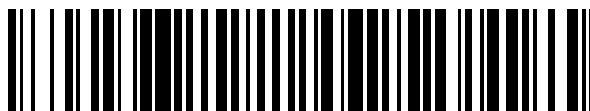


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 702 194**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2015 E 15747422 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2018 EP 3174884**

54 Título: **Compuestos de 6,7-dihidropirazolo[1,5]-pirazin-4(5H)-ona y su uso como moduladores alostéricos negativos de receptores mGlu2**

30 Prioridad:

01.08.2014 EP 14179602

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

27.02.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CONDE-CEIDE, SUSANA;
VAN GOOL, MICHIEL LUC MARIA y
MARTÍN-MARTÍN, MARÍA LUZ**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 702 194 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

Compuestos de 6,7-dihidropirazolo[1,5-*b*]pirazin-4(5H)-ona y su uso como moduladores alostéricos negativos de receptores mGlu2

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a derivados de 6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-4(5H)-ona novedosos como moduladores alostéricos negativos (NAM) del receptor de glutamato metabotrópico de subtipo 2 ("mGluR2"). La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, a procesos para preparar dichos compuestos y composiciones, y al uso de dichos compuestos y composiciones para la prevención o tratamiento de trastornos en que está implicado el subtipo mGluR2 de receptores metabotrópicos.

10 Antecedentes de la invención

El sistema glutamatérgico en el SNC es uno de los sistemas de neurotransmisores que desempeñan una función clave en varias funciones cerebrales. Los receptores de glutamato metabotrópicos (mGluR) pertenecen a la familia acoplada a proteína G, y se han identificado ocho subtipos diferentes hasta la fecha, que están distribuidos en diversas regiones del cerebro (Ferraguti y Shigemoto, *Cell & Tissue Research*, 326:483-504, 2006). Los mGluR participan en la modulación de la transmisión sináptica y la excitabilidad neuronal en el SNC mediante la unión de glutamato. Esto activa el receptor para acoplarse a los compañeros de señalización intracelular, que da lugar a eventos celulares (Niswender y Conn, *Annual Review of Pharmacology & Toxicology* 50:295-322, 2010).

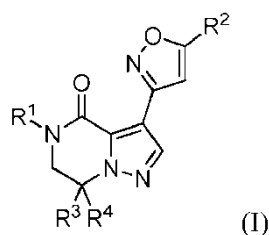
Los mGluR se dividen además en tres subgrupos basados en sus propiedades farmacológicas y estructurales: grupo-I (mGluR1 y mGluR5), grupo-II (mGluR2 y mGluR3) y grupo-III (mGluR4, mGluR6, mGluR7 y mGluR8). Los ligandos del grupo-II, tanto de modulación ortostérica como alostérica, se considera que son potencialmente útiles en el tratamiento de diversos trastornos neurológicos, incluyendo psicosis, trastornos afectivos, enfermedad de Alzheimer y deficiencias cognitivas o de memoria. Esto es coherente con su ubicación principal en zonas del cerebro tales como la corteza, el hipocampo y el cuerpo estriado (Ferraguti y Shigemoto, *Cell & Tissue Research* 326:483-504, 2006). Se informa de que antagonistas y moduladores alostéricos particularmente mantienen el potencial para el tratamiento de los trastornos afectivos y la disfunción cognitiva o de la memoria. Esto se basa en los hallazgos con los antagonistas del receptor del grupo-II y los moduladores alostéricos negativos ensayados en animales de laboratorio sometidos a una serie de condiciones experimentales consideradas pertinentes para estos síndromes clínicos (Goeldner *et al.*, *Neuropharmacology* 64:337-346, 2013).

Hay ensayos clínicos en progreso, por ejemplo, con el antagonista de mGluR2/3 decogluturant RO4995819 (F. Hoffmann-La Roche Ltd.) en tratamiento complementario en pacientes con trastorno de depresión mayor que tienen una respuesta inadecuada al tratamiento antidepresivo actual (ClinicalTrials.gov Identificador NCT01457677, recuperado el 19 de febrero de 2014). La publicación internacional WO 2013066736 (Merck Sharp & Dohme Corp.) describe compuestos de quinolinocarboxamida y quinolinocarbonitrilo como NAM de mGluR2. La publicación internacional WO 2013174822 (Domain Therapeutics) describe 4H-pirazolo[1,5-*a*]quinazolin-5-onas y 4H-pirrolo[1,2-*a*]quinazolin-5-onas y la actividad NAM de mGluR2 *in vitro* de las mismas. La publicación internacional WO 2014064028 (F. Hoffman-La Roche AG) divulga una selección de moduladores alostéricos negativos de mGlu2/3 y su uso potencial en el tratamiento de trastornos del espectro autista (ASD).

Los receptores del grupo-II están localizados principalmente en los terminales nerviosos presinápticos donde ejercen un bucle de retroalimentación negativo a la liberación de glutamato en la sinapsis (Kelmendi *et al.*, *Primary Psychiatry* 13:80-86, 2006). La inhibición funcional de estos receptores por antagonistas o moduladores alostéricos negativos, por lo tanto, quita el impedimento a la liberación de glutamato, provocando una señalización glutamatérgica potenciada. Se cree que este efecto subyace a los efectos de tipo antidepresivo y procognitivos observados en especies preclínicas con inhibidores del receptor del grupo-II. Además, se ha demostrado que el tratamiento de ratones con antagonistas ortostéricos del grupo-II potencia la señalización mediante factores de crecimiento tales como el factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF) (Koike *et al.*, *Behavioural Brain Research* 238:48-52, 2013). Como se ha demostrado que el BDNF y otros factores de crecimiento están implicados de forma crítica en la mediación de la plasticidad sináptica, es probable que este mecanismo contribuya a las propiedades antidepresivas y procognitivas de estos compuestos. La inhibición de los mGluR de la familia de receptores del grupo-II se considera, por lo tanto, que representa un mecanismo terapéutico potencial para trastornos neurológicos, incluyendo la depresión y la disfunción cognitiva o de la memoria.

Descripción de la invención

La presente invención se refiere a derivados de 6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-4(5H)-ona de fórmula (I)



y a sus formas estereoisoméricas, en la que

R¹ es fenilo o 2-piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloC₁₋₄, monohaloalquiloC₁₋₄, polihaloalquiloC₁₋₄, -alquilC₁₋₄-OH, -CN, -alquilC₁₋₄-O-alquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₇, -O-alquiloC₁₋₄, monohaloalquiloC₁₋₄, polihaloalquiloC₁₋₄, SF₅, alquiltioC₁₋₄, monohaloalquiltioC₁₋₄ y polihaloalquiltioC₁₋₄;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquiloC₁₋₄, -alquilC₁₋₄-OH, cicloalquiloC₃₋₇, monohaloalquiloC₁₋₄, polihaloalquiloC₁₋₄, -alquilC₁₋₄-O-alquiloC₁₋₄, NR^{5a}R^{5b}, arilo y Het;

en la que

arilo es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloC₁₋₄, -alquilC₁₋₄-OH, monohaloalquiloC₁₋₄, polihaloalquiloC₁₋₄, -CN, -O-alquiloC₁₋₄, -OH, -alquilC₁₋₄-O-alquiloC₁₋₄, -NR^{6a}R^{6b}, -NHC(O)alquiloC₁₋₄, -C(O)NR^{6a}R^{6b}, -C(O)NH[C(O)alquiloC₁₋₄], -S(O)₂NR^{6a}R^{6b}, -S(O)₂NH[C(O)alquiloC₁₋₄] y -SO₂-alquiloC₁₋₄;

Het se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloC₁₋₄, -alquilC₁₋₄-OH, monohaloalquiloC₁₋₄, polihaloalquiloC₁₋₄, -CN, -O-alquiloC₁₋₄, -OH, -alquilC₁₋₄-O-alquiloC₁₋₄, -NR^{6a}R^{6b}, -NHC(O)alquiloC₁₋₄, -C(O)NR^{6a}R^{6b}, -C(O)NH[C(O)alquiloC₁₋₄], -S(O)₂NR^{6a}R^{6b}, -S(O)₂NH[C(O)alquiloC₁₋₄] y -SO₂-alquiloC₁₋₄;

R^{5a}, R^{5b}, R^{6a} y R^{6b} cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno y alquiloC₁₋₄;

R³ se selecciona de hidrógeno y alquiloC₁₋₄;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquiloC₁₋₄, monohaloalquiloC₁₋₄, polihaloalquiloC₁₋₄, -alquilC₁₋₄-O-alquiloC₁₋₄ y -alquilC₁₋₄-OH;

y los N-óxidos, y sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente o excipiente aceptable.

Además, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para su uso como medicamento, y a un compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento o en la prevención de afecciones y enfermedades del sistema nervioso central seleccionadas de trastornos afectivos; delirio confusional, demencia, trastornos amnésicos y otros trastornos cognitivos; trastornos habitualmente diagnosticados por primera vez en la infancia, niñez o adolescencia; trastornos relacionados con sustancias; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; trastornos somatomorfos; y trastornos del sueño de hipersomnía.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) en combinación con un agente terapéutico adicional para su uso en el tratamiento o prevención de afecciones o enfermedades del sistema nervioso central seleccionadas de trastornos afectivos; delirio confusional, demencia, trastornos amnésicos y otros trastornos cognitivos; trastornos habitualmente diagnosticados por primera vez en la infancia, niñez o adolescencia; trastornos relacionados con sustancias; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; trastornos somatomorfos; y trastornos del sueño de hipersomnía.

Además, la invención se refiere a un proceso para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, caracterizada por que un vehículo farmacéuticamente aceptable se mezcla íntimamente con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

La invención también se refiere a un método de tratamiento o prevención de un trastorno del sistema nervioso central seleccionado de trastornos afectivos; delirio confusional, demencia, trastornos amnésicos y otros trastornos cognitivos; trastornos habitualmente diagnosticados por primera vez en la infancia, niñez o adolescencia; trastornos relacionados con sustancias; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; trastornos somatomorfos; y trastornos del sueño de hipersomnía, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de

acuerdo con la invención.

La invención también se refiere a un producto que comprende un compuesto de fórmula (I) y un agente farmacéutico adicional, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o prevención de afecciones o enfermedades del sistema nervioso central seleccionadas de trastornos afectivos; delirio confusional, demencia, trastornos amnésicos y otros trastornos cognitivos; trastornos habitualmente diagnosticados por primera vez en la infancia, niñez o adolescencia; trastornos relacionados con sustancias; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; trastornos somatomorfos; y trastornos del sueño de hipersomnia.

La invención también se refiere a derivados de 6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona diseñados para que se unan de forma irreversible al receptor mGluR2.

10 Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere, en particular, a compuestos de fórmula (I) como se define anteriormente en la presente memoria, y a sus formas estereoisoméricas, en la que

15 R¹ es fenilo o 2-piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloC₁₋₄, monohaloalquiloC₁₋₄, polihaloalquiloC₁₋₄, -alquilC₁₋₄-OH, -CN, -alquilC₁₋₄-O-alquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₇, -O-alquiloC₁₋₄, monohaloalquiloxiC₁₋₄, polihaloalquiloxiC₁₋₄, SF₅, alquiltioC₁₋₄, monohaloalquiltioC₁₋₄ y polihaloalquiltioC₁₋₄;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquiloC₁₋₄, -alquilC₁₋₄-OH, cicloalquiloC₃₋₇, monohaloalquiloC₁₋₄, polihaloalquiloC₁₋₄, -alquilC₁₋₄-O-alquiloC₁₋₄, -NR^{5a}R^{5b}, arilo y Het; en la que

20 arilo es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloC₁₋₄, monohaloalquiloC₁₋₄, polihaloalquiloC₁₋₄, -alquilC₁₋₄-O-alquiloC₁₋₄, -O-alquiloC₁₋₄ y -NR^{6a}R^{6b};

25 Het se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloC₁₋₄, monohaloalquiloC₁₋₄, polihaloalquiloC₁₋₄, -alquilC₁₋₄-O-alquiloC₁₋₄, -O-alquiloC₁₋₄ y -NR^{6a}R^{6b};

R^{5a}, R^{5b}, R^{6a} y R^{6b} cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno y alquiloC₁₋₄;

R³ se selecciona de hidrógeno y alquiloC₁₋₄;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquiloC₁₋₄, monohaloalquiloC₁₋₄, polihaloalquiloC₁₋₄, -alquilC₁₋₄-O-alquiloC₁₋₄ y -alquilC₁₋₄-OH;

30 y los N-óxidos, y sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como se define anteriormente en la presente memoria, y a sus formas estereoisoméricas, en la que

35 R¹ es fenilo o 2-piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloC₁₋₄, monohaloalquiloC₁₋₄ y polihaloalquiloC₁₋₄;

R² se selecciona del grupo que consiste en alquiloC₁₋₄, arilo y Het; en la que

arilo es fenilo;

Het se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, y piridazinilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halo, alquiloC₁₋₄ y -NR^{6a}R^{6b};

40 R^{6a} y R^{6b} son cada uno hidrógeno;

R³ es hidrógeno;

R⁴ es alquiloC₁₋₄;

y los N-óxidos, y sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos.

45 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como se define anteriormente en la presente memoria, y a sus formas estereoisoméricas, en la que

R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloC₁₋₄, monohaloalquiloC₁₋₄ y polihaloalquiloC₁₋₄;

R² se selecciona del grupo que consiste en alquiloC₁₋₄, arilo y Het; en la que arilo es fenilo;

Het se selecciona del grupo que consiste en piridinilo y pirazinilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halo, alquiloC₁₋₄ y -NR^{6a}R^{6b};

5 R^{6a} y R^{6b} son cada uno hidrógeno;

R³ es hidrógeno;

R⁴ es alquiloC₁₋₄;

y los N-óxidos, y sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos.

10 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como se define anteriormente en la presente memoria, y a sus formas estereoisoméricas, en la que

R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloC₁₋₄, monohaloalquiloC₁₋₄ y polihaloalquiloC₁₋₄;

R² se selecciona del grupo que consiste en arilo y Het; en la que arilo es fenilo;

15 Het se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, y pirazinilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halo, alquiloC₁₋₄ y -NR^{6a}R^{6b};

R^{6a} y R^{6b} son cada uno hidrógeno;

R³ es hidrógeno;

R⁴ es alquiloC₁₋₄;

20 y los N-óxidos, y sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como se define anteriormente en la presente memoria, y a sus formas estereoisoméricas, en la que

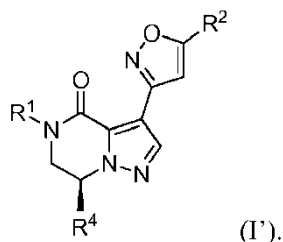
R¹ es fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y polihaloalquiloC₁₋₄;

25 R² es piridinilo opcionalmente sustituido con NH₂; o pirazinilo;

y >CR³R⁴ es >CH(CH₃);

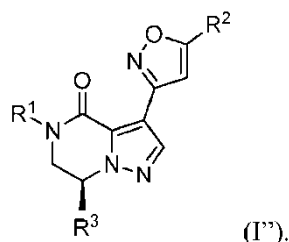
y los N-óxidos, y sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos.

30 En una realización adicional, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como se define en la presente memoria, en la que R³ es hidrógeno y R⁴ es un sustituyente diferente de hidrógeno que tiene una configuración como se representa en la fórmula (I') a continuación, en la que el núcleo de 6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona, R¹ y R² están en el plano del dibujo y R⁴ está protegido por encima del plano del dibujo (enlace mostrado con una cuña en negrita), y el resto de variables son como se definen en la fórmula (I) en la presente memoria



35 En una realización adicional más, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como se define en la presente memoria, en la que R⁴ es hidrógeno y R³ es un sustituyente diferente de hidrógeno, por ejemplo, un sustituyente alquiloC₁₋₄ que tiene una configuración como se representa en la fórmula (I') a continuación, en la que el núcleo de 6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona, R¹ y R² están en el mismo plano del dibujo y R³ está protegido por encima del plano del dibujo (enlace mostrado con una cuña en negrita), y el resto de variables son

como se definen en la fórmula (I) en la presente memoria



Los compuestos específicos de acuerdo con la invención incluyen:

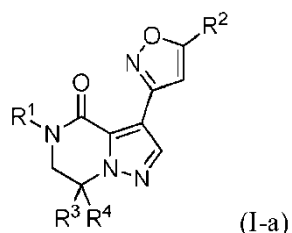
- (7S)-3-[5-(6-amino-3-piridil)isoxazol-3-il]-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
- 5 (7S)-7-metil-3-(5-metilisoxazol-3-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
- (7S)-7-metil-3-(5-fenilisoxazol-3-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
- (7S)-7-metil-3-[5-(2-metil-4-piridil)isoxazol-3-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
- (7S)-3-[5-(6-amino-3-piridil)isoxazol-3-il]-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
- 10 (7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-3-(5-metilisoxazol-3-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
- (7S)-7-metil-3-[5-(3-piridil)isoxazol-3-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
- (7S)-7-metil-3-[5-(2-piridil)isoxazol-3-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
- (7S)-7-metil-3-[5-(5-metil-3-piridil)isoxazol-3-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
- (7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-3-[5-(3-piridil)isoxazol-3-il]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
- 15 (7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-3-[5-(2-piridil)isoxazol-3-il]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
- (7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-3-[5-(5-metil-3-piridil)isoxazol-3-il]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
- (7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-3-(5-pirazin-2-ilisoxazol-3-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
- (7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-3-[5-(4-metil-3-piridil)isoxazol-3-il]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
- 20 (7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-3-[5-(5-fluoro-3-piridil)isoxazol-3-il]-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
- (7S)-3-[5-(5-fluoro-3-piridil)isoxazol-3-il]-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
- (7S)-7-metil-5-[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]-3-[5-(3-piridil)isoxazol-3-il]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
- (7S)-7-metil-5-[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]-3-[5-(2-piridil)isoxazol-3-il]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
- 25 (7S)-3-[5-(5-fluoro-3-piridil)isoxazol-3-il]-7-metil-5-[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
- (7S)-7-metil-5-[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]-3-(5-pirazin-2-ilisoxazol-3-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
- (7S)-7-metil-3-[5-(5-metil-3-piridil)isoxazol-3-il]-5-[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
- (7S)-7-metil-3-[5-(4-metil-3-piridil)isoxazol-3-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
- (7S)-7-metil-3-[5-(4-metil-3-piridil)isoxazol-3-il]-5-[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
- 30 (7S)-3-[5-(2-amino-3-piridil)isoxazol-3-il]-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
- (7S)-7-metil-3-[5-[2-(metilamino)-4-piridil]isoxazol-3-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;
- (7S)-7-metil-3-[5-[6-(metilamino)-3-piridil]isoxazol-3-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona

y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de dichos compuestos.

