4; m/z encontrado, 335,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 9,44 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,79 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 8,77 - 8,75 (m, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 2H), 7,42 - 7,37 (m, 2H), 7,36 - 7,30 (m, 1H), 5,88 - 5,80 (m, 1H), 4,88 - 4,79 (m, 1H), 4,26 - 4,15 (m, 1H), 3,92 - 3,80 (m, 1H), 1,67 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,19 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

Ejemplo 95. (6S)-6-Metilo-7-[(1S*)-1-feniletilo]-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

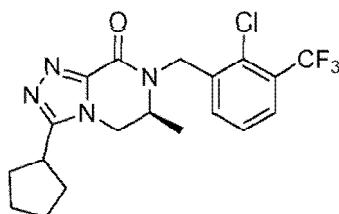
[0384]



[0385] MS (ESI): masa calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}$, 334,4; m/z encontrado, 335,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 9,44 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 8,84 - 8,75 (m, 2H), 7,54 - 7,46 (m, 1H), 7,45 - 7,37 (m, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 1H), 5,96 - 5,87 (m, 1H), 4,91 - 4,83 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 4,60 - 4,51 (m, 1H), 4,26 - 4,14 (m, 1H), 1,64 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,59 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

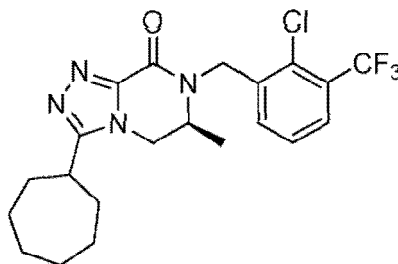
Ejemplo 96. (S)-7-(2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo)-3-ciclopentilo-6-metilo-6,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona

[0386]



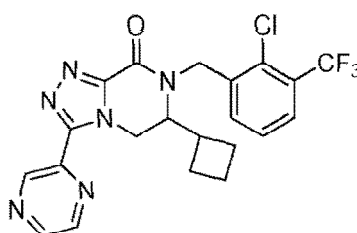
Ejemplo 97. (S)-7-(2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo)-3-cicloheptilo-6-metilo-6,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona

[0387]



Ejemplo 98. 7-(2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo)-6-ciclobutilo-3-(pirazina-2-ilo)-6,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona

[0388]



Ejemplos farmacológicos

[0389] La afinidad in vitro de los compuestos de la invención para el receptor P2X7 de rata y humano se determinó usando uno o más de los siguientes ensayos: células humanas mononucleares de sangre periférica (PBMCs), un ensayo de sangre completa humana, un flujo Ca^{2+} y ensayo de enlace de radioligando en células P2X7 humanas recombinantes y células P2X7 de rata recombinantes. En las Tablas 2 y 3, cuando la célula de datos tiene el término NT o se ha dejado en blanco, se pretende que signifique que el compuesto no se ensayó en ese ensayo. Los datos representados en las Tablas 2 y 3 pueden representar un valor de una sola determinación o cuando el experimento se ejecutó más de una vez, los datos representan promedios de entre 2 y 12 ejecuciones.

Antagonismo de P2X7 en células mononucleares de sangre periférica humana (PBMC) y sangre entera humana.

[0390] Se recogió sangre humana utilizando un programa de donantes de sangre. Las PBMC se aislaron de la sangre usando una técnica de gradiente de densidad de Ficoll. Brevemente, se colocó sangre en solución de Ficoll y se centrifugó a TA durante 20 minutos a 2.000 rpm. La capa de tampón (entre los glóbulos rojos y el plasma) se recogió cuidadosamente mediante aspiración, se lavó con PBS y se centrifugó de nuevo a 1.500 rpm durante 15 minutos. El sedimento celular resultante se lavó y se plaqueó en placas de 96 pocillos para experimentos. Para los experimentos con la sangre humana total, se sembró 150 μl de sangre humana en placas de 96 pocillos. Se añadió lipopolisacárido (LPS) (30 ng/mL) a cada pocillo y se incubó durante 1 hora. Luego se agregaron los compuestos de ensayo y se incubaron durante 30 minutos. El agonista de P2X7, 2'(3')-O-(4-benzoilbenzoílo)adenosina 5'-trifosfato (Bz-ATP) se añadió después a una concentración final de 0,5 mM (PBMC) o 1 mM (sangre). Las células se incubaron durante 1,5 horas adicionales. En ese punto, se recogió el sobrenadante y se almacena para ensayo de IL-1 β usando el protocolo del fabricante para el ensayo inmunosorbente ligado a enzimas (ELISA). Los datos se expresaron como porcentaje de control, donde el control se define como la diferencia de la liberación de IL-1 β en las muestras de LPS + Bz-ATP y sólo las muestras de LPS. Los datos se representan como la respuesta (% de control) frente a concentración para generar valores Cl_{50} . En las Tablas 2 y 3, estos datos están representados por $\text{PBMC}_{10\mu\text{M}}$ (% de control) y toda la sangre humana Cl_{50} (μM). Los datos se analizan y grafican en Graphpad Prism 5. Para el análisis, cada punto de concentración se promedia a partir de valores por triplicado y los valores promediados se trazan en Graphpad Prism.

