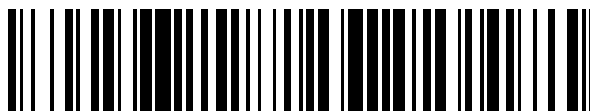


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 705 425**

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 15744915 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2018 EP 3174883**

54 Título: **Compuestos de 6,7-dihidropirazolo[1,5-A]pirazin-4(5h)-ona y su uso como moduladores alostéricos negativos de receptores Mglu2**

30 Prioridad:

**01.08.2014 EP 14179600**

**03.12.2014 EP 14196083**

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

**25.03.2019**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ALONSO-DE DIEGO, SERGIO-ALVAR;**  
**VAN GOOL, MICHIEL LUC MARIA;**  
**MARTÍN-MARTÍN, MARÍA LUZ;**  
**CONDE-CEIDE, SUSANA;**  
**ANDRÉS-GIL, JOSÉ IGNACIO;**  
**DELGADO-GONZÁLEZ, ÓSCAR;**  
**TRESADERN, GARY JOHN y**  
**TRABANCO-SUÁREZ, ANDRÉS AVELINO**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 705 425 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-A]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 novedosos derivados de 6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona como moduladores alostéricos negativos (NAM) del receptor de glutamato metabotrópico subtipo 2 ("mGluR2"). La invención también está dirigida a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, a procesos para preparar dichos compuestos y composiciones y al uso de dichos compuestos y composiciones para prevenir o tratar trastornos en los 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 neurotransmisores que juegan un papel clave en varias funciones cerebrales. Los receptores de glutamato metabotrópicos (mGluR) pertenecen a la familia acoplada a la proteína G, y se han identificado ocho subtipos diferentes a la fecha, que se distribuyen en varias regiones cerebrales (Ferraguti & 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 por unión de glutamato. Esto activa el receptor para acoplarse con componentes de señalización intracelular, conduciendo a eventos celulares (Niswender & Conn, Annual Review of Pharmacology & Toxicology 50:295-322, 2010).

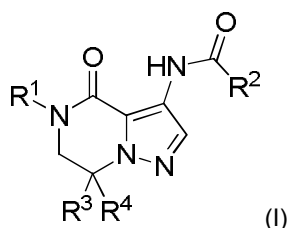
- Los mGluR se dividen además en tres subgrupos en base a sus propiedades farmacológicas y estructurales: grupo-I (mGluR1 y mGluR5), grupo-II (mGluR2 y mGluR3) y grupo-III (mGluR4, mGluR6, mGluR7 y mGluR8). Se considera que los ligandos del grupo II, tanto de modulación ortoestérica como alostérica, son potencialmente útiles en el tratamiento de varios trastornos neurológicos, incluida la psicosis, trastornos del humor, enfermedad de Alzheimer y deficiencias cognitivas y de la memoria. Esto es consistente con su localización principal en áreas del cerebro tales como la corteza, el hipocampo y el cuerpo estriado (Ferraguti & Shigemoto, Cell & Tissue Research 326:483-504, 2006). Particularmente, se informa que los antagonistas y moduladores alostéricos negativos tienen potencial para el tratamiento de trastornos del humor y disfunción cognitiva o de la memoria. Esto se basa en hallazgos con antagonistas del receptor del grupo II y moduladores alostéricos negativos evaluados en animales de laboratorio sometidos a un rango de condiciones experimentales que se consideran pertinentes para estos síndromes clínicos (Goeldner et al, Neuropharmacology 64:337-346, 2013). Ensayos clínicos se están desarrollando, por ejemplo, con el antagonista de mGluR2/3 RO499581 (F. Hoffmann-La Roche Ltd.) en terapia conjunta en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor que tienen una respuesta inadecuada al tratamiento actual con antidepresivos (Identificador de ClinicalTrials.gov NCT01457677, recuperado el 19 de febrero de 2014).

- El documento WO 2013066736 (Merck Sharp & Dohme Corp.) describe compuestos de carboxamida de quinolina y carbonitrilo de quinolina como NAM de mGluR2. El documento WO2013174822 (Domain Therapeutics) describe 4H-pirazolo[1,5-a]quinazolin-5-onas y 4H-pirrolo[1,2-a]quinazolin-5-onas y actividad de NAM de mGluR2 in vitro de las mismas. El documento WO 2014064028 (F. Hoffman-La Roche AG) divulga una selección de moduladores alostéricos negativos y su uso potencial en el tratamiento de Trastornos del Espectro Autista (TEA).