La presente invención se refiere además a derivados diseñados para que se unan de forma irreversible al receptor

mGluR2, en particular, al bolsillo alostérico del mismo.

En una realización, estos compuestos tienen la fórmula (I-a)



y sus formas estereoisoméricas, en la que

- 5 R¹ es fenilo o 2-piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloC₁₋₄, monohaloalquiloC₁₋₄, polihaloalquiloC₁₋₄, -alquilC₁₋₄-OH, -CN, -alquilC₁₋₄-O-alquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₇, -O-alquiloC₁₋₄, monohaloalquiloC₁₋₄, polihaloalquiloC₁₋₄, SF₅, alquiltioC₁₋₄, monohaloalquiltioC₁₋₄ y polihaloalquiltioC₁₋₄;

R² es fenilo sustituido con -S(O)₂F;

- 10 R³ se selecciona de hidrógeno y alquiloC₁₋₄;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquiloC₁₋₄, monohaloalquiloC₁₋₄, polihaloalquiloC₁₋₄, -alquilC₁₋₄-O-alquiloC₁₋₄ y -alquilC₁₋₄-OH;

y los N-óxidos, y sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos.

- 15 Los nombres de los compuestos de la presente invención se generaron de acuerdo con las normas de nomenclatura acordadas por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC) generadas por Accelrys Direct, Revisión 8.0 SP1 (Microsoft Windows 64-bit Oracle11) (8.0.100.4), OpenEye: 1.2.0. En el caso de las formas tautoméricas, se generó el nombre de la forma tautomérica representada de la estructura. Sin embargo, debe quedar claro que la otra forma tautomérica no representada también se incluye dentro del alcance de la presente invención.

Definiciones

- 20 La notación "alquiloC₁₋₄", tal como se usa en la presente memoria, en solitario o como parte de otro grupo, define un radical hidrocarbonado saturado, lineal o ramificado que tiene, salvo que se indique de otro modo, de 1 a 4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, 1-propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metil-propilo, 2-metil-1-propilo, 1,1-dimetiletilo y similares. La notación "-alquilC₁₋₄-OH", tal como se usa en la presente memoria, en solitario o como parte de otro grupo, se refiere a alquiloC₁₋₄ como se define anteriormente, sustituido con un grupo OH en cualquier átomo de carbono disponible.

La notación "halógeno" o "halo", tal como se usa en la presente memoria, en solitario o como parte de otro grupo, se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, prefiriéndose flúor o cloro.

- 30 La notación "monohaloalquiloC₁₋₄, polihaloalquiloC₁₋₄", tal como se usa en la presente memoria, en solitario o como parte de otro grupo, se refiere a alquiloC₁₋₄ como se define anteriormente, sustituido con 1, 2, 3 o, cuando es posible, con más átomos de halógeno como se define anteriormente.

La notación "cicloalquiloC₃₋₇", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Un grupo cicloalquiloC₃₋₇ particular es ciclopropilo.

- 35 Se entiende que las formas de N-óxido de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) comprenden aquellos compuestos de fórmula (I) en la que uno o varios átomos de nitrógeno están oxidados en el llamado N-óxido, particularmente aquellos N-óxidos en los que un átomo de nitrógeno en un radical piridinilo está oxidado. Los N-óxidos pueden formarse siguiendo procedimientos conocidos para los expertos en la materia. La reacción de N-oxidación en general puede realizarse haciendo reaccionar el material de partida de fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Los peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metales alcalinos o metales básicos, por ejemplo, peróxido de sodio, peróxido de potasio.
- 40 Los peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido benzenocarboperoxoico o ácido benzenocarboperoxoico halosustituido, por ejemplo, ácido 3-cloroperoxisbenzoico (o ácido 3-cloroperbenzoico), ácidos peroxoalcanoicos, por ejemplo, ácido peroxoacético, alquilhidroperóxidos, por ejemplo, hidroperóxido de *terc*-butilo. Disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcanoles inferiores, por ejemplo, etanol y similares, hidrocarburos, por ejemplo, tolueno, cetonas, por ejemplo, 2-butanona, hidrocarburos halogenados, por ejemplo, diclorometano y mezclas de dichos disolventes.
- 45

- Siempre que se usa el término "sustituido" en la presente invención, se entiende, salvo que se indique de otro modo o esté claro por el contexto, que indica que uno o más hidrógenos, preferiblemente de 1 a 3 hidrógenos, más preferiblemente de 1 a 2 hidrógenos, más preferiblemente 1 hidrógeno, en el átomo o radical indicado en la expresión que usa "sustituido" están remplazados con una selección del grupo indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal, y que la sustitución produzca un compuesto químico estable, es decir, un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y a la formulación en un agente terapéutico.
- 5 El término "sujeto", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, mucho más preferiblemente un ser humano, que es o ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento.
- 10 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se usa en la presente memoria, significa que la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o médica en un sistema tisular, animal o ser humano es la que busca un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro médico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.
- 15 Tal como se usa en la presente memoria, se pretende que el término "composición" abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.
- Se apreciará que algunos de los compuestos de fórmula (I) y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables y sus solvatos pueden contener uno o más centros de quiralidad y existen como formas estereoisoméricas.
- 20 Se entiende que la expresión "compuestos de la invención", tal como se usa en la presente memoria, incluye los compuestos de fórmula (I), y sus sales y solvatos.
- Tal como se usa en la presente memoria, cualquier fórmula química con enlaces mostrados únicamente como líneas continuas y no como enlaces en forma de cuñas rellenas o en forma de cuñas punteadas, o indicados de otro modo con una configuración particular (por ejemplo, R, S) alrededor de uno o más átomos, contempla cada estereoisómero posible, o mezcla de dos o más estereoisómeros.
- 25 Anteriormente en la presente memoria o a partir de ahora en la presente memoria, se entiende que la expresión "compuesto de fórmula (I)" incluye sus estereoisómeros y sus formas tautoméricas.
- Las expresiones "estereoisómeros", "formas estereoisoméricas" o "formas estereoquímicamente isoméricas" anteriormente en la presente memoria o a partir de ahora en la presente memoria se usan indistintamente.
- 30 La invención incluye todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención como un estereoisómero puro o como una mezcla de dos o más estereoisómeros.
- Los enantiómeros son estereoisómeros que no son imágenes especulares superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es un racemato o mezcla racémica.
- Los diastereómeros (o diastereoisómeros) son estereoisómeros que no son enantiómeros, es decir, no están relacionados como imágenes especulares. Si un compuesto contiene un doble enlace, los sustituyentes pueden estar en la configuración E o Z.
- 35 Los sustituyentes en radicales saturados (parcialmente) cíclicos bivalentes pueden tener la configuración *cis* o *trans*; por ejemplo, si un compuesto contiene un grupo cicloalquilo disustituido, los sustituyentes pueden estar en la configuración *cis* o *trans*.
- 40 Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros, racematos, isómeros E, isómeros Z, isómeros *cis*, isómeros *trans* y mezclas de los mismos, siempre que sea químicamente posible.
- El significado de todos esos términos, es decir, enantiómeros, diastereómeros, racematos, isómeros E, isómeros Z, isómeros *cis*, isómeros *trans* y mezclas de los mismos son conocidos para los expertos en la materia.
- 45 La configuración absoluta se especifica de acuerdo con el sistema de Cahn, Ingold y Prelog. La configuración en un átomo asimétrico se especifica por R o S. Los estereoisómeros resueltos cuya configuración absoluta no es conocida, pueden denominarse (+) o (-) dependiendo de la dirección en que rotan la luz polarizada en el plano. Por ejemplo, los enantiómeros resueltos cuya configuración absoluta no es conocida, pueden denominarse (+) o (-) dependiendo de la dirección en que rotan la luz polarizada en el plano.
- 50 Cuando se identifica un estereoisómero específico, esto significa que dicho estereoisómero está sustancialmente libre, es decir, asociado con menos de un 50 %, preferiblemente menos de un 20 %, más preferiblemente menos de un 10 %, incluso más preferiblemente menos de un 5 %, en particular menos de un 2 % y mucho más preferiblemente menos de un 1 %, de los otros isómeros. Por tanto, cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como (R), esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero (S); cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como E, esto significa que el compuesto está

sustancialmente libre del isómero Z; cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como *cis*, esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero *trans*.

5 Algunos de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) también pueden existir en su forma tautomérica. Se pretende que dichas formas, en la medida en que puedan existir, aunque se indique explícitamente en la fórmula anterior, se incluyan dentro del alcance de la presente invención.

Se deduce que un único compuesto puede existir tanto en sus formas estereoisoméricas como en sus formas tautoméricas.

10 Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, sean farmacéuticamente aceptables o no, se incluyen dentro del ámbito de la presente invención.

15 Se entiende que las sales de adición de ácido y base farmacéuticamente aceptables mencionadas anteriormente en la presente memoria o a partir de ahora en la presente memoria, comprenden las formas de sal de adición de ácido y base no tóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de fórmula (I) pueden formar. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse convenientemente tratando la forma de base con dicho ácido apropiado. Los ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como hidrácidos, por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico, ácido sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, propanoico, hidroxiaacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, pamoico y similares. A la inversa, dichas formas salinas pueden convertirse por tratamiento con una base apropiada en la forma de base libre.

20 Los compuestos de fórmula (I) que contienen un protón ácido también pueden convertirse en sus formas salinas de adición de metal no tóxico o amina por tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas salinas de base apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo, las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo, aminas alifáticas y aromáticas primarias, secundarias y terciarias tales como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-*n*-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina; las sales de benzatina, *N*-metil-D-glucamina, hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares. A la inversa, la forma salina puede convertirse por tratamiento con ácido en la forma de ácido libre.

25 El término solvato comprende las formas de adición de disolvente, así como sus sales, que los compuestos de fórmula (I) pueden formar. Ejemplos de dichas formas de adición de disolvente son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

30 En el marco de esta solicitud, un elemento, en particular cuando se menciona en relación a un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), comprende todos los isótopos y mezclas isotópicas de este elemento, ya sea de origen natural o se produzca sintéticamente, con abundancia natural o en una forma isotópicamente enriquecida, por ejemplo, ^2H . Los compuestos de fórmula (I) radiomarcados pueden comprender un isótopo radioactivo seleccionado del grupo que consiste en ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br y ^{82}Br . Preferiblemente, el isótopo radioactivo se selecciona del grupo que consiste en ^3H , ^{11}C y ^{18}F .

Preparación

35 Los compuestos de acuerdo con la invención en general pueden prepararse mediante una sucesión de etapas, cada una de ellas conocida para los expertos en la materia. En particular, los compuestos pueden prepararse de acuerdo con los siguientes métodos de síntesis.

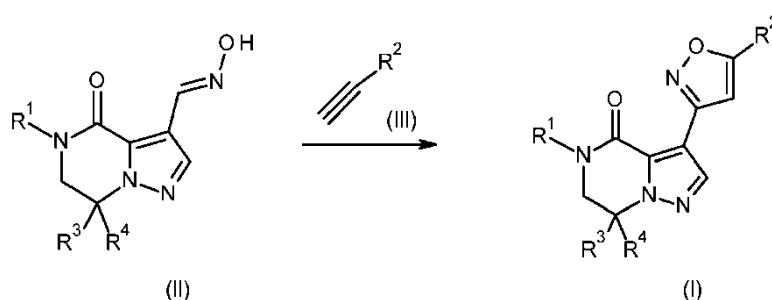
40 Los compuestos de fórmula (I) pueden sintetizarse en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que pueden separarse entre sí siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de fórmula (I) pueden convertirse en las correspondientes formas salinas diastereoméricas por reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas salinas diastereoméricas se separan posteriormente, por ejemplo, por cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros se liberan de las mismas mediante álcali. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) implica cromatografía de líquidos usando una fase estacionaria quiral o cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) quiral. Dichas formas isoméricas estereoquímicamente puras también pueden obtenerse de las formas isoméricas estereoquímicamente puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, con la condición de que la reacción se produzca de forma estereoespecífica. La configuración absoluta de compuestos de la invención presentados en la presente memoria se determinó mediante análisis de la mezcla racémica por cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) seguida de comparación en SFC del uno o más enantiómeros diferentes que se obtuvieron por síntesis asimétrica, seguida de análisis de dicroísmo circular vibracional (VCD) del uno o más enantiómeros particulares.

A. Preparación de los compuestos finales

Procedimiento experimental 1

Los compuestos finales de acuerdo con la fórmula (I) pueden prepararse mediante una reacción en un solo recipiente entre un derivado de oxima de fórmula (II) con un alquino de fórmula (III), de acuerdo con condiciones de reacción conocidas para los expertos en la materia. Dichas condiciones de reacción, por ejemplo, incluyen una reacción de halogenación de una oxima de fórmula (II) con un reactivo de halogenación tal como *N*-clorosuccinimida en un disolvente inerte adecuado, tal como tetrahidrofurano, en condiciones de reacción adecuadas, tal como a una temperatura conveniente, típicamente temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo para asegurar que se completa la reacción, seguido de tratamiento con un alquino de fórmula (III) en presencia de una base, tal como trietilamina en condiciones de reacción adecuadas, tal como a una temperatura conveniente, típicamente temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo para asegurar que se completa la reacción. Un compuesto de fórmula (III) puede obtenerse de forma comercial o prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica. En el esquema de reacción 1, todas las variables se definen como en la fórmula (I).

Esquema de reacción 1

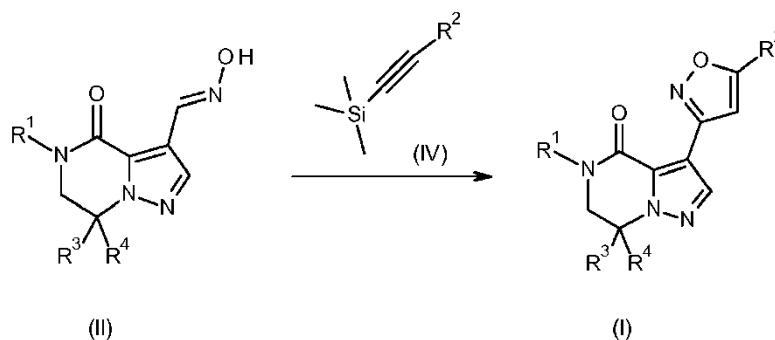


15

Procedimiento experimental 2

Como alternativa, los compuestos finales de acuerdo con la fórmula (I) pueden prepararse mediante una combinación en un solo recipiente de una reacción de tipo halogenación de un derivado de oxima de fórmula (II) con una reacción de desprotección de un derivado de trimetilsilano de fórmula (IV), de acuerdo con condiciones de reacción conocidas para los expertos en la materia. Un compuesto de fórmula (I) puede prepararse combinando ambas reacciones en presencia de una base, tal como trietilamina en condiciones de reacción adecuadas, tal como a una temperatura conveniente, típicamente temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo para asegurar que se completa la reacción. La reacción de halogenación puede realizarse por tratamiento de una oxima de fórmula (II) con un reactivo de halogenación tal como *N*-clorosuccinimida en un disolvente inerte adecuado, tal como tetrahidrofurano, en condiciones de reacción adecuadas, tal como a una temperatura conveniente, típicamente temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo para asegurar que se completa la reacción. La reacción de desprotección puede realizarse por tratamiento de un derivado de trimetilsilano de fórmula (IV) en presencia de una base, tal como carbonato de potasio en un disolvente inerte adecuado, tal como metanol y en condiciones de reacción adecuadas, tal como a una temperatura conveniente, típicamente temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo para asegurar que se completa la reacción. En el esquema de reacción 2, todas las variables se definen como en la fórmula (I).