Antagonismo de P2X7 en células P2X7 humanas recombinantes o células P2X7 de rata recombinantes: (a) flujo de Ca^{2+} y (b) unión de radioligando

[0391]

(a) Flujo de Ca^{2+} : las células 1321N1 que expresan el canal P2X7 humano o de rata recombinante se cultivaron en HyQ DME/(HyClone/medio Eagle modificado por Dulbecco) con alto contenido de glucosa suplementado con 10% de suero fetal bovino (FBS) y marcador de selección apropiado. Las células se sembraron a una densidad

de 25.000 células/pocillo (placas de paredes negras de 96 pocillos transparentes) en 100 µl de volumen/pocillo. En el día del experimento, las placas de células se lavaron con tampón de ensayo, que contenía (en mM): 130 NaCl, 2 KCl, 1 CaCl₂, 1 MgCl₂, 10 HEPES, 5 glucosa; pH 7,40 y 300 mOs. Después del lavado, las células se cargaron con el colorante Calcio-4 (Dispositivo Molecular) y se incubaron en la oscuridad durante 60 minutos. Los compuestos de ensayo se prepararon a la concentración de 250X de ensayo en DMSO puro. Se prepararon placas de compuesto intermedias de 96 pocillos transfiriendo 1,2 µL del compuesto a 300 µL de tampón de ensayo. Se produjo una dilución 3X adicional cuando se transfirieron 50 µL/pocillo de la placa de compuesto a 100 µL/pocillo en la placa de la célula. Las células se incubaron con compuestos de ensayo y colorante durante 30 minutos. La fluorescencia del colorante de calcio se controló en FLIPR cuando las células se estimularon mediante la adición de 50 µL/pocillo de BzATP (concentración final es de 250 µM de BzATP (humano y de rata)). El cambio de fluorescencia se midió 180 segundos después de agregar el agonista. El pico de fluorescencia se representó como una función de la concentración BzATP usando software Origen 7 y el Cl₅₀ resultante se muestra en las Tablas 2 y 3 bajo los encabezamientos de columna de FLIPR (humano) Cl₅₀ (µM) y FLIPR (rata) Cl₅₀ (µM)

(b) Unión de radioligando: se recogieron células P2X7-1321N1 humanas o de rata y se congelaron a -80°C. El día del experimento, las preparaciones de membrana celular se realizaron de acuerdo con los métodos estándar publicados. El volumen total del ensayo fue de 100 µL: 10 µL de compuesto (10x) + (b) 40 µL de trazador (2,5x) + 50 µL de membrana (2x). El trazador utilizado para el ensayo fue tritiado A-804598. El compuesto se puede preparar como se describe en la literatura. (Donnelly-Roberts, D. Neuropharmacology 2008, 56 (1), 223-229). Los compuestos, el marcador y las membranas se incubaron durante 1 hora a 4°C. El ensayo se terminó por filtración (filtros GF/B previamente impregnados con 0,3% de PEI) y se lavó con tampón de lavado (Tris-HCl 50 mM). El Cl₅₀ generado en el ensayo de unión se corrigió para la concentración de trazador y la afinidad del trazador para derivar en la afinidad (K_i) de los compuestos de ensayo. Los datos se presentan en las Tablas 2 y 3 bajo los títulos: P2X7 humano K_i (µM) y P2X7 rata K_i (µM). Los datos se analizan y grafican en Graphpad Prism 5. Para el análisis, cada punto de concentración se promedia a partir de valores por triplicado y los valores promediados se trazan en Graphpad Prism.

Tabla 2 Actividad de P2X7 de los compuestos de Fórmula (I) en un panel de ensayos in vitro