Esquema de reacción 2

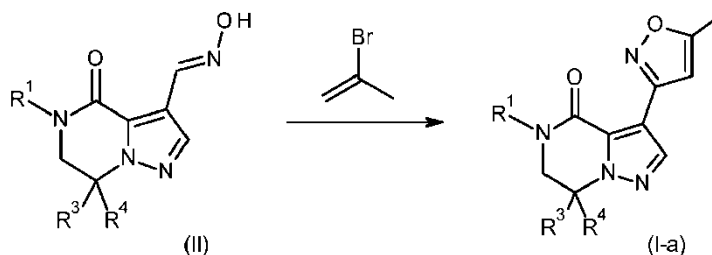


Procedimiento experimental 3

Como alternativa, los compuestos finales de acuerdo con la fórmula (I-a) pueden prepararse por reacción de un derivado de oxima de fórmula (II) con 2-bromopropeno de acuerdo con condiciones conocidas para los expertos en

la materia. Dichas condiciones de reacción, por ejemplo, incluyen una reacción de halogenación de una oxima de fórmula (II) con un agente de halogenación tal como *N*-clorosuccinimida en un disolvente inerte adecuado, tal como tetrahidrofurano, en condiciones de reacción adecuadas, tal como a una temperatura conveniente, típicamente temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo para asegurar que se completa la reacción, seguido de tratamiento con 2-bromopropeno en presencia de una base, tal como trietilamina en condiciones de reacción adecuadas, tal como a una temperatura conveniente, típicamente temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo para asegurar que se completa la reacción. En el esquema de reacción 3, todas las variables se definen como en la fórmula (I).

Esquema de reacción 3



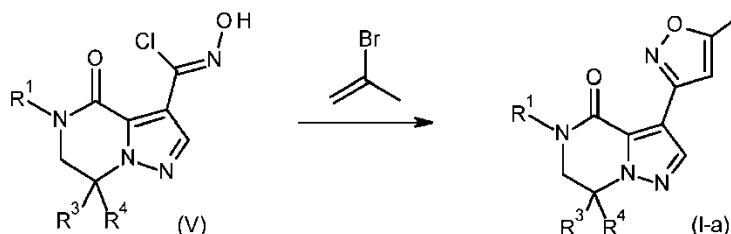
10

Procedimiento experimental 4

Como alternativa, los compuestos finales de acuerdo con la fórmula (I-a) pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (V) con 2-bromopropeno de acuerdo con condiciones conocidas para los expertos en la materia. Dichas condiciones de reacción, por ejemplo, incluyen el uso de una base, tal como trietilamina en un disolvente inerte adecuado, tal como tetrahidrofurano, en condiciones de reacción adecuadas, tal como a una temperatura conveniente, típicamente temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo para asegurar que se completa la reacción. En el esquema de reacción 4, todas las variables se definen como en la fórmula (I).

15

Esquema de reacción 4



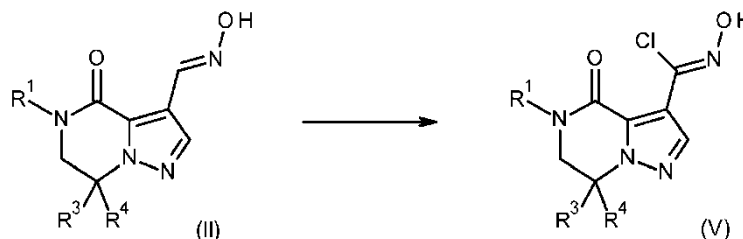
20 B. Preparación de los compuestos intermedios

Procedimiento experimental 5

El compuesto intermedio de acuerdo con la fórmula (V) puede prepararse mediante una reacción de halogenación de un intermedio de fórmula (II) con un reactivo de halogenación tal como *N*-clorosuccinimida, en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano, en condiciones de reacción adecuadas, tal como a una temperatura conveniente, típicamente temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo para asegurar que se completa la reacción. En el esquema de reacción 5, todas las variables se definen como en la fórmula (I).

25

Esquema de reacción 5



Procedimiento experimental 6

El compuesto intermedio de acuerdo con la fórmula (II) puede prepararse mediante una reacción de condensación de un aldehído de fórmula (VI) con clorhidrato de hidroxilamina en un disolvente inerte adecuado, tal como metanol,

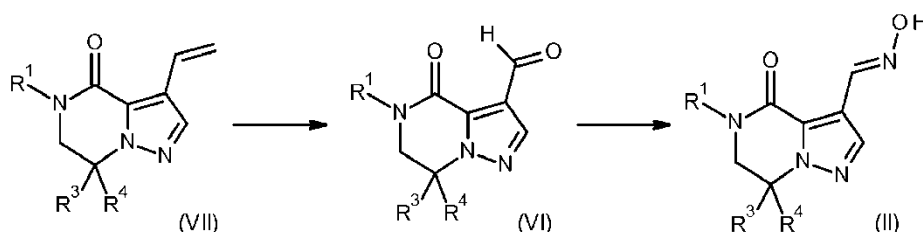
30

en condiciones de reacción adecuadas, tal como a una temperatura conveniente, en particular temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo para asegurar que se completa la reacción.

El compuesto intermedio de fórmula (VI) puede prepararse mediante una escisión oxidativa de un compuesto de fórmula (VII) de acuerdo con condiciones conocidas para los expertos en la materia. Dichas condiciones de reacción, por ejemplo, incluyen el uso de una reacción de tipo ozonólisis por tratamiento de un derivado de vinilo de fórmula (VII) con ozono en presencia de un tinte, tal como Sudan III, en una mezcla de disolventes adecuada, tal como una mezcla de acetona y agua, en condiciones de reacción adecuadas, tal como a una temperatura conveniente, en particular 0 °C, durante un periodo de tiempo para asegurar que se completa la reacción. Como alternativa, el compuesto intermedio de fórmula (VI) puede prepararse mediante una reacción de escisión de glicol de un derivado de vinilo de fórmula (VII) con peryodato de sodio en presencia de tetróxido de osmio, en una mezcla de disolventes adecuada, tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua, en condiciones de reacción adecuadas, tal como a una temperatura conveniente, en particular temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo para asegurar que se completa la reacción.

En el esquema de reacción 6, todas las variables se definen como en la fórmula (I).

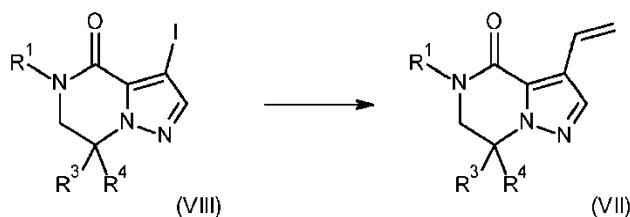
Esquema de reacción 6



Procedimiento experimental 7

El compuesto intermedio de acuerdo con la fórmula (VII) puede prepararse mediante una reacción de acoplamiento de tipo Suzuki de un compuesto de fórmula (VIII) con 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano de acuerdo con condiciones de reacción conocidas para los expertos en la materia. Dichas condiciones de reacción incluyen el uso de un catalizador de paladio, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) en presencia de una base, tal como carbonato de sodio, en una mezcla de disolventes adecuada, tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua. La desgasificación de la mezcla de reacción con un gas inerte, tal como nitrógeno, y el calentamiento de la mezcla de reacción hasta altas temperaturas, tal como temperatura de reflujo en calentamiento clásico o radiación de microondas, en particular 150 °C, durante un periodo de tiempo para asegurar que se completa la reacción, pueden potenciar el resultado de la reacción. En el esquema de reacción 7, todas las variables se definen como en la fórmula (I).

Esquema de reacción 7

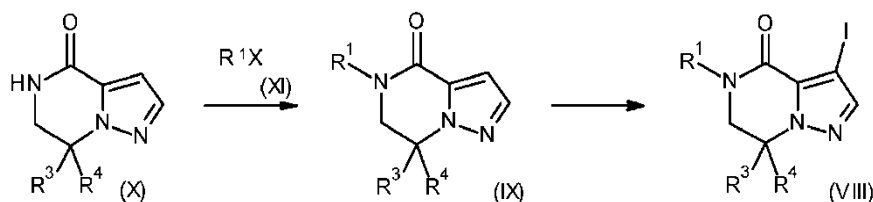


Procedimiento experimental 8

El compuesto intermedio de acuerdo con la fórmula (VIII) puede prepararse mediante una reacción de halogenación de un intermedio de fórmula (IX) con un reactivo de halogenación tal como yodo, en presencia de nitrato de amonio y cerio (IV) y en un disolvente inerte tal como acetonitrilo, en condiciones de reacción adecuadas, tal como a una temperatura conveniente, típicamente 70 °C, durante un periodo de tiempo para asegurar que se completa la reacción. El compuesto intermedio de acuerdo con la fórmula (IX) puede prepararse mediante una reacción de Goldberg de un compuesto intermedio de fórmula (X) con un haluro de arilo/heteroarilo apropiado de fórmula (XI) donde X es halo con un catalizador de cobre (I) adecuado tal como yoduro de cobre (I), en presencia de un ligando, tal como *N,N*-dimetiletilendiamina, en presencia de una base, tal como carbonato de sodio, en un disolvente adecuado, tal como tolueno o una mezcla de tolueno y *N,N*-dimetilformamida, en condiciones de reacción adecuadas, tal como a una temperatura conveniente, típicamente que varía entre 100 °C y 140 °C, durante un periodo de tiempo para asegurar que se completa la reacción. Un compuesto intermedio de fórmula (XI) puede obtenerse de forma comercial o prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica.

En el esquema de reacción 8, todas las variables se definen como en la fórmula (I).

Esquema de reacción 8



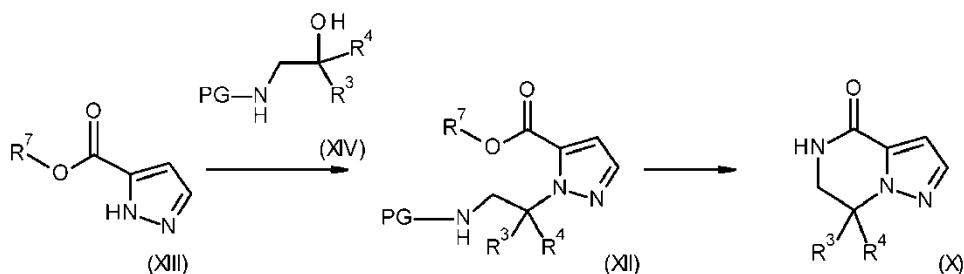
Procedimiento experimental 9

- 5 El compuesto intermedio de fórmula (X) puede prepararse por eliminación del grupo protector, por ejemplo, un grupo *tert*-butoxicarbonilo, en un intermedio de fórmula (XII), por ejemplo, en presencia de medio ácido, tal como ácido clorhídrico, en un disolvente inerte tal como 1,4-dioxano, en condiciones de reacción adecuadas, tal como a una temperatura conveniente, típicamente 80 °C, durante un periodo de tiempo para asegurar que se completa la reacción, seguido de tratamiento con una base, tal como carbonato de sodio o bicarbonato de sodio, en condiciones de reacción adecuadas, tal como a una temperatura conveniente, típicamente que varía entre 0 °C y 40 °C, durante un periodo de tiempo para asegurar que se completa la reacción.

- 15 El compuesto intermedio de fórmula (XII), en la que R⁷ es alquiloC₁₋₄ y PG es un grupo protector, por ejemplo, un grupo *tert*-butoxicarbonilo, puede prepararse mediante una reacción de tipo Mitsunobu entre un compuesto de fórmula (XIII) y un alcohol de fórmula (XIV) apropiado, en presencia de una triarilfosfina adecuada, tal como trifenilfosfina, o una trialquilfosfina adecuada, y un reactivo de azodicarboxilato de dialquilo adecuado, tal como azodicarboxilato de di-*tert*-butilo, en un disolvente inerte adecuado, tal como tetrahidrofurano, en condiciones de reacción adecuadas, tal como a una temperatura conveniente, típicamente temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo para asegurar que se completa la reacción.

- 20 Los compuestos intermedios de fórmula (XIII) o fórmula (XIV) pueden obtenerse de forma comercial o sintetizarse de acuerdo con procedimientos de la bibliografía. En el esquema de reacción 9, R⁷ es alquiloC₁₋₄, PG es un grupo protector y todas las demás variables se definen como en la fórmula (I).

Esquema de reacción 9

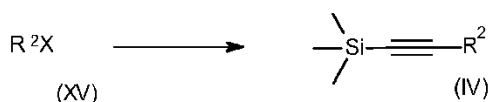


Procedimiento experimental 10

- 25 El compuesto intermedio de acuerdo con la fórmula (IV) puede prepararse mediante una reacción de acoplamiento de tipo Sonogashira de un compuesto de fórmula (XV) con trimetilsililacetileno de acuerdo con condiciones de reacción conocidas para los expertos en la materia. Dichas condiciones de reacción incluyen el uso de un catalizador de paladio, tal como cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), y un catalizador de cobre (I) tal como yoduro de cobre (I) en presencia de una base, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida, en condiciones de reacción adecuadas tales como desgasificando la mezcla de reacción con un gas inerte, tal como nitrógeno, y en condiciones de reacción adecuadas, tal como a una temperatura conveniente, en particular 60 °C, durante un periodo de tiempo para asegurar que se completa la reacción. El compuesto intermedio de fórmula (XV) puede obtenerse de forma comercial. En el esquema de reacción 10, todas las variables se definen como en la fórmula (I).

35

Esquema de reacción 10



Para obtener las formas salinas de HCl de los compuestos, pueden usarse varios procedimientos conocidos para los

expertos en la materia. En un procedimiento típico, por ejemplo, la base libre puede disolverse en DIPE o Et₂O y, posteriormente, puede añadirse gota a gota una disolución de HCl 6 N en 2-propanol o una disolución de HCl 1 N en Et₂O. La mezcla típicamente se agita durante 10 minutos, después de lo cual el producto puede retirarse por filtración. La sal de HCl habitualmente se seca al vacío.

- 5 Los expertos en la materia apreciarán que, en los procesos descritos anteriormente, puede ser necesario bloquear los grupos funcionales de los compuestos intermedios mediante grupos protectores. En caso de bloquear los grupos funcionales de los compuestos intermedios mediante grupos protectores, pueden desprotegerse después de una etapa de reacción.

Farmacología

- 10 Los compuestos proporcionados en esta invención son moduladores alostéricos negativos (NAM) de receptores de glutamato metabotrópicos, en particular, son moduladores alostéricos negativos de mGluR2. Los compuestos de la presente invención no parecen unirse al sitio de reconocimiento de glutamato, el sitio del ligando ortostérico, sino en su lugar a un sitio alostérico dentro de la región de siete dominios transmembranarios del receptor. En presencia de glutamato, los compuestos de esta invención disminuyen la respuesta de mGluR2. Se espera que los compuestos
15 proporcionados en esta invención tengan su efecto en mGluR2 en virtud de su capacidad de disminuir la respuesta de dichos receptores al glutamato, atenuando la respuesta del receptor.

Tal como se usa en la presente memoria, se pretende que el término "tratamiento" haga referencia a todos los procesos, en los que puede haber ralentización, interrupción, detención o paralización de la progresión de una enfermedad o alivio de los síntomas, pero no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas.

- 20 Por tanto, la presente invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), o una de sus formas estereoisoméricas, o uno de sus N-óxidos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos, en particular, un compuesto de fórmula (I) o una de sus formas estereoisoméricas, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos para su uso como medicamento.

- 25 La invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), o una de sus formas estereoisoméricas, o uno de sus N-óxidos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos, en particular, un compuesto de fórmula (I) o una de sus formas estereoisoméricas, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos, o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento.

- 30 La invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), o una de sus formas estereoisoméricas, o uno de sus N-óxidos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos, en particular, un compuesto de fórmula (I) o una de sus formas estereoisoméricas, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos, o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento o prevención de, en particular el tratamiento de, una afección en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ve influido o facilitado por el efecto neuromodulador de los moduladores
35 alostéricos de mGluR2, en particular, moduladores alostéricos negativos del mismo.

- La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), o una de sus formas estereoisoméricas, o uno de sus N-óxidos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos, en particular, un compuesto de fórmula (I) o una de sus formas estereoisoméricas, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos, o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para la
40 preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de, en particular el tratamiento de, una afección en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ve influido o facilitado por el efecto neuromodulador de los moduladores alostéricos de mGluR2, en particular, moduladores alostéricos negativos del mismo.