Ejemplo #	PBMC 1 µM (% control)	PBMC 10 µM (% control)	P2X7 humano K _i (µM)	P2X7 K _i de rata (mM)	FLIPR (humano) Cl ₅₀ (µM)	FLIPR (rata) Cl ₅₀ (µM)	Sangre humana entera Cl ₅₀ (µM)
1		25,4	0,0631		0,1476	28,3792	
2	50,6		0,0288		0,4385	8,6696	
3	-0,6		0,0063	0,0126	0,0442	9,3111	
4		46,0			2,6853	>10	
5		8,8			0,9419	2,5645	
6		23,7			3,4514	>10	
7		8,8			3,4041	>10	
8		-10,6	0,0200		0,1466	>10	10
9		-3,1	0,0100		0,0502	>10	>10
10		59,3					
11		-0,4	0,0025		0,0018	0,3006	
12		20,6	1,5849		0,9311	>1	
13		8,2, 15,4	0,0014		0,0010	0,1026	
14		2,5	0,0040		0,0021	0,0495	
15		4,1	0,9120		9,2470	>10	
16		8,4, 13,4	0,0016	0,0011	0,0007	0,0646	0,0009
17		2,0	0,0079	0,0050	<0,001	1,6501	
18		-6,2	0,0050	0,0020	<0,001	0,3162	
19		-9,5	0,0032	0,0063	0,0200	3,1623	
20		4,7	0,0040	0,0050	0,0032	1,9953	
21		-3,4	0,0014	0,0035	<0,001	1,5849	
22		-3,9	0,0063	0,0251	0,0398	3,1623	
23		-7,0	0,0032	0,0032	0,0025	1,2204	

ES 2 689 526 T3

	Ejemplo #	PBMC 1 μ M (% control)	PBMC 10 μ M (% control)	P2X7 humano K_i (μ M)	P2X7 K_i de rata (mM)	FLIPR (humano) Cl_{50} (μ M)	FLIPR (rata) Cl_{50} (μ M)	Sangre humana entera Cl_{50} (μ M)
5	24		-0,7	0,0251		0,1432	>10	
	25		2,8	0,0251		0,0966	3,1477	
	26		-3,7	0,0032	0,0010	0,0012	0,3750	
	27		-0,7	0,0020	0,0004	0,0004	0,0361	
10	28		-11,7	0,0032	0,0020	0,0010	0,0069	
	29		-3,4	0,0040	0,0056	0,0010	0,1222	
	30		3,3	0,0025	0,0050	0,0009	0,1879	
15	31		3,0	0,0040		0,0012	0,1346	
	32		3,8	0,0020	0,0004	0,0002	0,0160	
	33		0,9	0,0050		0,0043	14,3219	
	34		0,8	0,0025	0,0028	0,0010	0,1746	
20	35		-3,1	0,0020		0,0007	0,0106	
	36		2,8	0,0251		0,0082	1,0641	
	37		9,0	0,0020		0,0069	1,2134	
	38		19,8			0,9772	2,6062	
25	39		20,3	0,0275		0,0224	8,6696	
	40		22,3	0,0200		0,0104	1,3032	
	41		35,0	0,0126		0,0264	2,7797	
	42		37,4	0,0079		0,0175	>10	
30	43							
	44		26,0			0,1766	19,8609	
	45		20,1	0,0063	0,0050	0,1000	12,5893	
	46		2,7	0,0126		0,0033	0,1545	
35	47		-1,3	0,0158		0,0093	14,3549	
	48		0,0	0,0126		0,0132	0,5433	
	49		-3,1			0,3864	13,2434	
40	50		8,7			0,3707	>10	
	51		22,4			0,7656	>10	
	52		13,8	0,0079		0,0052	9,0991	
	53		33,2			3,8726	>10	
45	54		4,2	0,0100		0,0017	0,0176	
	55		8,5	0,5012		0,3148	0,7430	
	56		11,2	0,0063		0,0659	0,8241	
	57		0,1	0,0501		0,2188	>10	
50	58		24,6	0,3981		12,218 0	24,6604	
	59		10,9			1,7906	1,1429	
	60		17,1	0,6310		>10	>10	
	61		-1,0	0,0079		0,0040	0,0160	
55	62		14,1			0,2495	9,8855	
	63		27,3	0,0032		0,0008	0,0096	
	64		-0,4	0,0063		0,0014	0,0046	
	65		15,9	0,1000		0,0181	0,3963	
60	66		20,7	0,0050		0,0010	0,0082	
	67		6,9	0,0079		0,0043	0,2825	
	68		1,6	0,0040		0,0011	0,0118	
	69		20,8	0,0316		0,0200	0,3981	
65	70		9,1	0,0079		0,0079	0,7943	