- 45 La presente invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), o una de sus formas estereoisoméricas, o uno de sus N-óxidos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos, en particular, un compuesto de fórmula (I) o una de sus formas estereoisoméricas, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos, o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento, prevención, mejora, control o reducción del riesgo de diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con disfunción de glutamato en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo tratamiento o
50 prevención se ve influido o facilitado por el efecto neuromodulador de los moduladores alostéricos negativos de mGluR2.

- Además, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), o una de sus formas estereoisoméricas, o uno de sus N-óxidos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos, en particular, un compuesto de fórmula (I) o una de sus formas estereoisoméricas, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos, o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para la
55 fabricación de un medicamento para tratar, prevenir, mejorar, controlar o reducir el riesgo de diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con disfunción de glutamato en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ve influido o facilitado por el efecto neuromodulador de los moduladores

alostéricos negativos de mGluR2.

5 En particular, los trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con disfunción de glutamato incluyen una o más de las siguientes afecciones o enfermedades del sistema nervioso central: trastornos afectivos; delirio confusional, demencia, trastornos amnésicos y otros trastornos cognitivos; trastornos habitualmente diagnosticados por primera vez en la infancia, niñez o adolescencia; trastornos relacionados con sustancias; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; trastornos somatomorfos; y trastornos del sueño de hipersomnia.

En particular, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno psicótico seleccionado del grupo de esquizofrenia (en particular en pacientes estabilizados con antipsicóticos), trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve y trastorno psicótico inducido por sustancias.

10 En particular, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno relacionado con sustancias seleccionado del grupo de alcoholismo, abuso de bebidas alcohólicas, dependencia de anfetaminas, abuso de anfetaminas, cafeinomanía, abuso de cafeína, dependencia de cannabis, abuso de cannabis, cocaínanía, cocaínismo, dependencia de alucinógenos, abuso de alucinógenos, nicotinomanía, abuso de nicotina, dependencia de opiáceos, abuso de opiáceos, dependencia de fenciclidina y abuso de fenciclidina.

15 En particular, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno afectivo seleccionado del grupo de trastorno de depresión mayor, depresión, depresión insensible al tratamiento, trastorno distímico, trastorno ciclotímico y trastorno afectivo inducido por sustancias.

20 En particular, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno habitualmente diagnosticado por primera vez en la infancia, la niñez o la adolescencia, seleccionado de retraso mental, trastorno del aprendizaje, trastorno de las habilidades motoras, trastorno de comunicación, déficit de atención y trastornos conductuales negativos (tales como trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD)). Un trastorno adicional habitualmente diagnosticado por primera vez en la infancia, la niñez o la adolescencia es trastorno autista.

25 En particular, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno cognitivo seleccionado del grupo de demencia, en particular, demencia del tipo enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, demencia debida a enfermedad por VIH, demencia debida a traumatismo craneal, demencia debida a enfermedad de Parkinson, demencia debida a enfermedad de Huntington, demencia debida a enfermedad de Pick, demencia debida a enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y demencia persistente inducida por sustancias.

En particular, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno amnésico, tal como trastorno amnésico persistente inducido por sustancias.

30 Como ya se mencionó anteriormente en la presente memoria, el término "tratamiento" no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas, sino que también puede hacer referencia al tratamiento sintomático de cualquiera de los trastornos mencionados anteriormente. En particular, los síntomas que pueden tratarse incluyen, aunque sin limitación, deterioro de la memoria, en particular, en demencia o en trastorno de depresión mayor, deterioro cognitivo relacionado con la edad, deterioro cognitivo leve y síntomas depresivos.

35 De los trastornos mencionados anteriormente, el tratamiento de la demencia, el trastorno de depresión mayor, la depresión, la depresión insensible al tratamiento, el trastorno por déficit de atención/hiperactividad y la esquizofrenia, en particular, en pacientes estabilizados con antipsicóticos, son de particular importancia.

40 La cuarta edición del Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) de la American Psychiatric Association proporciona una herramienta de diagnóstico para la identificación de los trastornos descritos en la presente memoria. Los expertos en la materia reconocerán que existen nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos neurológicos y psiquiátricos descritos en la presente memoria, y que estos evolucionan con los progresos médicos y científicos.

45 Un experto en la materia estará familiarizado con nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para las enfermedades o afecciones mencionadas en la presente memoria. Por ejemplo, la "American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, quinta edición. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013" (DSM-5™) utiliza términos tales como trastornos depresivos, en particular, trastorno de depresión mayor, trastorno depresivo persistentes (distimia), trastorno depresivo inducido por medicación y sustancias; trastornos neurocognitivos (NCD) (tanto graves como leves), en particular, trastornos neurocognitivos debidos a enfermedad de Alzheimer, NCD vascular (tal como NCD vascular presente con infartos múltiples), NCD debido a infección por VIH, NCD debido a lesión cerebral traumática (TBI), NCD debido a enfermedad de Parkinson, NCD debido a enfermedad de Huntington, NCD frontotemporal, NCD debido a enfermedad por priones y NCD inducido por sustancias/medicación; trastornos del neurodesarrollo, en particular, discapacidad intelectual, trastorno de aprendizaje específico, trastorno motor de neurodesarrollo, trastorno de comunicación y trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD); trastornos relacionados con sustancias y trastornos aditivos, en particular, trastorno por consumo de alcohol, trastorno por consumo de anfetaminas, trastorno por consumo de cannabis, trastorno por consumo de cocaína, trastorno por consumo de otros alucinógenos, trastorno por consumo de tabaco, trastorno por consumo de opiáceos y trastorno por uso de fenciclidina; espectro de esquizofrenia y otros trastornos

5 psicóticos, en particular, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico inducido por sustancias/medicación; trastorno de síntomas somáticos; trastorno de hipersomnolencia; y trastorno ciclotímico (que según DSM-5™ pertenece a la categoría de trastorno bipolar y trastornos relacionados). Dichos términos pueden usarse por los expertos en la materia como nomenclatura alternativa para algunas de las enfermedades o afecciones mencionadas en la presente memoria. Un trastorno del neurodesarrollo adicional incluye trastorno del espectro autista (ASD), que abarca, de acuerdo con DSM-5™, trastorno conocidos previamente por las expresiones autismo infantil temprano, autismo en la niñez, autismo de Kanner, autismo de alta actividad, autismo atípico, trastorno generalizado del desarrollo no especificado de otro modo, trastorno desintegrativo de la infancia y trastorno de Asperger. En particular, el trastorno es autismo. Los determinantes asociados con ASD incluyen aquellos donde el individuo tiene un trastorno genético, tal como en síndrome de Rett o síndrome del X frágil.

15 Por lo tanto, la invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), o una de sus formas estereoisoméricas, o uno de sus N-óxidos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos, en particular, un compuesto de fórmula (I) o una de sus formas estereoisoméricas, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos, para su uso en el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente memoria.

20 La invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), o una de sus formas estereoisoméricas, o uno de sus N-óxidos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos, en particular, un compuesto de fórmula (I) o una de sus formas estereoisoméricas, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos, para su uso en el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente memoria.

25 La invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), o una de sus formas estereoisoméricas, o uno de sus N-óxidos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos, en particular, un compuesto de fórmula (I) o una de sus formas estereoisoméricas, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos, para el tratamiento o prevención, en particular tratamiento, de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente memoria.

30 La invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), o una de sus formas estereoisoméricas, o uno de sus N-óxidos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos, en particular, un compuesto de fórmula (I) o una de sus formas estereoisoméricas, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una cualquiera de las afecciones patológicas mencionadas anteriormente en la presente memoria.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a mamíferos, preferiblemente seres humanos, para el tratamiento o prevención de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente memoria.

35 En vista de la utilidad de los compuestos de fórmula (I), se divulga un método de tratamiento de animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que padecen una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente memoria, y un método de prevención, en animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente memoria.

40 Dichos métodos comprenden la administración, es decir, la administración sistémica o tópica, preferiblemente la administración oral, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), una de sus formas estereoisoméricas, o uno de sus N-óxidos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos, en particular, un compuesto de fórmula (I) o una de sus formas estereoisoméricas, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos, a animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos.

45 Por lo tanto, la invención también se refiere a un método para la prevención y/o tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente memoria, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención a un sujeto que lo necesita.

50 Un experto en la materia reconocerá que una cantidad terapéuticamente eficaz de los NAM de la presente invención es la cantidad suficiente para modular la actividad del mGluR2 y que esta cantidad varía, entre otras cosas, dependiendo del tipo de enfermedad, la concentración del compuesto en la formulación terapéutica y el estado del paciente. Generalmente, una cantidad de NAM a administrar como agente terapéutico para tratar enfermedades en que la modulación del mGluR2 es beneficiosa, tales como los trastornos descritos en la presente memoria, se determinará caso a caso por el médico encargado.

55 Generalmente, una dosis adecuada es una que produce una concentración del NAM en el sitio de tratamiento en el intervalo de 0,5 nM a 200 μM, y más habitualmente de 5 nM a 50 μM. Para obtener estas concentraciones de tratamiento, a un paciente que necesite tratamiento probablemente se le administrará una cantidad diaria terapéuticamente eficaz de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, más

preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 2,5 mg/kg de peso corporal, incluso más preferiblemente de aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal. La cantidad de un compuesto de acuerdo con la presente invención, también mencionado en esta ocasión como principio activo, que se requiere para conseguir un efecto terapéutico variará, por supuesto, en una base caso a caso, con el compuesto particular, la vía de administración, la edad y estado del destinatario y el trastorno o enfermedad particular que se está tratando. Un método de tratamiento también puede incluir la administración del principio activo en un régimen de entre una y cuatro ingestas al día. En estos métodos de tratamiento, los compuestos de acuerdo con la invención se formulan preferiblemente antes de su introducción. Como se describe en la presente memoria a continuación, las formulaciones farmacéuticas adecuadas se preparan mediante procedimientos conocidos usando ingredientes bien conocidos y fácilmente disponibles.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en combinación con uno o más fármacos diferentes en el tratamiento, prevención, control, mejora o reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para las que los compuestos de fórmula (I) o los otros fármacos pueden tener utilidad, donde la combinación de los fármacos juntos es más segura o más eficaz que cualquiera de los fármacos en solitario. Los ejemplos de dichas combinaciones incluyen los compuestos de la invención en combinación con antipsicótico(s), antagonistas del receptor de NMDA (por ejemplo, memantina), antagonistas de NR2B, inhibidores de acetilcolinesterasa (por ejemplo, donepezilo, galantamina, fisostigmina y rivastigmina) y/o inhibidores de la recaptación de neurotransmisores antidepressivos. Las combinaciones particulares incluyen los compuestos de la invención en combinación con antipsicóticos, o los compuestos de la invención en combinación con memantina y/o antagonistas de NR2B.

Composiciones farmacéuticas

La presente invención también proporciona composiciones para su uso en la prevención o tratamiento de enfermedades en las que la modulación del receptor mGluR2 es beneficiosa, tales como los trastornos descritos en la presente memoria. Aunque es posible que el principio activo se administre en solitario, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica. Por consiguiente, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención, en particular un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), un N-óxido, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus solvatos o una de sus formas estereoquímicamente isoméricas, más en particular, un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno de sus solvatos o una de sus formas estereoquímicamente isoméricas. El vehículo o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no perjudicial para los destinatarios del mismo.

Los compuestos de acuerdo con la invención, en particular los compuestos de acuerdo con la fórmula (I), sus N-óxidos, sus sales farmacéuticamente aceptables, los solvatos y sus formas estereoquímicamente isoméricas, más en particular los compuestos de acuerdo con la fórmula (I), sus sales farmacéuticamente aceptables, los solvatos y sus formas estereoquímicamente isoméricas, o cualquier subgrupo o combinación de los mismos pueden formularse en diversas formas farmacéuticas con fines de administración. Como composiciones apropiadas pueden citarse todas las composiciones habitualmente empleadas para administrar fármacos de forma sistémica.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden prepararse mediante cualquier método conocido en la técnica de farmacia, por ejemplo, usando métodos tales como los descritos en Gennaro *et al.* Remington's Pharmaceutical Sciences (18.^a ed., Mack Publishing Company, 1990, véase especialmente la Parte 8: Preparaciones farmacéuticas y su fabricación). Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma salina, como principio activo se combina en mezcla íntima con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, que es un vehículo o diluyente que puede adoptar una gran diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para su administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en forma monodosis adecuada, en particular, para administración oral, tópica, rectal o percutánea, mediante inyección parenteral o por inhalación. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como, por ejemplo, suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y disoluciones; o vehículos sólidos tales como, por ejemplo, almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a la facilidad de administración, se prefiere la administración oral, y los comprimidos y cápsulas representan las formas monodosis orales más ventajosas, en cuyo caso obviamente se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo habitualmente comprenderá agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, tensioactivos, para ayudar a la solubilidad. Pueden prepararse disoluciones inyectables, por ejemplo, en que el vehículo comprende disolución salina, disolución de glucosa o una mezcla de disolución salina y disolución de glucosa. También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. También se incluyen preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos

adecuados de cualquier naturaleza en proporciones mínimas, que son aditivos que no introducen un efecto perjudicial significativo en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser de ayuda para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de diversas maneras, por ejemplo, como un parche transdérmico, como un ungüento, como una pomada.

- 5 Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma monodosis para facilitar la administración y la uniformidad de dosificación. La forma monodosis, tal como se usa en la presente memoria, se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de dichas formas monodosis son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, sobrecitos de polvos, obleas, supositorios, disoluciones o suspensiones inyectables y similares, cucharaditas, cucharadas y múltiples segregados de los mismos.

Como los compuestos de acuerdo con la invención son compuestos administrables por vía oral, las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos para administración oral son especialmente ventajosas.

- 15 Para potenciar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de fórmula (I) en composiciones farmacéuticas, puede ser ventajoso emplear α -, β - o γ -ciclodextrinas o sus derivados, en particular ciclodextrinas sustituidas con hidroxialquilo, por ejemplo, 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina o sulfobutil- β -ciclodextrina. Los codisolventes tales como alcoholes también pueden mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de acuerdo con la invención en composiciones farmacéuticas.

- 20 La dosificación exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto de fórmula (I) particular usado, la afección particular que se está tratando, la gravedad de la afección que se está tratando, la edad, peso, género, grado del trastorno y estado físico general del paciente particular, así como otra medicación que pueda estar tomando el individuo, como es bien sabido para los expertos en la materia. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz puede reducirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención.

- 25 Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá de un 0,05 a un 99 % en peso, preferiblemente de un 0,1 a un 70 % en peso, más preferiblemente de un 0,1 a un 50 % en peso del principio activo, y de un 1 a un 99,95 % en peso, preferiblemente de un 30 a un 99,9 % en peso, más preferiblemente de un 50 a un 99,9 % en peso de un vehículo farmacéuticamente aceptable, estando basados todos los porcentajes en el peso total de la composición.

- 30 La cantidad de un compuesto de fórmula (I) que puede combinarse con un material de vehículo para producir una forma monodosis variará dependiendo de la enfermedad tratada, la especie del mamífero y el modo particular de administración. Sin embargo, como directriz general, las dosis unitarias adecuadas para los compuestos de la presente invención pueden contener, por ejemplo, preferiblemente de 0,1 mg a aproximadamente 1000 mg del compuesto activo. Una dosis unitaria preferida es de 1 mg a aproximadamente 500 mg. Una dosis unitaria más preferida es de 1 mg a aproximadamente 300 mg. Una dosis unitaria incluso más preferida es de 1 mg a aproximadamente 100 mg. Dichas dosis unitarias pueden administrarse más de una vez al día, por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o 6 veces al día, pero preferiblemente 1 o 2 veces al día, de modo que la dosificación total para un adulto de 70 kg está en el intervalo de 0,001 a aproximadamente 15 mg por kg de peso del sujeto por administración. Una dosificación preferida es de 0,01 a aproximadamente 1,5 mg por kg de peso del sujeto por administración, y dicho tratamiento puede prolongarse varias semanas o meses y, en algunos casos, años. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis eficaz para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado; la edad, peso corporal, salud general, género y dieta del individuo que se está tratando; el tiempo y vía de administración; la tasa de excreción; otros fármacos que se hayan administrado previamente; y la gravedad de la enfermedad particular que está experimentando tratamiento, como es bien comprendido para los expertos en la materia.

- 35 Una dosificación típica puede ser de 1 mg a aproximadamente 100 mg de comprimidos o de 1 mg a aproximadamente 300 mg tomados una vez al día o, a múltiples veces al día, o una cápsula o comprimido de liberación temporizada tomado una vez al día y que contiene un contenido proporcionalmente mayor de principio activo. El efecto de liberación temporizada puede obtenerse mediante materiales de cápsula que se disuelven a diferentes valores de pH, mediante cápsulas que se liberan lentamente por presión osmótica, o por cualquier otro medio de liberación controlada.

- 40 Puede ser necesario usar dosificaciones fuera de estos intervalos en algunos casos, como será evidente para los expertos en la materia. Además, se aprecia que el facultativo o médico encargado conocerá el modo y el momento de empezar, interrumpir, ajustar o terminar el tratamiento en relación con la respuesta del paciente individual.