Ejemplo #	PBMC 1 μM (% control)	PBMC 10 μM (% control)	P2X7 humano K_i (μM)	P2X7 K_i de rata (mM)	FLIPR (humano) Cl_{50} (μM)	FLIPR (rata) Cl_{50} (μM)	Sangre humana entera Cl_{50} (μM)
71		1,2	0,0013		0,0003	0,0103	
72		1,9	0,0025		0,0009	0,0056	
73		6,2	0,0126		0,0014	0,1327	
74		0,3	0,0100		0,0015	0,0051	
75		22,6	0,0032	0,0018	<0,001	0,1259	
76		16,9	0,0025	0,0016	<0,001	0,1585	
77		105,2					
78		8,3	0,0158		0,0425	3,2659	
79		15,6			9,6161	>10	
80		8,4	0,0316		0,2483	41,4000	
81		170,3					
82		22,2	0,0631		0,1321	>10	
83		15,6			0,8222	11,0918	
84		25,9			0,3404	>10	
85		16,6	0,0050		0,0016	0,7079	
86		28,3	0,0631		0,0971	1,3709	
87		27,0	0,0316		0,0425	1,5560	
88		29,9	0,0050		0,0040	6,0395	
89		30,7			0,0264	7,2778	
90		24,4			1,0000	19,9526	
91		11,6			1,2190	18,8799	
92		-1,0	0,0316	0,0164	0,1094	10,0000	
93		4,5	0,1585	0,0316	0,0881	3,0479	
94		-1,3	0,0141	0,1230	0,0865	>10	
95		3,1			8,2414	3,8994	

[0392] Los siguientes compuestos se ensayaron en ejecuciones adicionales para los ensayos descritos anteriormente y se facilitan los datos en la Tabla 3.

Tabla 3: Actividad de P2X7 de los compuestos de Fórmula (I) y otros compuestos seleccionados en un panel de ensayos in vitro

Ejemplo #	PBMC 1 μM (% control)	PBMC 10 μM (% control)	P2X7 humano K_i (μM)	P2X7 K_i de rata (mM)	FLIPR (humano) Cl_{50} (μM)	FLIPR (rata) Cl_{50} (μM)	Sangre humana entera Cl_{50} (μM)
1		25,4	0,0631	0,0631		0,1476	28,379
2	50,6		0,0288	0,0288		0,4385	8,670
3	-0,6		0,0063	0,0063	0,0126	0,0442	9,311
4		46,0				2,6853	>10
5		8,8				0,9419	2,564
6		23,7				3,4514	>10
7		8,8				3,4041	>10
8		-10,6	0,0200	0,0200		0,1466	>10
9		-3,1	0,0100	0,0100		0,0502	>10
10		59,3					
11		-0,4	0,0025	0,0025		0,0018	0,301
12		20,4	1,5849	1,5849		0,9311	>1
13		8,2	0,0014	0,0014		0,0010	0,103

ES 2 689 526 T3

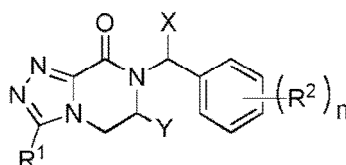
	Ejemplo #	PBMC 1 μM (% control)	PBMC 10 μM (% control)	P2X7 humano K_i (μM)	P2X7 K_i de rata (mM)	FLIPR (humano) CI_{50} (μM)	FLIPR (rata) CI_{50} (μM)	Sangre humana entera CI_{50} (μM)
5	14		2,5	0,0040	0,0040		0,0021	0,050
	15		4,1	0,9120	0,9120		9,2470	>10
	16		8,4	0,0016	0,0016	0,0011	0,0007	0,065
10	17		2,0	0,0079	0,0079	0,0050	<0,001	1,650
	18		-6,2	0,0050	0,0050	0,0020	<0,001	0,316
	19		-9,5	0,0032	0,0032	0,0063	0,0200	3,162
	20		4,7	0,0040	0,0040	0,0050	0,0032	1,995
15	21		-3,4	0,0014	0,0014	0,0035	<0,001	1,585
	22		-3,9	0,0063	0,0063	0,0251	0,0398	3,162
	23		-7,0	0,0032	0,0032	0,0032	0,0025	1,220
	24		-0,7	0,0251	0,0251		0,1432	>10
20	25		2,8	0,0251	0,0251		0,0966	3,148
	26		-3,7	0,0032	0,0032	0,0010	0,0012	0,375
	27		-0,7	0,0020	0,0020	0,0004	0,0004	0,036
	28		-11,7	0,0032	0,0032	0,0020	0,0010	0,007
25	29		-3,4	0,0040	0,0040	0,0056	0,0010	0,122
	30		3,4	0,0025	0,0025	0,0050	0,0009	0,188
	31		3,0	0,0040	0,0040		0,0012	0,135
	32		3,8	0,0020	0,0020	0,0004	0,0002	0,016
30	33		0,9	0,0050	0,0050		0,0043	14,322
	34		0,8	0,0025	0,0025	0,0028	0,0010	0,175
	35		-3,1	0,0020	0,0020		0,0007	0,011
	36		2,8	0,0251	0,0251		0,0082	1,064
35	37		9,0	0,0020	0,0020		0,0069	1,213
	38		19,8				0,9772	2,606
	39		20,3	0,0275	0,0275		0,0224	8,670
	40		22,3	0,0200	0,0200		0,0104	1,303
40	41		35,0	0,0126	0,0126		0,0264	2,780
	42		37,4	0,0079	0,0079		0,0175	>10
	43							
	44		26,0				0,1766	19,861
45	45		20,1	0,0063	0,0063	0,0050	0,1000	12,589
	46		2,7	0,0126	0,0126		0,0033	0,155
	47		-1,3	0,0158	0,0158		0,0093	14,355
	48		0,0	0,0126	0,0126		0,0132	0,543
	49		-3,1				0,3864	13,243
50	50		8,7				0,3707	>10
	51		22,4				0,7656	>10
	52		13,8	0,0079	0,0079		0,0052	9,099
	53		33,2				3,8726	>10
55	54		4,2	0,0100	0,0100		0,0017	0,018
	55		8,5	0,5012	0,5012		0,3148	0,743
	56		11,2	0,0063	0,0063		0,0659	0,824
	57		0,1	0,0501	0,0501		0,2188	>10
60	58		24,6	0,3981	0,3981		12,2180	24,660
	59		11,0				1,7906	1,143
	60		17,1	0,6310	0,6310		>10	>10
	61		-1,0	0,0079	0,0079		0,0040	0,016
65	62		14,1				0,2495	9,886
	63		27,3	0,0032	0,0032		0,0008	0,010

ES 2 689 526 T3

Ejemplo #	PBMC 1 μ M (% control)	PBMC 10 μ M (% control)	P2X7 humano K_i (μ M)	P2X7 K_i de rata (mM)	FLIPR (humano) Cl_{50} (μ M)	FLIPR (rata) Cl_{50} (μ M)	Sangre humana entera Cl_{50} (μ M)
64		-0,4	0,0063	0,0063		0,0014	0,005
65		15,9	0,1000	0,1000		0,0181	0,396
66		20,7	0,0050	0,0050		0,0010	0,008
67		6,9	0,0079	0,0079		0,0043	0,282
68		1,6	0,0040	0,0040		0,0011	0,012
69		20,8	0,0316	0,0316		0,0200	0,398
70		9,1	0,0079	0,0079		0,0079	0,794
71		1,2	0,0013	0,0013		0,0003	0,010
72		1,9	0,0025	0,0025		0,0009	0,006
73		6,2	0,0126	0,0126		0,0014	0,133
74		0,3	0,0100	0,0100		0,0015	0,005
75		22,6	0,0032	0,0032	0,0018	<0,001	0,126
76		16,9	0,0025	0,0025	0,0016	<0,001	0,158
77		105,2					
78		8,3	0,0158	0,0158		0,0425	3,266
79		15,6				9,6161	>10
80		8,4	0,0316	0,0316		0,2483	41,400
81		170,3					
82		22,2	0,0631	0,0631		0,1321	>10
83		15,6				0,8222	11,092
84		25,9				0,3404	>10
85		16,6	0,0050	0,0050		0,0016	0,708
86		28,3	0,0631	0,0631		0,0971	1,371
87		27,0	0,0316	0,0316		0,0425	1,556
88		29,9	0,0050	0,0050		0,0040	6,039
89		30,7				0,0264	7,278
90		24,4				1,0000	19,953
91		11,6				1,2190	18,880
92		-1,0	0,0316	0,0316	0,0164	0,1094	10,000
93		4,5	0,1585	0,1585	0,0316	0,0881	3,048
94		-1,3	0,0141	0,0141	0,1230	0,0865	>10
95		3,1				8,2414	3,899

REIVINDICACIONES

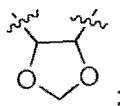
1. Un compuesto de Fórmula I



Formula (I)

en donde:

cada R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halo, SO_2CH_3 , $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo, NO_2 , NH_2 , perhaloalquilo y perhaloalcoxi; o dos sustituyentes R^2 se toman juntos para formar:

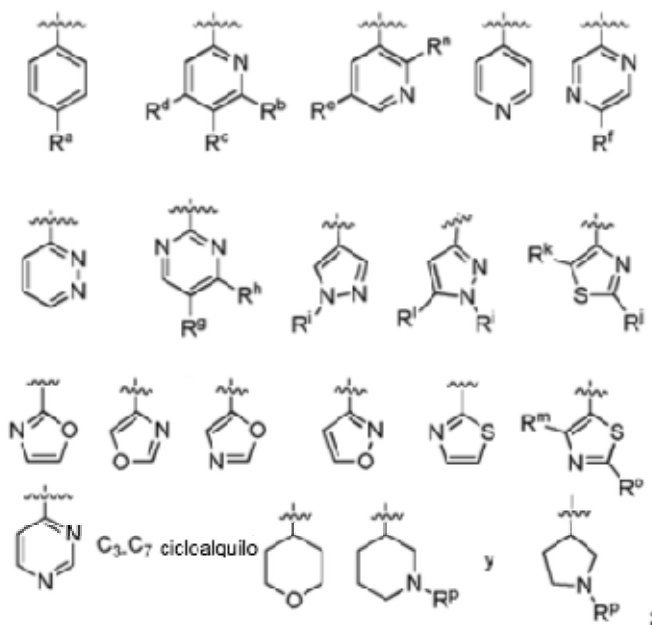


n es 0-3;