- 45 Como ya se mencionó, la invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende los compuestos de acuerdo con la invención y uno o más fármacos diferentes para su uso como medicamento o para su uso en el tratamiento, prevención, control, mejora o reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para las que

los compuestos de fórmula (I) o los otros fármacos pueden tener utilidad. También se contempla el uso de dicha composición para la fabricación de un medicamento, así como el uso de dicha composición para la fabricación de un medicamento en el tratamiento, prevención, control, mejora o reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para las que los compuestos de fórmula (I) o los otros fármacos pueden tener utilidad. La presente invención también se refiere a una combinación de un compuesto de acuerdo con la presente invención y un fármaco adicional seleccionado del grupo de antipsicóticos; antagonistas del receptor de NMDA (por ejemplo, memantina); antagonistas de NR2B; inhibidores de acetilcolinesterasa (por ejemplo, donepezilo, galantamina, fisostigmina y rivastigmina) y/o inhibidores de la recaptación de neurotransmisores antidepressivos. En particular, la presente invención también se refiere a una combinación de un compuesto de acuerdo con la presente invención y uno o más antipsicóticos, o a una combinación de un compuesto de acuerdo con la presente invención y memantina y/o un antagonista de NR2B. La presente invención también se refiere a dicha combinación para su uso como medicina. La presente invención también se refiere a un producto que comprende (a) un compuesto de acuerdo con la presente invención, uno de sus N-óxidos, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos, en particular, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos, y (b) un componente adicional seleccionado de antipsicóticos, antagonistas del receptor de NMDA (por ejemplo, memantina), antagonistas de NR2B, inhibidores de acetilcolinesterasa y/o uno o más inhibidores de la recaptación de neurotransmisores antidepressivos, como una preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o prevención de una afección en un mamífero, incluyendo un ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ve influido o facilitado por el efecto neuromodulador de los moduladores alostéricos de mGluR2, en particular, los moduladores alostéricos de mGluR2 negativos. Más en particular, el componente adicional (b) se selecciona de uno o más antipsicóticos o memantina y/o un antagonista de NR2B. Los diferentes fármacos de dicha combinación o producto pueden combinarse en una única preparación junto con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, o puede estar presente cada uno en una preparación diferente junto con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar, pero no limitar, el alcance de la presente invención.

Química

Se ilustran varios métodos para preparar los compuestos de esta invención en los siguientes ejemplos. Salvo que se indique otra cosa, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional.

A partir de ahora en la presente memoria, "Cl" significa ionización química; "conc." significa concentrado; "CSH" significa híbrido superficial cargado; "DAD" significa detector de serie de diodos; "THF" significa tetrahidrofurano; "Et₃N" significa trietilamina; "DMF" significa *N,N*-dimetilformamida; "EtOAc" significa acetato de etilo; "DCM" significa diclorometano; "DIPE" significa éter diisopropílico; "DMSO" significa dimetilsulfóxido; "l" significa litro; "EMBR" significa espectrometría/espectro de masas de baja resolución; "HPLC" significa cromatografía de líquidos de alto rendimiento; "EMAR" significa espectrometría/espectro de masas de alta resolución; "ml" significa mililitro; "EtOH" significa etanol; "Et₂O" significa éter dietílico; "MeOH" significa metanol; "EN" significa electronebulización; "equiv." significa equivalente(s); "RP" significa fase inversa (Reverse Phase); "ta" o "TA" significa temperatura ambiente; "P.f." significa punto de fusión; "min" significa minutos; "MSD" significa detector selectivo de masas (Mass Selective Detector); "h" significa hora(s); "s" significa segundo(s); "NCS" significa *N*-clorosuccinimida; "NaOAc" significa acetato de sodio; "RMN" significa resonancia magnética nuclear; "PdCl₂(PPh₃)₂" significa cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II); "Pd(PPh₃)₄" significa tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0); "cuant." significa cuantitativo; "QTOF" significa cuadrupolo-tiempo de vuelo (Quadrupole-Time of Flight); "sat." significa saturado; "CFS" significa cromatografía de fluidos supercríticos; "sol." significa disolución; "SQD" significa detector de cuádruplo individual (Single Quadrupole Detector); "terc-BuOH" significa *terc*-butanol; "CCF" significa cromatografía de capa fina; "TMS" significa tetrametilsilano; "UPLC" significa cromatografía de líquidos de ultrarrendimiento.

Se realizaron reacciones asistidas por microondas en un reactor de un solo modo: reactor de microondas Initiator™ Sixty EXP (Biotage AB), o en un reactor de múltiples modos: MicroSYNTH Labstation (Milestone, Inc.).

Las reacciones de ozonólisis se realizaron usando un generador de ozono (Ozogas) que suministra una corriente de O₃/O₂ hasta 5 g de O₃/h.

La cromatografía en capa fina (CCF) se realizó sobre placas de gel de sílice 60 F254 (Merck) usando disolventes de calidad de reactivo. La cromatografía en columna abierta se realizó sobre gel de sílice, tamaño de partícula 60 Å, malla = 230-400 (Merck) usando técnicas convencionales.

La cromatografía en columna ultrarrápida automatizada se realizó usando cartuchos preparados para conectarlos, sobre gel de sílice irregular, tamaño de partícula 15-40 μm (columnas ultrarrápidas desechables en fase normal) en diferentes sistemas ultrarrápidos: sistemas SPOT o LAFLASH de Armen Instrument, o sistemas PuriFlash® 430evo de Interchim, o sistemas 971-FP de Agilent, o sistemas Isolera 1SV de Biotage.

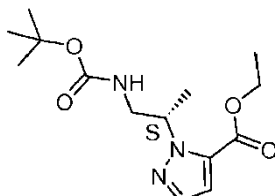
Resonancia magnética nuclear (RMN): para varios compuestos, los espectros de RMN de ¹H se registraron en un espectrómetro Bruker Avance III, en uno Bruker DPX-400 o en uno Bruker AV-500 con secuencias de impulsos

convencionales, que funcionan a 400 MHz y 500 MHz, respectivamente. Los desplazamientos químicos (δ) se presentan en partes por millón (ppm) en todo el campo, a partir de tetrametilsilano (TMS), que se usó como patrón interno.

Síntesis de compuestos intermedios

5 Intermedio 1 (I-1)

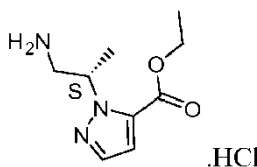
2-[(1*S*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-metil-etil]pirazol-3-carboxilato de etilo (I-1)



10 Se añadió azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (765 g, 3,32 mol) a una disolución agitada de 1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (310 g, 2,21 mol), *N*-[(2*R*)-2-hidroxiopropil]-carbamato de *terc*-butilo (582 g, 3,32 mol) y trifetilfosfina (870 g, 3,32 mol) en THF (4 l) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a ta durante 24 h. El disolvente se evaporó al vacío para producir intermedio I-1 (2000 g, 30 % de pureza, 91 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Intermedio 2 (I-2)

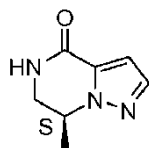
Sal hidroclicuro de 2-[(1*S*)-2-amino-1-metil-etil]pirazol-3-carboxilato de etilo (I-2)



15 El intermedio I-1 (2000 g, 2,02 mol) se disolvió en disolución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (5 l). La mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h. El disolvente se evaporó al vacío para producir compuesto intermedio I-2 (1500 g, 23 % de pureza, 87 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Intermedio 3 (I-3)

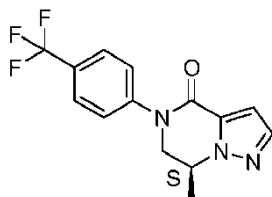
20 (7*S*)-7-Metil-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-ona (I-3)



25 El intermedio I-2 como sal HCl (1500 g, 1,48 mol) se disolvió en una sol. sat. de NaHCO₃ (4 l). La mezcla se agitó a ta durante 24 h. La mezcla se filtró y el filtrado se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se separaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y los disolventes se evaporaron al vacío. Después, el residuo se cristalizó en DCM para producir compuesto intermedio I-3 (92 g, 76 % de pureza, 96 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Intermedio 4 (I-4)

(7*S*)-7-Metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-ona (I-4)

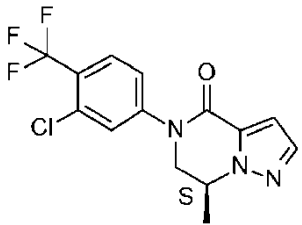
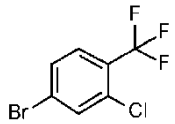
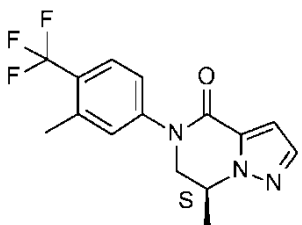
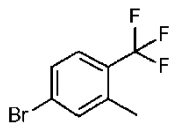


30 Una mezcla de intermedio I-3 (5 g, 33,01 mmol), yoduro de cobre (I) (3,78 g, 19,85 mmol) y K₂CO₃ (9,14 g, 66,15 mmol) en tolueno (150 ml) se purgó con nitrógeno durante unos pocos min. Después se añadieron 4-

5 bromobenzotrifluoruro (9,3 ml, 66,1 mmol) y *N,N*-dimetiletilendiamina (2,1 ml, 19,8 mmol). La mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a ta durante 10 min y después se agitó a 100 °C durante 16 h. Después se añadió DMF (20 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 8 h. Después se añadieron agua, una sol. conc. de amoniaco y DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc en DCM 0/100 a 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporó al vacío para producir compuesto intermedio I-4 en forma de un aceite amarillo pálido (9,6 g, 98 %).

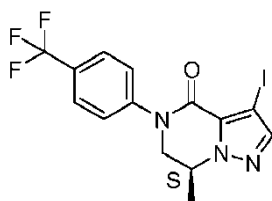
Intermedios I-5 a I-6

10 Los siguientes intermedios se sintetizaron siguiendo un procedimiento sintético análogo al presentado para el intermedio 4.

Estructura	Número de intermedio	Materiales de partida
	I-5	I-3
		
	I-6	I-3
		

Intermedio 7 (I-7)

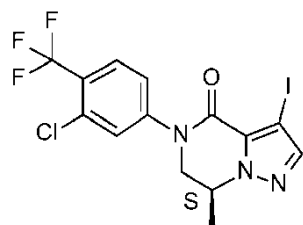
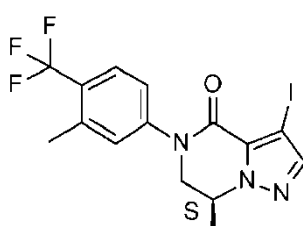
(7*S*)-3-Yodo-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]-pirazin-4-ona (I-7)



15 Se añadió yodo (11,55 g, 45,5 mmol) a una solución de intermedio I-4 (19,2 g, 65,0 mmol) y nitrato de amonio y cerio (IV) (24,95 g, 45,5 mmol) en acetonitrilo (350 ml). La mezcla se agitó a 70 °C durante 1 h. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con una sol. sat. de Na₂S₂O₃ y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se precipitó con DIPE y después se purificó por cromatografía en columna abierta corta (sílice; DCM), después por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; DCM en heptano 50/50 a 100/0). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío para producir compuesto intermedio I-7 en forma de un sólido (24,8 g, 90 %).

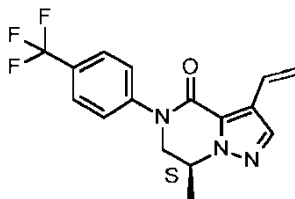
Intermedios I-8 a I-9

25 Los siguientes intermedios se sintetizaron siguiendo un procedimiento sintético análogo al presentado para el intermedio 7.

Estructura	Número de intermedio	Material de partida
	I-8	I-5
	I-9	I-6

Intermedio 10 (I-10)

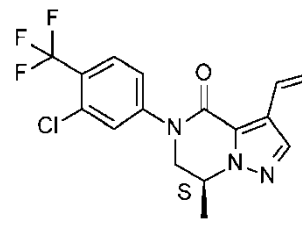
(7S)-7-Metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-3-vinil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]-pirazin-4-ona (I-10)

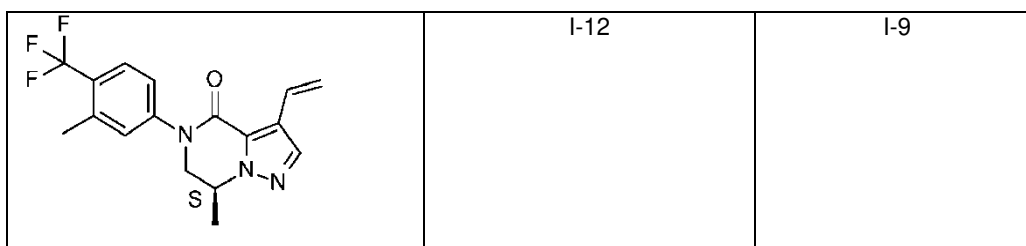


- 5 Se añadió Pd(PPh₃)₄ (384 mg, 0,33 mmol) a una suspensión agitada de compuesto intermedio I-7 (2 g, 4,75 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (1,01 ml, 5,94 mmol) en 1,4-dioxano desgasificado (24 ml) y una sol. sat. de Na₂CO₃ (13 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 150 °C durante 20 min en radiación de microondas. Después, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc en DCM 0/100 a 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío para producir compuesto intermedio I-10 en forma de un aceite amarillo (1,5 g, 98 %) que solidificó después de un periodo de reposo.

Intermedios I-11 a I-12

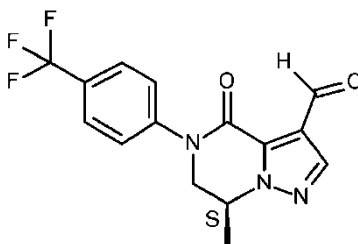
- 15 Los siguientes intermedios se sintetizaron siguiendo un procedimiento sintético análogo al presentado para el intermedio 10.

Estructura	Número de intermedio	Material de partida
	I-11	I-8



Intermedio 13 (I-13)

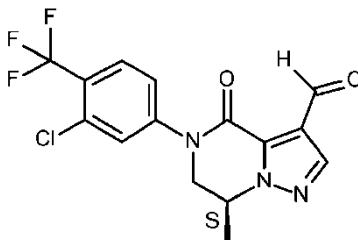
(7S)-7-Metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbaldehído (I-13)



- 5 Se añadió peryodato de sodio (3 g, 14,01 mmol) a una solución agitada de compuesto intermedio I-10 (1,5 g, 4,67 mmol) y una sol. al 2,5 % de tetróxido de osmio en *tert*-BuOH (2,4 ml, 0,18 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (35 ml) y agua (7,5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante 2 h. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con una sol. sat. de Na₂S₂O₃. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc en DCM 0/100 a 100/0). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío para producir compuesto intermedio I-13 en forma de un aceite incoloro (1,3 g, 86 %).

Intermedio 14 (I-14)

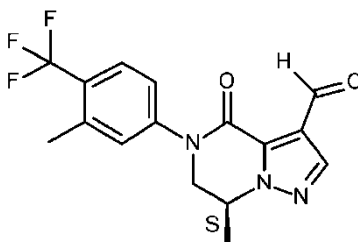
(7S)-5-[3-Cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbaldehído (I-14)



- 15 El compuesto Intermedio I-14 se sintetizó siguiendo un procedimiento similar al descrito para el intermedio I-13. Partiendo de intermedio I-11 (0,7 g, 1,97 mmol), se obtuvo compuesto intermedio I-14 en forma de un aceite incoloro (0,66 g, 94 %).

Intermedio 15 (I-15)

(7S)-7-Metil-5-[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbaldehído (I-15)

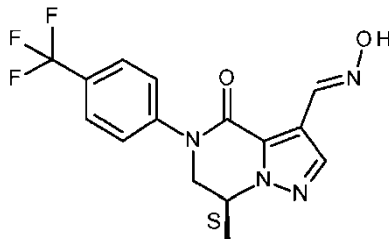


- 20 Se añadieron cantidades mínimas de Sudan Red III a una solución agitada de compuesto intermedio I-12 (2,09 g, 6,22 mmol) en una mezcla de acetona (197 ml) y agua (10 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y una mezcla de O₃/O₂ se burbujeó en la solución hasta que desapareció el color rojo (~20 min). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 5 min y después se secó (MgSO₄) y se filtró. El disolvente se evaporó al vacío para producir compuesto intermedio I-

15 en forma de un aceite amarillo pálido (2,2 g, cuant.) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Intermedio 16 (I-16)

(7*S*)-7-Metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-carbaldehído oxima (I-16)



- 5 Se añadió hidrocloreto de hidroxilamina (282 mg, 4,05 mmol) a una solución agitada de compuesto intermedio I-13 (1,3 g, 4,02 mmol) en MeOH (25 ml). La mezcla se agitó a ta durante 16 h. Después, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío para producir compuesto intermedio I-16 en forma de un aceite incoloro (1,2 g, 88 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

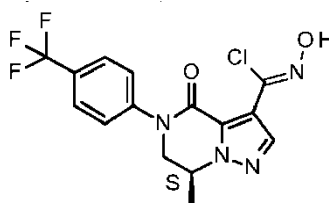
10 Intermedios I-17 a I-18

Los siguientes intermedios se sintetizaron siguiendo un procedimiento sintético análogo al presentado para el intermedio 16.