X es H o $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo;

Y se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo y $\text{C}_3\text{-C}_4$ cicloalquilo;

R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en:



R^a , R^c y R^g son independientemente H o halo;

R^d es H o $\text{C}_1\text{-C}_3$ alcoxi;

R^e se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo y halo;

R^b , R^f , R^h , R^i , R^j , R^k , R^l , R^m , R^n , R^o se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo y perhaloalquilo; y

R^p es H o $\text{C}(\text{O})\text{OtBu}$; o

una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I).

2. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, en el que R^2 es halo, o en el que R^2 es perfluoroalquilo.

3. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, en el que n es 2, un R² sustituyente es halo y el otro R² sustituyente es perfluoroalquilo.

4. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, en donde n es 1-2.

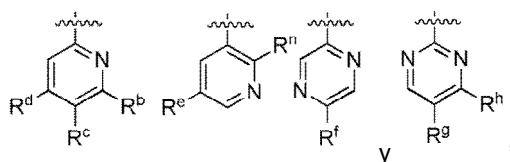
5. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, donde n es 2, preferiblemente donde n es 2, un sustituyente R² es CF₃ y un segundo sustituyente R² es Cl, más preferiblemente donde n es 2, un sustituyente R² es Cl y es en la posición orto y un segundo sustituyente R² es CF₃ y está en la posición meta.

6. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que al menos un sustituyente R² está en la posición orto y al menos un sustituyente R² está en la posición meta.

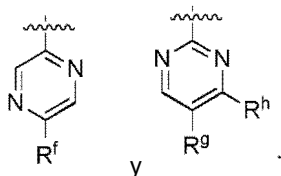
7. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, en el que Y es CH₃, CH₃ CH₂, o ciclopropilo.

8. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, en el que X es H.

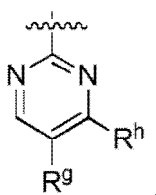
9. Un compuesto como se define en la reivindicación 1 en la que R¹ se selecciona entre el grupo constituido por:



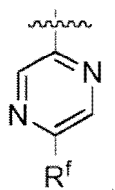
preferiblemente en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en:



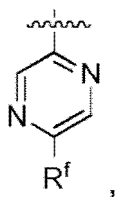
10. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^g es ³H, R^h es H y R¹ es



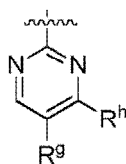
11. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^f es H y R¹ es



12. Un compuesto como se define en la reivindicación 1 en el que Y es CH₃, X es H, n es 2, un R² sustituyente es Cl y está en la posición orto, el otro R² sustituyente es CF₃ y está en la posición meta, R^f es H y R¹ es



donde Y es CH₃, X es H, n es 2, un sustituyente R² es Cl y está en la posición orto, el otro sustituyente R² es CF₃ y está en la posición meta, R^g es ³H, R^h es H y R¹ es



13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-3-(4-fluorofenilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 7-(2,3-Diclorobencilo)-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 (±)-7-[1-[2-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]etilo]-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 7-(2,6-Diclorobencilo)-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 7-(2,3-Difluorobencilo)-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 7-[4-cloro-2-(metilsulfonilo)bencilo]-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 7-(2,3-Diclorobencilo)-3-piridina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-3-piridina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 7-[2-Metilo-3-(trifluorometilo)bencilo]-3-piridina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 (±)-7-(2,3-Diclorobencilo)-6-metilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 (6R)-7-(2,3-Diclorobencilo)-6-metilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 (6S)-7-(2,3-Diclorobencilo)-6-metilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 (±)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 (6R)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-3-(4-fluorofenilo)-6-metilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-piridina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-(5-metilpirazin-2-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-(1,3-oxazol-2-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-(1,3-oxazol-4-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-(1,3-oxazol-5-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-(1-metilo-1H-pirazol-3-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-(1H-pirazol-4-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-(5-metilo-1H-pirazol-3-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;

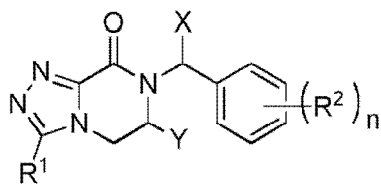
- (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-pirimidina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
- (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
- 5 (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-piridina-3-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
- (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-3-(5-fluoropiridina-2-ilo)-6-metilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
- 10 (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-(1,3-tiazol-2-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
- (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-(1,3-tiazol-4-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
- (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-pirimidina-4-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
- 15 (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-6-metilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
- (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-3-(4-metoxipiridina-2-ilo)-6-metilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
- (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-(2-metilo-1,3-tiazol-4-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
- 20 (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-(1,3-tiazol-5-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
- (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-[2-(trifluorometilo)-1,3-tiazol-4-ilo]-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
- 25 (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-3-(2,4-dimetilo-1,3-tiazol-5-ilo)-6-metilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
- (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-(4-metilo-1,3-tiazol-5-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
- (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-3-isoxazol-3-ilo-6-metilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
- 30 (6S)-3-(5-Bromopirimidina-2-ilo)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
- (6S)-3-(5-Tritiopirimidina-2-ilo)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
- 35 (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-piridazin-3-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
- (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-3-(5-fluoropiridina-3-ilo)-6-metilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
- (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-(6-metilpiridina-2-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
- 40 (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-piridina-4-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
- (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-(2-metilpiridina-3-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
- 45 (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-3-ciclobutilo-6-metilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
- (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-3-ciclopropilo-6-metilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
- (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-3-ciclohexilo-6-metilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
- 50 (6S)-3-(5-cloropiridina-3-ilo)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
- (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-(tetrahidro-2H-pirano-4-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
- (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-[4-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo]-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
- 55 (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-[6-(trifluorometilo)piridina-2-ilo]-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
- (6S)-3-(5-cloropiridina-2-ilo)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
- (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-(5-metilpiridina-3-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
- 60 (6S)-terc-Butilo-3-[7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-3-ilo]pirrolidina-1-carboxilato;
- (6S)-terc-Butilo-3-[7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-3-ilo]piperidina-1-carboxilato;
- 65 (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-metilo-3-piperidina-3-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;

- (±)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-ciclopropilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 (6R*)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-ciclopropilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 5 (6S*)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-ciclopropilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 (±)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-ciclopropilo-3-pirimidina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 10 (6R*)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-ciclopropilo-3-pirimidina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 (6S*)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-ciclopropilo-3-pirimidina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 (±)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-ciclopropilo-3-piridina-3-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 15 (±)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-ciclopropilo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 (±)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-ciclopropilo-3-(5-fluoropiridina-2-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 20 (±)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-ciclopropilo-3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-etilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-etilo-3-pirimidina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 25 (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-etilo-3-piridina-3-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-etilo-3-(1H-pirazol-3-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-etilo-3-(5-fluoropirimidina-2-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 30 (6S)-7-[2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo]-6-etilo-3-(5-fluoropiridina-2-ilo)-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 (6S)-6-Metilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 (6S)-7-(2-cloro-4-fluorobencilo)-6-metilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 (6S)-7-bencilo-6-metilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 35 (6S)-7-(2-clorobencilo)-6-metilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 (6S)-7-[2-cloro-4-(metilsulfonilo)bencilo]-6-metilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 (6S)-7-[4-cloro-2-(metilsulfonilo)bencilo]-6-metilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 40 (6S)-6-Metilo-3-pirazina-2-ilo-7-[2-(trifluorometoxi)bencilo]-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 (6S)-7-[(6-cloro-1,3-benzodioxol-5-ilo)metilo]-6-metilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 (6S)-6-Metilo-7-[2-Metilo-3-(trifluorometilo)bencilo]-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 45 (6S)-7-(2,6-Diclorobencilo)-6-metilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 (6S)-7-(2,6-Dimetilbencilo)-6-metilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 (6S)-6-Metilo-3-pirazina-2-ilo-7-[3-(trifluorometilo)bencilo]-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 (6S)-6-Metilo-7-(2-nitrobencilo)-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 (6S)-7-(2-cloro-5-nitrobencilo)-6-metilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 50 (6S)-7-(5-Amino-2-clorobencilo)-6-metilo-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 (6S)-6-Metilo-7-(1-feniletilo)-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 (6S)-6-Metilo-7-[(1R/S)-1-feniletilo]-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 (6S)-6-Metilo-7-[(1R*)-1-feniletilo]-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;
 (6S)-6-Metilo-7-[(1S*)-1-feniletilo]-3-pirazina-2-ilo-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;(s)-7-(2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo)-3-cicloheptilo-6-metilo-6,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona;(s)-7-(2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo)-3-cicloheptilo-6-metilo-6,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona; y
 55 7-(2-cloro-3-(trifluorometilo)bencilo)-6-ciclobutilo-3-(pirazina-2-ilo)-6,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8(5H)-ona.