Estructura	Número de intermedio	Material de partida
	I-17	I-14
	I-18	I-15

Intermedio 19 (I-19)

- 15 Cloruro de (7*S*)-*N*-hidroxi-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo-[1,5-a]pirazin-3-carboximidol (I-19)

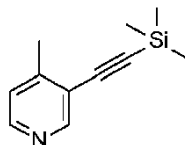


- 20 Se añadió NCS (103 mg, 0,77 mmol) a una solución agitada de intermedio I-16 (200 mg, 0,59 mmol) en THF (2 ml). La mezcla se agitó a ta durante 20 h. Después, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con Et₂O. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío para producir compuesto intermedio I-19 en forma de un aceite incoloro (150 mg, 68 %), que se usó en la siguiente etapa sin

purificación adicional.

Intermedio 20 (I-20)

Trimetil-[2-(4-metil-3-piridil)etinin]silano (I-20)



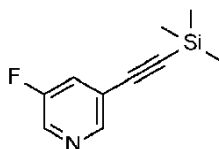
5

Se añadió $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (120 mg, 0,17 mmol) a una solución agitada de 3-bromo-4-metilpiridina (1 g, 5,81 mmol), trimetilsililacetileno (1,65 ml, 11,63 mmol), yoduro de cobre (I) (11 mg, 0,06 mmol) y Et_3N (2,42 ml, 17,44 mmol) en DMF desgasificada (60 ml). La mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 60 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc en DCM 0/100 a 30/70). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío para producir compuesto intermedio I-20 en forma de un aceite pardo (0,56 g, 51 %).

10

Intermedio 21 (I-21)

2-(5-Fluoro-3-piridil)etinitrimetilsilano (I-21)

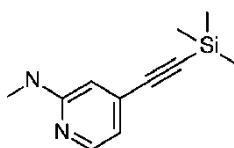


15

El compuesto intermedio I-21 se sintetizó siguiendo un procedimiento similar al descrito para el intermedio I-20. Partiendo de 3-bromo-5-fluoropiridina (1 g, 5,68 mmol), se obtuvo compuesto intermedio I-21 en forma de un aceite amarillo (400 mg, 36 %).

Intermedio 22 (I-22)

N-metil-4-(2-trimetilsililetinil)piridin-2-amina (I-22)



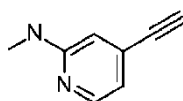
20

Se añadió yoduro de cobre (I) (3,737 mg; 0,0196 mmol) a una mezcla agitada y desgasificada de 4-bromo-N-metil-2-piridinamina (0,367 g; 1,962 mmol), trimetilsililacetileno (0,782 ml; 5,494 mmol), Et_3N (0,818 ml; 5,886 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (27,545 mg; 0,0392 mmol) y trifenilfosfina (10,293 mg; 0,0392 mmol) en DMF (2,037 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 90 °C durante 4 horas. Después, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; AcOEt en heptano 0/100 a 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para producir compuesto intermedio I-22 (0,36 g; 90 %) en forma de un aceite pardo claro que precipitó después de un periodo de reposo.

25

Intermedio 23 (I-23)

4-Etinil-N-metil-piridin-2-amina (I-23)



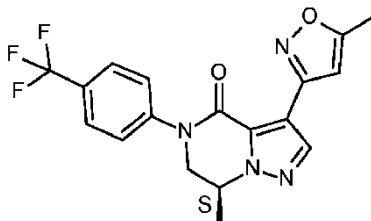
35

Se añadió K_2CO_3 (0,136 g; 0,981 mmol) a una solución agitada de compuesto intermedio I-22 (0,401 g; 1,962 mmol) en MeOH (7,949 ml) a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; acetato de etilo en DCM 0/100 a 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para producir compuesto intermedio I-23 (0,135 g; 52 %) en forma de un aceite pardo pálido.

Síntesis de compuestos finales

Ejemplo 1 (E-1)

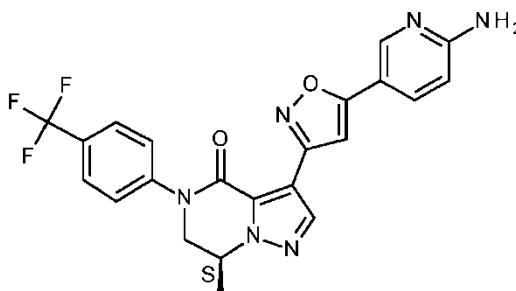
(7S)-7-Metil-3-(5-metilisoxazol-3-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (E-1, Co. No. 1)



- 5 Se añadió Et₃N (0,11 ml, 0,77 mmol) a una solución agitada de intermedio I-19 (150 mg, 0,40 mmol) y 2-bromopropeno (73 mg, 0,60 mmol) en THF (2 ml). La mezcla se agitó a ta durante 20 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc en DCM 0/100 a 30/70). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por
- 10 RP HPLC (RP C18 XBridge™ 30 x 100 mm 5 μm), fase móvil (gradiente de un 64 % de disolución al 0,1 % de NH₄CO₃H/NH₄OH pH 9 en agua, 56 % de CH₃CN a 64 % de disolución al 0,1 % de NH₄CO₃H/NH₄OH pH 9 en agua, 46 % de CH₃CN) para producir compuesto 1 (76 mg, 50 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,75 (d, J=6,5 Hz, 3 H) 2,42 (d, J=07 Hz, 3 H) 4,01 (dd, J=12,7, 7,2 Hz, 1 H) 4,28 (dd, J=12,7, 4,2 Hz, 1 H) 4,80 (quind, J=6,7, 4,3 Hz, 1 H) 6,87 (s, 1 H) 7,51 (d, J=8,3 Hz, 2 H) 7,73 (d, J=8,6 Hz, 2 H) 8,15 (s, 1 H).

15 Ejemplo 2 (E-2)

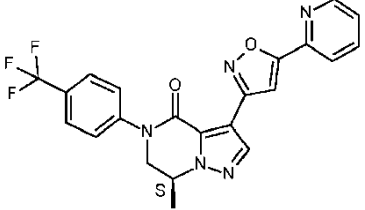
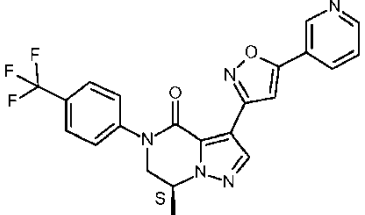
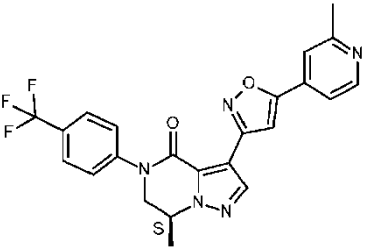
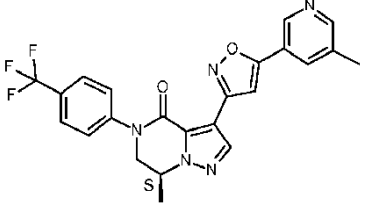
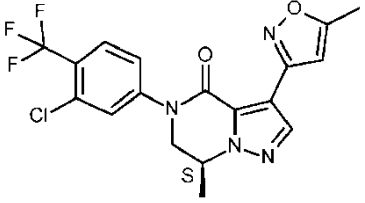
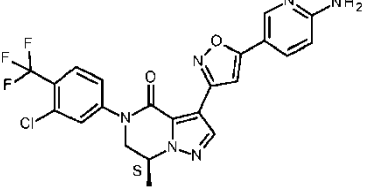
(7S)-3-[5-(6-Amino-3-piridil)isoxazol-3-il]-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (E-2, Co. n.º 2)

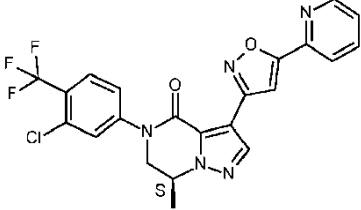
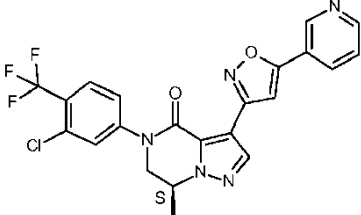
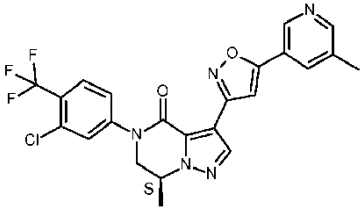
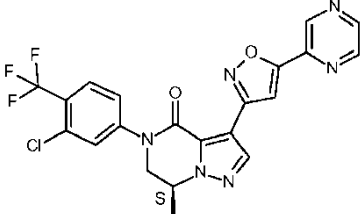
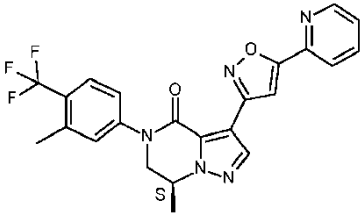
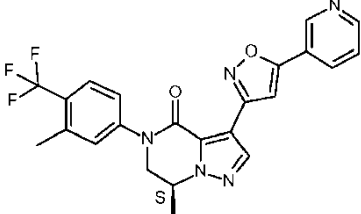


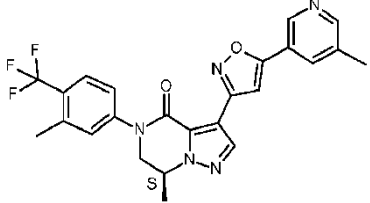
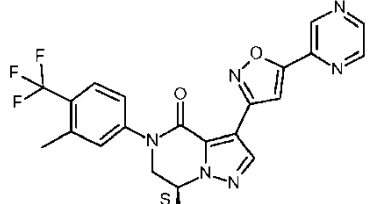
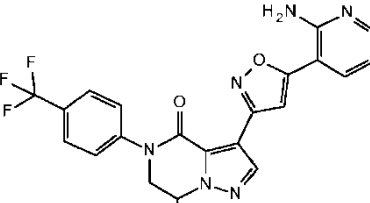
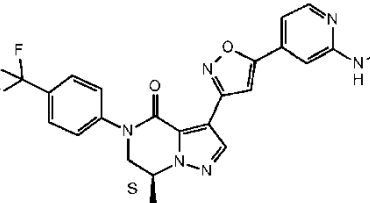
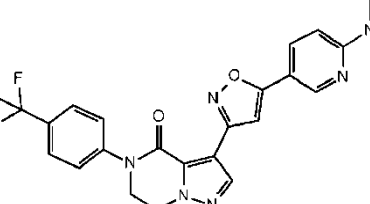
- 20 Se añadió NCS (67 mg, 0,50 mmol) a una solución agitada de intermedio I-16 (130 mg, 0,38 mmol) en THF (5 ml). La mezcla se agitó a ta durante 20 h. Después, se añadió 5-etinil-piridin-2-amina (68 mg, 0,58 mmol) seguida de Et₃N (0,11 ml, 0,77 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 20 h adicionales. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con Et₂O. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por RP HPLC (RP C18 XBridge™ 30 x 100 mm 5 μm), fase móvil (gradiente de un 67 % de disolución al 0,1 % de NH₄CO₃H/NH₄OH pH 9 en agua, 33 % de CH₃CN a un 50 % de disolución al 0,1 %
- 25 de NH₄CO₃H/NH₄OH pH 9 en agua, 50 % de CH₃CN) para producir compuesto 2 (85 mg, 49 %). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,76 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 4,01 (dd, J=12,7, 7,2 Hz, 1 H) 4,30 (dd, J=12,7, 4,3 Hz, 1 H) 4,71 (s a, 2 H) 4,78 - 4,85 (m, 1 H) 6,53 (d, J=8,7 Hz, 1 H) 7,31 (s, 1 H) 7,53 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,74 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,83 (dd, J=8,5, 2,5 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,54 (d, J=2,0 Hz, 1 H).

- 30 Los siguientes compuestos finales se sintetizaron siguiendo un procedimiento sintético análogo al presentado para el compuesto 2 (E-2).

Estructura	Número de compuesto	Materiales de partida
	Co. n.º 3	I-16
		Etinilbenceno

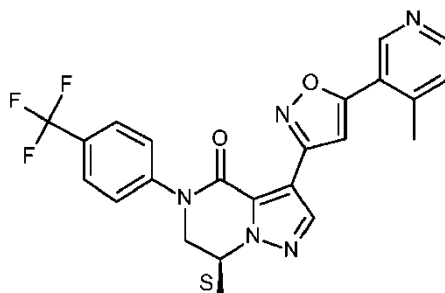
Estructura	Número de compuesto	Materiales de partida
	Co. n.º 4	I-16 2-Etilpiridina
	Co. n.º 5	I-16 3-Etilpiridina
	Co. n.º 6	I-16 4-Etilil-2-metilpiridina
	Co. n.º 7	I-16 3-Etilil-5-metilpiridina
	Co. n.º 8	I-17 2-Bromopropeno
	Co. n.º 9	I-17 5-Etililpiridin-2-amina

Estructura	Número de compuesto	Materiales de partida
	Co. n.º 10	I-17
		2-Etínipiridina
	Co. n.º 11	I-17
		3-Etínipiridina
	Co. n.º 12	I-17
		3-Etínil-5-metilpiridina
	Co. n.º 13	I-17
		2-Etínipirazina
	Co. n.º 14	I-18
		2-Etínipiridina
	Co. n.º 15	I-18
		3-Etínipiridina

Estructura	Número de compuesto	Materiales de partida
	Co. n.º 16	I-18
		3-Etínil-5-metilpiridina
	Co. n.º 17	I-18
		2-Etínilpirazina
	Co. n.º 24	I-16
		3-Etínil-2-piridinamina
	Co. n.º 25	I-16
		I-23
	Co. n.º 26	I-16
		5-Etínil-N-metil-2-piridinamina

Ejemplo 3 (E-3)

(7S)-7-Metil-3-[5-(4-metil-3-piridil)isoxazol-3-il]-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (E-3, Co. n.º 18)

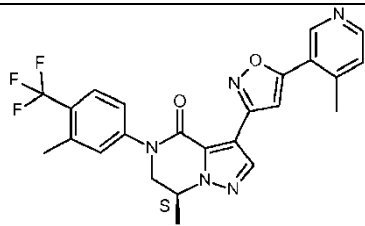
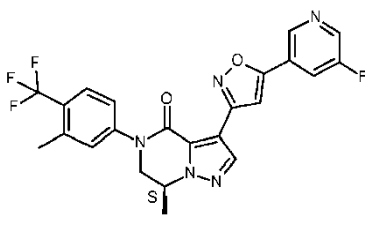


5 Se añadió NCS (77 mg, 0,58 mmol) a una solución agitada de intermedio I-16 (150 mg, 0,44 mmol) en THF (2 ml). La mezcla se agitó a ta durante 16 h. En paralelo, se añadió K₂CO₃ (10 mg, 0,07 mmol) a una solución agitada de intermedio I-20 (128 mg, 0,68 mmol) en MeOH (1,3 ml) y después de agitar a ta durante 4 h, la reacción previa de intermedio I-16 se añadió en una porción seguida de Et₃N (0,12 ml, 0,89 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 16 h adicionales. La mezcla se diluyó con una sol. al 10 % de Na₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice; EtOAc en DCM 0/100 a 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío para producir compuesto 18 (105 mg, 52 %). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,77 (d, J=6,4 Hz, 3 H) 2,65 (s, 3 H) 4,03 (dd, J=12,7, 7,2 Hz, 1 H) 4,31 (dd, J=12,7, 4,3 Hz, 1 H) 4,83 (quind, J=6,6, 4,3 Hz, 1 H) 7,40 (d, J=4,3 Hz, 1 H) 7,53 (d, J=8,4 Hz, 2 H) 7,57 (s, 1 H) 7,74 (d, J=8,4 Hz, 2 H) 8,24 (s, 1 H) 8,53 (d, J=5,5 Hz, 1 H) 8,93 (s a, 1 H).

10

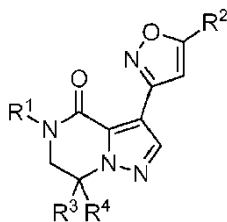
Los siguientes compuestos finales se sintetizaron siguiendo un procedimiento sintético análogo al presentado para el compuesto 18 (E-3).