14. Una composición farmacéutica que comprende:

- (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto seleccionado de los compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1; preferiblemente una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la reivindicación 13; y
 (b) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

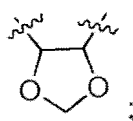
15. Un compuesto de Fórmula (I):



Formula (I)

en donde:

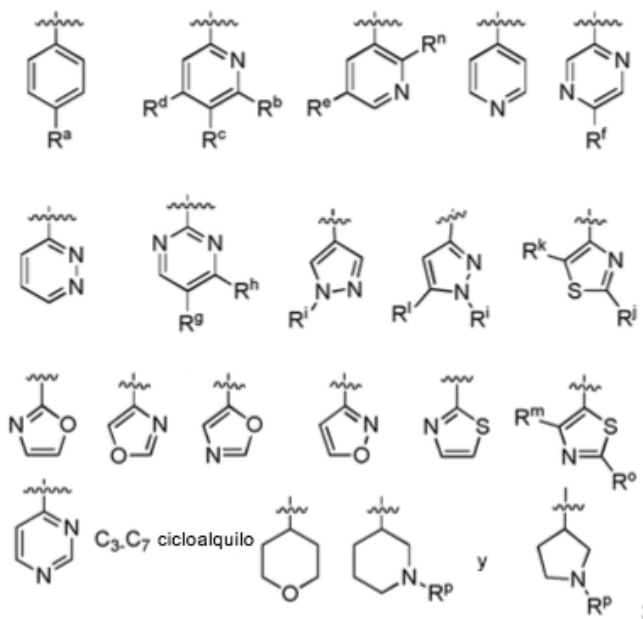
cada R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halo, SO_2CH_3 , $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo, NO_2 , NH_2 , perhaloalquilo y perhaloalcoxi; o dos sustituyentes R^2 se toman juntos para formar:



n es 0-3;

X es H o $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo;

Y se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo y $\text{C}_3\text{-C}_4$ cicloalquilo; R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en:



R^a , R^c y R^g son independientemente H o halo;

R^d es H o $\text{C}_1\text{-C}_3$ alcoxi;

R^e se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo y halo;

R^b , R^f , R^h , R^i , R^j , R^k , R^l , R^m , R^n , R^o se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo y perhaloalquilo; y

R^p es H o $\text{C}(\text{O})\text{OtBu}$; o

sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I), o la composición farmacéutica de la reivindicación 14; para uso en un método para tratar a un sujeto que padece o ha sido diagnosticado con una enfermedad, trastorno o condición médica mediada por la actividad del receptor P2X7, donde el método comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto seleccionado de Compuestos de Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo o una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición de la reivindicación 14, y en donde la enfermedad, trastorno o

condición médica se selecciona del grupo que consiste en:

artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis, choque séptico, dermatitis alérgica, asma, asma alérgica, asma de
 5 leve a grave, asma resistente a esteroides, fibrosis pulmonar idiopática, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar
 obstructiva crónica; hiperreactividad de las vías respiratorias, enfermedades del sistema nervioso y neuroinmune,
 estados de dolor agudo y crónico de dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor espontáneo, dolor inducido por
 opioides, neuropatía diabética, neuralgia postherpética, dolor lumbar, dolor neuropático inducido por
 10 quimioterapia, fibromialgia, enfermedades relacionadas con y sin neuroinflamación del sistema nervioso central,
 trastornos del estado de ánimo, depresión mayor, trastorno depresivo mayor, depresión resistente al tratamiento,
 trastorno bipolar, depresión ansiosa, ansiedad, cognición, trastornos del sueño, esclerosis múltiple, ataques
 epilépticos, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington,
 autismo, lesión de la médula espinal e isquemia cerebral/lesión cerebral traumática, trastornos relacionados con
 el estrés, enfermedades de los sistemas cardiovascular, metabólico, gastrointestinal y urogenital como la
 15 diabetes y la diabetes mellitus, trombosis, síndrome del intestino irritable, enfermedad del intestino irritable,
 enfermedad de Crohn, enfermedad cardíaca isquémica, isquemia, hipertensión, enfermedad cardiovascular,
 infarto de miocardio y disfunción del tracto urinario inferior como incontinencia, síndrome del tracto urinario
 inferior, enfermedad renal poliquística, glomerulonefritis, trastornos esqueléticos, osteoporosis, osteopetrosis y
 glaucoma, cistitis intersticial, tos, obstrucción ureteral, sepsis, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de
 Chaga, clamidia, neuroblastoma, tuberculosis y migraña;
 20 preferiblemente en donde la enfermedad, trastorno o condición médica es tratamiento resistente a la depresión.

25

30

35

40

45

50

55

60

65