Estructura	Número de compuesto	Materiales de partida
	Co. n.º 19	I-16
		I-21
	Co. n.º 20	I-17
		I-20
	Co. n.º 21	I-17
		I-21
	Co. n.º 22	I-18
		I-20

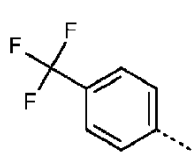
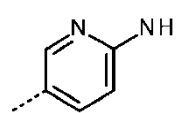
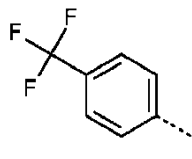
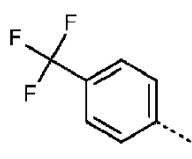
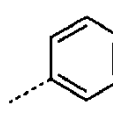
Estructura	Número de compuesto	Materiales de partida
		
	Co. n.º 23	I-18 I-21

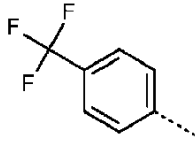
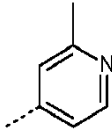
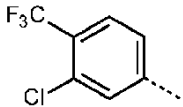
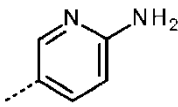
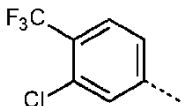
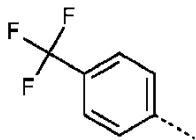
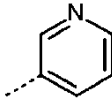
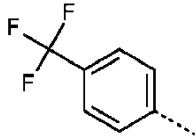
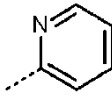
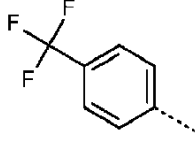
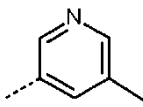
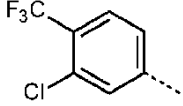
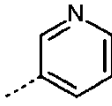
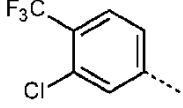
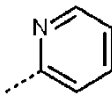
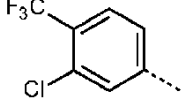
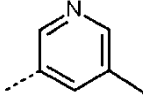
La tabla 1 a continuación enumera compuestos de fórmula (I) adicionales.

Tabla 1. Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo los métodos ejemplificados en la parte experimental (Ej. n.º). Los compuestos ejemplificados y descritos en la parte experimental están marcados con un asterisco*.

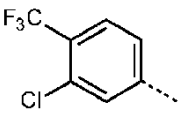
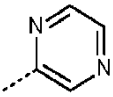
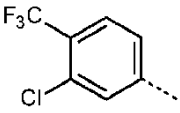
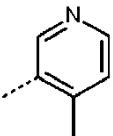
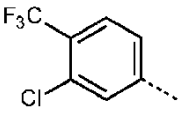
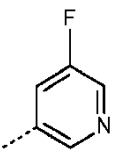
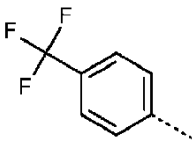
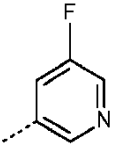
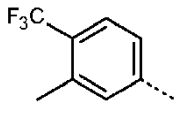
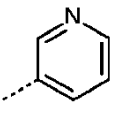
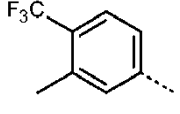
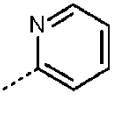
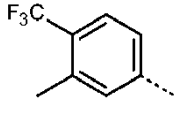
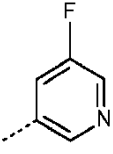
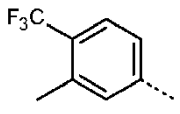
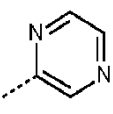
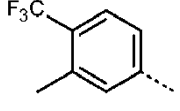
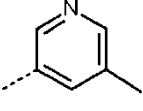


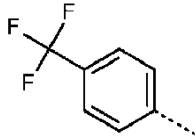
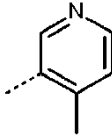
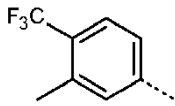
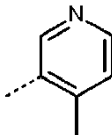
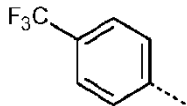
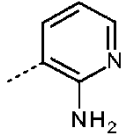
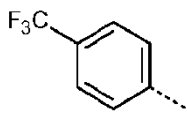
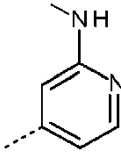
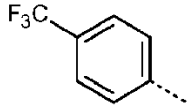
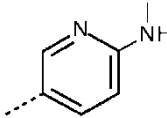
5

Co. n.º	Ej. n.º	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴
2	E2*			>CH(CH ₃) (S)
1	E1*		--CH ₃	>CH(CH ₃) (S)
3	E2			>CH(CH ₃) (S)

Co. n. ^o	Ej. n. ^o	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴
6	E2			>CH(CH ₃) (S)
9	E2			>CH(CH ₃) (S)
8	E2		--CH ₃	>CH(CH ₃) (S)
5	E2			>CH(CH ₃) (S)
4	E2			>CH(CH ₃) (S)
7	E2			>CH(CH ₃) (S)
11	E2			>CH(CH ₃) (S)
10	E2			>CH(CH ₃) (S)
12	E2			>CH(CH ₃) (S)

ES 2 702 194 T3

Co. n. ^o	Ej. n. ^o	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴
13	E2			>CH(CH ₃) (S)
20	E3			>CH(CH ₃) (S)
21	E3			>CH(CH ₃) (S)
19	E3			>CH(CH ₃) (S)
15	E2			>CH(CH ₃) (S)
14	E2			>CH(CH ₃) (S)
23	E3			>CH(CH ₃) (S)
17	E2			>CH(CH ₃) (S)
16	E2			>CH(CH ₃) (S)

Co. n.º	Ej. n.º	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴
18	E3*			>CH(CH ₃) (S)
22	E3			>CH(CH ₃) (S)
24	E2			>CH(CH ₃) (S)
25	E2			>CH(CH ₃) (S)
26	E2			>CH(CH ₃) (S)

Parte analítica

Puntos de fusión

- 5 Los valores son valores máximos y se obtienen con imprecisiones experimentales que están habitualmente asociadas con este método analítico.

Para varios compuestos, los puntos de fusión (p.f.) se determinaron con un aparato DSC823e (Mettler-Toledo). Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 10 °C/minuto. La temperatura máxima fue 300 °C. Se registraron los valores máximos.

CLEM

10 Procedimiento general

La medición de cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC) se realizó usando una bomba de CL, una serie de diodos (DAD) o un detector de UV y una columna como se especifica en los métodos respectivos. Si fuera necesario, se incluyeron detectores adicionales (véase la tabla de los métodos a continuación).

- 15 El flujo de la columna se llevó al espectrómetro de masas (EM) que estaba configurado con una fuente de iones a presión atmosférica. Pertenece al conocimiento de los expertos en la materia establecer los parámetros de sintonizado (por ejemplo, intervalo de barrido, tiempo de permanencia, etc.) para obtener iones que permitan la identificación de la masa molecular (MM) monoisotópica nominal del compuesto y/o la masa molecular monoisotópica de masa exacta. La adquisición de datos se realizó con un programa informático apropiado.

Los compuestos se describen por sus tiempos de retención experimentales (R_t) e iones. Si no se especifica de forma

diferente en la tabla de datos, el ion molecular presentado corresponde a $[M+H]^+$ (molécula protonada). Para moléculas con múltiples patrones isotópicos (Br, Cl, etc.), el valor presentado es el obtenido para la masa de isótopo más baja. Todos los resultados se obtuvieron con imprecisiones experimentales que están habitualmente asociadas con el método usado.

5 Tabla 2. Métodos de CLEM (flujo expresado en ml/min; temperatura de columna (T) en °C; tiempo de procesamiento en minutos).

Método	Instrumento	Columna	Fase móvil	Gradiente	Flujo	Tiempo procesam.
					T col.	
1	Waters: Acquity® UPLC® - DAD/SQD	Waters: CSH™ C18 (1,7 µm, 2,1 x 50 mm)	A: 95 % de CH ₃ COONH ₄ 6,5 mM + 5 % de CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	De un 95 % de A a un 5 % de A en 4,6 min, mantenido durante 0,4 min	1	5
					50	
2	Waters: Acquity® UPLC® -DAD / QTOF G2-S	Waters: CSH™ C18 (1,7 µm, 2,1 x 50 mm)	A: 95 % de CH ₃ COONH ₄ 6,5 mM + 5 % de CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	De un 95 % de A a un 5 % de A en 4,6 min, mantenido durante 0,4 min	1	5
					50	
3	Waters: Acquity® IClass UPLC® - DAD/SQD	Waters: CSH™ C18 (1,7 µm, 2,1 x 50 mm)	A: 95 % de CH ₃ COONH ₄ 6,5 mM + 5 % de CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	De un 95 % de A a un 5 % de A en 4,6 min, mantenido durante 0,4 min	1	5
					50	

10 Tabla 3. Datos analíticos - punto de fusión (p.f.) y CLEM: $[M+H]^+$ significa la masa protonada de la base libre del compuesto, R_t significa tiempo de retención (en min), el método se refiere al método usado para CLEM. Para algunos compuestos, se determinó la masa exacta.

Co. n.º	P.f. (°C)	$[M+H]^+$	R_t	Método de CLEM
1	165,04	377	2,35	1
2	233,79	455	2,13	1
3	194,25	439	2,98	1
4	193,65	440,1351 (+1,7 mDa)	2,54	2
5	215,10	440,1331 (-0,3 mDa)	2,45	2
6	118,52	454	2,55	1
7	208,95	454,1493 (+0,2 mDa)	2,60	2
8	n.d.	411	2,62	1
9	n.d.	489	2,35	1
10	188,25	474	2,73	3
11	156,64	474	2,59	3
12	168,58	488,1103 (+0,2 mDa)	2,81	2
13	205,91	475,0898 (+0,1 mDa)	2,64	2
14	155,07	454,1495 (+0,4 mDa)	2,74	2

ES 2 702 194 T3

Co. n.º	P.f. (°C)	[M+H] ⁺	R _t	Método de CLEM
15	120,21	454,1494 (+0,3 mDa)	2,61	2
16	172,90	468,1650 (+0,3 mDa)	2,80	2
17	181,57	455,1449 (+0,6 mDa)	2,59	2
18	197,33	454,1502 (+1,1 mDa)	2,53	2
19	176,27	458,1248 (+0,8 mDa)	2,65	2
20	149,63	488,1105 (+0,1 mDa)	2,76	2
21	197,03	492,0853 (+0,3 mDa)	2,89	2
22	171,25	468,1653 (+0,6 mDa)	2,73	2
23	168,93	472,1401 (+0,5 mDa)	2,81	2
24	189,85 (*)	455,1451 (+0,8 mDa)	2,36	2
25	208,39 (*)	469,1602 (+0,2 mDa)	2,45	2
26	173,70 (*)	469,1617 (+1,7 mDa)	2,52	2

n.d. = no determinado

(*) Múltiples formas cristalinas detectadas. El p.f. presentado corresponde al pico principal/más alto

Rotaciones ópticas

5 Las rotaciones ópticas se midieron en un polarímetro Perkin-Elmer 341 con una lámpara de sodio y se presentaron de la siguiente manera: $[\alpha]_D^T$ (λ , c g/100 ml, disolvente, T °C).

10 $[\alpha]_D^T = (100\alpha) / (l \times c)$: donde l es la longitud de trayectoria en dm y c es la concentración en g/100 ml para una muestra a una temperatura T (°C) y una longitud de onda λ (en nm). Si la longitud de onda de la luz usada es de 589 nm (la línea D de sodio), entonces podría usarse el símbolo D en su lugar. El signo de la rotación (+ o -) debe proporcionarse siempre. Cuando se usa esta ecuación, la concentración y el disolvente se proporcionan siempre en paréntesis después de la rotación. La rotación se presenta usando grados y no se dan unidades de concentración (se supone que es g/100 ml).

Tabla 4. Datos de rotación óptica.

Co. n.º	α_D (°)	Longitud de onda (nm)	Concentración % p/v	Disolvente	Temp. (°C)
1	+17,4	589	0,48	DMF	20
2	+7,3	589	0,51	DMF	20
4	+11,4	589	0,77	DMF	20
5	+15,1	589	0,70	DMF	20
6	+19,2	589	0,52	DMF	20
7	+14,8	589	0,58	DMF	20
10	+15,8	589	0,48	DMF	20
11	+17,3	589	0,45	DMF	20
12	+16,4	589	0,50	DMF	20
13	+20,0	589	0,50	DMF	20
14	+12,1	589	0,54	DMF	20
15	+13,3	589	0,48	DMF	20

16	+12,4	589	0,50	DMF	20
17	+12,1	589	0,48	DMF	20
18	+7,70	589	0,55	DMF	20
19	+10,1	589	0,53	DMF	20
20	+17,6	589	0,50	DMF	20
21	+17,2	589	0,48	DMF	20
22	+12,4	589	0,50	DMF	20
23	+15,1	589	0,53	DMF	20
25	+8,4	589	0,55	DMF	20
26	+14,7	589	0,50	DMF	20

RMN Co. n.º 9: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,76 (d, J=6,5 Hz, 3 H) 4,02 (dd, J=12,7, 7,4 Hz, 1 H) 4,29 (dd, J=12,5, 4,2 Hz, 1 H) 4,70 (s a, 2 H) 4,82 (quind, J=6,7, 4,4 Hz, 1 H) 6,54 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 7,43 (dd, J=8,6, 1,4 Hz, 1 H) 7,60 (d, J=1,8 Hz, 1 H) 7,79 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 7,85 (dd, J=8,8, 2,3 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,55 (d, J=2,1 Hz, 1 H).

Ejemplos farmacológicos

A) Farmacología *in vitro*

Los compuestos proporcionados en la presente invención son moduladores alostéricos negativos de mGluR2. Estos compuestos parecen inhibir las respuestas de glutamato por unión a un sitio alostérico diferente del sitio de unión de glutamato. La respuesta de mGluR2 a una concentración de glutamato se disminuye cuando hay compuestos de fórmula (I) presentes. Se espera que los compuestos de fórmula (I) tengan su efecto sustancialmente en mGluR2 en virtud de su capacidad de reducir la fusión del receptor. Los efectos de los moduladores alostéricos negativos ensayados en mGluR2 usando el método de ensayo de unión a [³⁵S]GTPγS descrito a continuación y que es adecuado para la identificación de dichos compuestos, y más particularmente los compuestos de acuerdo con la fórmula (I), se muestran en la tabla 5.

1) Ensayo de unión a [³⁵S]GTPγS

El ensayo de unión a [³⁵S]GTPγS es un ensayo basado en membrana funcional usado para estudiar la función del receptor acoplado a proteína G (GPCR) mediante el que se mide la incorporación de una forma no hidrolizable de GTP, [³⁵S]GTPγS (guanosina 5'-trifosfato, marcada con ³⁵S emisor de gamma). La subunidad α de proteína G cataliza el intercambio de guanosina 5'-difosfato (GDP) por guanosina trifosfato (GTP) y en activación del GPCR por un agonista, [³⁵S]GTPγS, queda incorporada y no puede escindirise para continuar el ciclo de intercambiando (Harper (1998) Current Protocols in Pharmacology 2.6.1-10, John Wiley & Sons, Inc.). La cantidad de incorporación de [³⁵S]GTPγS radioactivo es una medida directa de la actividad de la proteína G y, por tanto, puede determinarse la actividad del antagonista. Se demuestra que los receptores mGlu2 se acoplan preferentemente a la proteína Gαi, un acoplamiento preferente para este método y, por tanto, se usa ampliamente para estudiar la actividad del receptor de receptores mGlu2 tanto en líneas celulares recombinantes como en tejidos. En esta ocasión, se describe el uso del ensayo de unión a [³⁵S]GTPγS usando membranas de células transfectadas con el receptor mGlu2 humano y adaptado de Schaffhauser *et al.* (Molecular Pharmacology, 2003, 4:798-810) para la detección de las propiedades de modulación alostérica negativa (NAM) de los compuestos de esta invención.

Preparación de membrana

Se cultivaron células CHO hasta preconfluencia y se estimularon con butirato 5 mM durante 24 h. Las células entonces se recogieron por raspado en PBS y la suspensión celular se centrifugó (10 min a 4000 r.p.m. en centrifugadora de sobremesa). Se descartó el sobrenadante y el sedimento se resuspendió suavemente en Tris-HCl 50 mM, pH 7,4 mezclando con un homogeneizador Ultra Turrax. La suspensión se centrifugó a 12 400 r.p.m. (Sorvall F14S-6x250Y) durante 10 minutos y el sobrenadante se descartó. El sedimento se homogeneizó en Tris-HCl 5 mM, pH 7,4 usando un homogeneizador Ultra Turrax y se centrifugó de nuevo (13 000 r.p.m., 20 min, 4 °C). El sedimento final se resuspendió en Tris-HCl 50 mM, pH 7,4 y se almacenó a -80 °C en alícuotas apropiadas antes de su uso. La concentración de proteína se determinó por el método de Bradford (Bio-Rad, EE. UU.) con seroalbúmina bovina como patrón.

Ensayo de unión a [³⁵S]GTPγS

La medición de la actividad moduladora alostérica negativa de mGluR2 de los compuestos de ensayo se realizó de la siguiente manera. Los compuestos de ensayo y glutamato se diluyeron en tampón de ensayo que contenía HEPES ácido 10 mM, HEPES salino 10 mM, pH 7,4, NaCl 100 mM, MgCl₂ 3 mM y GDP 10 μM. Se descongelaron membranas que contenía receptor mGlu2 humano en hielo y se diluyeron en tampón de ensayo complementado con 18 μg/ml de saponina. Las membranas se preincubaron con compuesto junto con una concentración predefinida (~CE₈₀) de glutamato (60 μM) durante 30 min a 30 °C. Después de la adición de [³⁵S]GTPγS (c.f. 0,1 nM), las mezclas de ensayo se agitaron brevemente y se incubaron adicionalmente para permitir la incorporación de [³⁵S]GTPγS en activación (30 minutos, 30 °C). Las mezclas de ensayo finales contenían 7 μg de proteína de membrana en HEPES ácido 10 mM, HEPES salino 10 mM, pH 7,4, NaCl 100 mM, MgCl₂ 3 mM, GDP 10 μM y 10 μg/ml de saponina. El volumen de reacción total fue 200 μl. Las reacciones se terminaron por filtración rápida a través de placas Unifilter-96 GF/B (Perkin Elmer, Massachusetts, EE. UU.) usando un recolector universal de Filtermate de 96 pocillos. Los filtros se lavaron 6 veces con NaH₂PO₄ 10 mM/Na₂HPO₄ 10 mM enfriado en hielo, pH 7,4. Los filtros entonces se secaron al aire y se añadieron 30 μl de cóctel de centelleo líquido (Microscint-O) a cada pocillo. Se contó la radioactividad unidad a membrana en un Topcount.

15 *Análisis de datos*

Las curvas de respuesta a concentración de los compuestos representativos de la presente invención se generaron usando la interfaz del programa informático Lexis (desarrollado en J&J). Los datos se calcularon como % de la respuesta de glutamato de control, definida como la respuesta que se genera tras la adición de una concentración equivalente de CE₈₀ de glutamato. Las curvas sigmoides de respuesta a concentración que representan estos porcentajes frente a la concentración logarítmica del compuesto de ensayo se analizaron usando análisis de regresión no lineal. La concentración que produce una inhibición que es la mitad de la máxima se calculó como la Cl₅₀. Los valores de pCl₅₀ se calcularon como -log Cl₅₀, cuando la Cl₅₀ se expresa en M. E_{máx} se define como el efecto máximo relativo (es decir % de inhibición máxima respecto a la respuesta de glutamato de control).

Tabla 5. Datos farmacológicos para compuestos de acuerdo con la invención.

Co. n.º	GTPγS - hmGluR2 anGT pCl ₅₀	GTPγS - hmGluR2 anGT E _{máx}
2	8,69	103
1	7,16	103
3	8,04	103
6	7,39	114
9	8,94	113
8	7,79	110
5	7,95	106
4	7,39	106
7	7,56	106
11	8,61	110
10	8,32	106
12	8,21	108
13	8,22	106
20	8,85	113
21	8,18	103
19	7,73	101
15	8,26	108
14	7,83	107
23	7,68	105

17	7,76	106
16	7,67	110
18	8,65	109
22	8,68	110
24	8,22	106
25	7,6	110
26	8,21	112

B) Farmacología *in vivo*

1) Revocación del efecto de la inhibición inducida por PAM JNJ-42153605 de mGluR2 de la hiperlocomoción inducida por escopolamina

5 Aparato

La actividad motora se midió en pistas de actividad motora basadas en microprocesador (cilindros de PVC gris cerrados con una altura de 39 cm y un diámetro de 31 cm). Cada pista se puso sobre una caja iluminada de LED infrarrojo (8 x 8 LED) (caja cuadrada de PVC blanco; 40 x 40 cm²; altura 12,5 cm). Se montó una cámara de tubo sensible a infrarrojos y una fuente de luz blanca en el techo por encima de la cámara de observación para rastrear al animal. La distancia total recorrida (cm) se registró y analizó usando el sistema de videorastreo Noldus Ethovision XT (versión 7.0.418; Noldus, Wageningen, Países Bajos). La intensidad de la luz dentro de las jaulas de actividad (medida en el centro a nivel del suelo) varió entre 4 y 8 LUX.

Procedimiento general

Las ratas se pretrataron con compuesto de ensayo o vehículo a los 60 min antes del inicio de los registros de actividad y se colocaron en jaulas individuales. Las ratas se expusieron a JNJ-42153605 (3-(ciclopropilmetil)-7-(4-fenilpiperidin-1-il)-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina; publicación internacional WO 2010/130424; Cid *et al.* J. Med. Chem. 2012, 55, 8770-8789) (20 mg/kg, i.v.) 30 min antes del inicio del registro de la actividad combinada con escopolamina (0,16 mg/kg, i.v.) justo antes del inicio de las mediciones de actividad. Inmediatamente después de la inyección de escopolamina, las ratas se colocaron en los monitores de actividad y se midió la distancia total recorrida durante los primeros 30 min.

Ratas de control pretratadas con disolvente.

Las distribuciones de frecuencia obtenidas en una serie histórica de ratas de control pretratadas con disolvente se proporcionan en la tabla 6 a continuación. Los animales que recibieron la combinación de JNJ-42153605 y escopolamina (n = 433) casi siempre recorrían una distancia de menos de 1500 cm (< 1500 cm) (únicamente un 2,5 % de las ratas de control recorrían una distancia de más de 1500 cm (> 1500 cm)). Por otro lado, los animales expuestos a escopolamina en solitario (n = 215) siempre recorrían una distancia total de más de 1500 cm (> 1500 cm) y casi siempre (en un 95,8 % de las ratas) una distancia de más de 4400 cm (> 4400 cm). Las ratas que no recibieron ninguna exposición recorrieron casi siempre una distancia de más de 1500 cm (> 1500 cm) (en un 93,3 % de las ratas) y de menos de 4400 cm (< 4400 cm) (en un 98,9 % de las ratas). Para la revocación del efecto inhibitor de JNJ-42153605 sobre la hiperlocomoción inducida por escopolamina, se adoptaron los siguientes criterios de todo o nada: (1) revocación: distancia total > 1500 cm.

Tabla 6. Distribuciones de frecuencia obtenidas en serie históricas de ratas de control pretratadas con disolvente. N_{ensayado} significa número de animales ensayados.

	Mediana (cm)	> 1500 cm (%)	> 4400 cm (%)	N _{ensayado}
Combinación	480	2,5	0,0	433
Sin exposición	2618	93,3	1,1	638
Escopolamina	7246	100	95,8	215

La tabla 7 a continuación proporciona los datos obtenidos en el ensayo 1) descrito anteriormente:

Tabla 7. Sumario de datos del ensayo 1). En la tabla: SCOP JNJ-42153605 significa revocación del efecto de JNJ 42153605 sobre la hiperlocomoción inducida por escopolamina, DE₅₀ significa la mediana de la dosis eficaz; PO significa vía oral.

Co. n.º	Vía	SCOP JNJ-42153605
		DE ₅₀ (mg/kg)
2	PO	0,5
5	PO	0,51
11	PO	> 0,63
10	PO	> 0,63
12	PO	> 0,63
15	PO	> 0,63
18	PO	0,51
20	PO	0,51
21	PO	> 0,63
22	PO	> 0,63

5 Ejemplos de composición proféticos

"Principio activo" tal como se usa en todos estos ejemplos se refiere a un compuesto final de fórmula (I), sus sales farmacéuticamente aceptables, los solvatos y las formas estereoquímicamente isoméricas y sus tautómeros.

Ejemplos típicos de recetas para la formulación de la invención son los siguientes:

1. Comprimidos

10	Principio activo	5 a 50 mg
	Fosfato de dicalcio	20 mg
	Lactosa	30 mg
	Talco	10 mg
	Estearato de magnesio	5 mg

15	Almidón de patata	hasta 200 mg
----	-------------------	--------------

En este ejemplo, el principio activo puede remplazarse con la misma cantidad de cualquiera de los compuestos de acuerdo con la presente invención, en particular con la misma cantidad de cualquiera de los compuestos ejemplificados.

2. Suspensión

20	Una suspensión acuosa se prepara para administración de modo que cada mililitro contiene de 1 a 5 mg de uno de los compuestos activos, 50 mg de carboximetilcelulosa de sodio, 1 mg de benzoato de sodio, 500 mg de sorbitol y agua hasta 1 ml.
----	---

3. Inyectable

25	Una composición parenteral se prepara agitando un 1,5 % en peso de principio activo de la invención en un 10 % en volumen de propilenglicol en agua.
----	--

4. Pomada

	Principio activo	5 a 1000 mg
	Alcohol estearílico	3 g

ES 2 702 194 T3

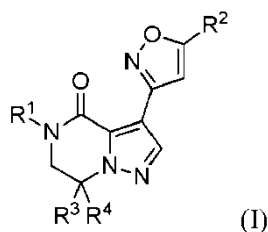
Lanolina	5 g
Vaselina	15 g
Agua	hasta 100 g

5 En este ejemplo, el principio activo puede remplazarse con la misma cantidad de cualquiera de los compuestos de acuerdo con la presente invención, en particular con la misma cantidad de cualquiera de los compuestos ejemplificados.

Variaciones razonables no deben considerarse alejadas del alcance de la invención. Será obvio que la invención así descrita puede variarse de muchas maneras por los expertos en la materia.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



o una de sus formas estereoisoméricas, en la que

5 R¹ es fenilo o 2-piridinilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloC₁₋₄, monohaloalquiloC₁₋₄, polihaloalquiloC₁₋₄, -alquilC₁₋₄-OH, -CN, -alquilC₁₋₄-O-alquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₇, -O-alquiloC₁₋₄, monohaloalquiloC₁₋₄, polihaloalquiloC₁₋₄, SF₅, alquiltioC₁₋₄, monohaloalquiltioC₁₋₄, polihaloalquiltioC₁₋₄;

10 R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquiloC₁₋₄, -alquilC₁₋₄-OH, cicloalquiloC₃₋₇, monohaloalquiloC₁₋₄, polihaloalquiloC₁₋₄, -alquilC₁₋₄-O-alquiloC₁₋₄, NR^{5a}R^{5b}, arilo y Het; en la que

arilo es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloC₁₋₄, -alquilC₁₋₄-OH, monohaloalquiloC₁₋₄, polihaloalquiloC₁₋₄, -CN, -O-alquiloC₁₋₄, -OH, -alquilC₁₋₄-O-alquiloC₁₋₄, -NR^{6a}R^{6b}, -NHC(O)alquiloC₁₋₄, -C(O)NR^{6a}R^{6b}, -C(O)NH[C(O)alquiloC₁₋₄], -S(O)₂NR^{6a}R^{6b}, -S(O)₂NH[C(O)alquiloC₁₋₄] y -SO₂-alquiloC₁₋₄;

15 Het se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloC₁₋₄, -alquilC₁₋₄-OH, monohaloalquiloC₁₋₄, polihaloalquiloC₁₋₄, -CN, -O-alquiloC₁₋₄, -OH, -alquilC₁₋₄-O-alquiloC₁₋₄, -NR^{6a}R^{6b}, -NHC(O)alquiloC₁₋₄, -C(O)NR^{6a}R^{6b}, -C(O)NH[C(O)alquiloC₁₋₄], -S(O)₂NR^{6a}R^{6b}, -S(O)₂NH[C(O)alquiloC₁₋₄] y -SO₂-alquiloC₁₋₄;

20 R^{5a}, R^{5b}, R^{6a} y R^{6b} cada uno es independientemente hidrógeno o alquiloC₁₋₄;

R³ es hidrógeno o alquiloC₁₋₄; y

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquiloC₁₋₄, monohaloalquiloC₁₋₄, polihaloalquiloC₁₋₄, -alquilC₁₋₄-O-alquiloC₁₋₄ y -alquilC₁₋₄-OH;

o un N-óxido, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos.

25 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una de sus formas estereoisoméricas, en el que

R¹ es fenilo o 2-piridinilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloC₁₋₄, monohaloalquiloC₁₋₄, y polihaloalquiloC₁₋₄;

R² se selecciona del grupo que consiste en alquiloC₁₋₄, arilo y Het; en el que

30 arilo es fenilo;

Het se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halo, alquiloC₁₋₄ y -NR^{6a}R^{6b};

R^{6a} y R^{6b} son cada uno hidrógeno;

R³ es hidrógeno; y

35 R⁴ es alquiloC₁₋₄;

o un N-óxido, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una de sus formas estereoisoméricas, en el que

R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloC₁₋₄, monohaloalquiloC₁₋₄ y polihaloalquiloC₁₋₄;

40 R² se selecciona del grupo que consiste en alquiloC₁₋₄, arilo y Het; en el que

arilo es fenilo;

Het se selecciona del grupo que consiste en piridinilo y pirazinilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halo, alquilo_{C1-4} y -NR^{6a}R^{6b};

R^{6a} y R^{6b} son cada uno hidrógeno;

5 R³ es hidrógeno; y

R⁴ es alquilo_{C1-4};

o un N-óxido, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una de sus formas estereoisoméricas, en el que

10 R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo_{C1-4}, monohaloalquilo_{C1-4} y polihaloalquilo_{C1-4};

R² es arilo o Het; en el que

arilo es fenilo;

Het se selecciona del grupo que consiste en piridinilo y pirazinilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halo, alquilo_{C1-4} y -NR^{6a}R^{6b};

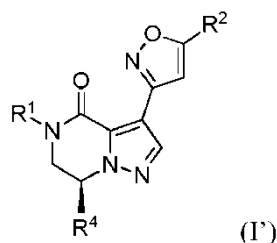
15 R^{6a} y R^{6b} son cada uno hidrógeno;

R³ es hidrógeno; y

R⁴ es alquilo_{C1-4};

o un N-óxido, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos.

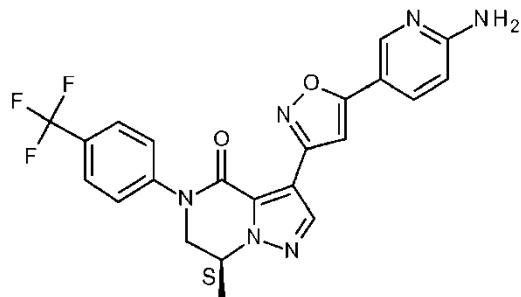
20 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R³ es hidrógeno y R⁴ es un sustituyente diferente de hidrógeno que tiene una configuración como se representa en la fórmula (I)



en la que el núcleo de 6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona, R¹ y R² están en el mismo plano del dibujo y R⁴ está protegido por encima del plano del dibujo, y el resto de las variables son como se definen en la reivindicación 1;

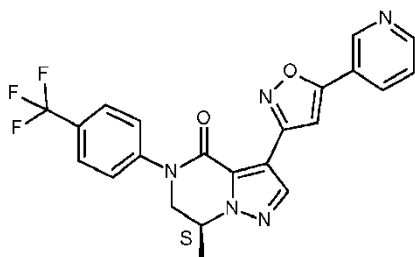
o un N-óxido, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos.

25 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable o uno de sus solvatos.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable o uno de sus solvatos.

8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 9. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 8 para su uso como medicamento.

10 10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 para su uso en el tratamiento o en la prevención de afecciones o enfermedades del sistema nervioso central seleccionadas del grupo que consiste en trastornos afectivos; delirio confusional, demencia, trastornos amnésicos y otros trastornos cognitivos; trastornos habitualmente diagnosticados por primera vez en la infancia, niñez o adolescencia; trastornos relacionados con sustancias; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; trastornos somatomorfos; y trastornos del sueño de hipersomnía.

15 11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 para su uso en el tratamiento o prevención de afecciones o enfermedades del sistema nervioso central seleccionadas del grupo que consiste en trastornos depresivos; trastornos neurocognitivos; trastornos del neurodesarrollo; trastornos relacionados con y de adicción a sustancias; espectro de esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; trastornos de síntomas somáticos y trastornos relacionados; y trastorno de hipersomnolencia.

20 12. El compuesto o la composición farmacéutica para su uso use de acuerdo con la reivindicación 10 u 11, en el que las afecciones o enfermedades del sistema nervioso central se seleccionan de demencia o trastornos neurocognitivo, trastorno de depresión mayor, depresión, depresión insensible al tratamiento, trastorno por déficit de atención con hiperactividad y esquizofrenia.

25 13. Un proceso para preparar la composición farmacéutica como se define en la reivindicación 8, caracterizado por que un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable se mezcla íntimamente con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

30 14. Un producto que comprende un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y una agente farmacéutico adicional, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o prevención de afecciones o enfermedades del sistema nervioso central seleccionadas de trastornos depresivos; trastornos neurocognitivos; trastornos del neurodesarrollo; trastornos relacionados con y de adicción a sustancias; espectro de esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; trastornos de síntomas somáticos y trastornos relacionados; y trastorno de hipersomnolencia.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 o 7 para su uso en el tratamiento o prevención del trastorno de depresión mayor, la depresión o la depresión insensible al tratamiento.