- Los receptores del grupo II principalmente se ubican en las terminales nerviosas presinápticas donde ejercen un bucle de respuesta negativo a la liberación de glutamato en la sinapsis (Kelmendi et al, Primary Psychiatry 13:80-86, 2006). La inhibición funcional de estos receptores mediante antagonistas o moduladores alostéricos negativos, por lo tanto, suelta el freno de la liberación de glutamato, resultando en una señalización glutamatérgica mejorada. Se cree que este efecto subyace a los efectos similares a los antidepresivos y procognitivos observados en especies preclínicas con inhibidores del receptor del Grupo II. Además, se ha demostrado que el tratamiento de ratones con antagonistas ortoestéricos del grupo II mejora la señalización por parte de factores de crecimiento tales como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) (Koike et al, Behavioural Brain Research 238:48-52, 2013). Dado que se ha demostrado que el BDNF y otros factores de crecimiento están críticamente implicados en la mediación de la plasticidad sináptica, es probable que este mecanismo contribuya a las propiedades antidepresivas y procognitivas de estos compuestos. Por lo tanto, se considera que la inhibición de mGluR de la familia receptora del grupo II representa un posible mecanismo terapéutico para trastornos neurológicos, incluida la depresión y la disfunción cognitiva o de la memoria.

50 Descripción de la invención

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



y formas estereoisoméricas de los mismos, en donde

$R^1$  es fenilo o 2-piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo  $C_{1-4}$ , monohalo-alquilo  $C_{1-4}$ , polihalo-alquilo  $C_{1-4}$ , -alquil  $C_{1-4}$ -OH, -CN, -alquil  $C_{1-4}$ -O-alquilo  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , -O-alquilo  $C_{1-4}$ , monohalo-alquil  $C_{1-4}$ oxi, polihalo-alquil  $C_{1-4}$ oxi,  $SF_5$ , alquil  $C_{1-4}$ tio, monohalo-alquil  $C_{1-4}$ tio y polihalo-alquil  $C_{1-4}$ tio;

$R^2$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-4}$ ; cicloalquilo  $C_{3-7}$ ; Het<sup>1</sup>; Arilo; Het<sup>2</sup>; y alquilo  $C_{1-4}$  sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, cicloalquilo  $C_{3-7}$ , Arilo, Het<sup>1</sup> y Het<sup>2</sup>; en donde

Arilo es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo  $C_{1-4}$ , -alquil  $C_{1-4}$ -OH, monohalo-alquilo  $C_{1-4}$ , polihalo-alquilo  $C_{1-4}$ , -CN, -O-alquilo  $C_{1-4}$ , -OH, -alquil  $C_{1-4}$ -O-alquilo  $C_{1-4}$ , -NR'R'', -NHC(O)alquilo  $C_{1-4}$ , -C(O)NR'R'', -C(O)NH[C(O)alquil  $C_{1-4}$ ], -S(O)<sub>2</sub>NR'R'', -S(O)<sub>2</sub>NH[C(O)alquil  $C_{1-4}$ ] y -SO<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-4}$ ;

Het<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en oxetanilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiraniolo;

Het<sup>2</sup> es (a) un sustituyente heterocíclico aromático de 6 miembros que se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo  $C_{1-4}$ , -alquil  $C_{1-4}$ -OH, monohalo-alquilo  $C_{1-4}$ , polihalo-alquilo  $C_{1-4}$ , -CN, -O-alquilo  $C_{1-4}$ , -OH, -alquil  $C_{1-4}$ -O-alquilo  $C_{1-4}$ , -NR'R'', -NHC(O)alquilo  $C_{1-4}$ , -C(O)NR'R'', -C(O)NH[C(O)alquil  $C_{1-4}$ ], -S(O)<sub>2</sub>NR'R'', -S(O)<sub>2</sub>NH[C(O)alquil  $C_{1-4}$ ] y -SO<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-4}$ ;

o (b) un heterocíclico aromático de 5 miembros que se selecciona del grupo que consiste en tiazolilo, oxazolilo, 1H-pirazolilo y 1H-imidazolilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo  $C_{1-4}$ , -alquil  $C_{1-4}$ -OH, monohalo-alquilo  $C_{1-4}$ , polihalo-alquilo  $C_{1-4}$ , -CN, -O-alquilo  $C_{1-4}$ , -OH, -alquil  $C_{1-4}$ -O-alquilo  $C_{1-4}$ , -NR'R'', -NHC(O)alquilo  $C_{1-4}$ , -C(O)NR'R'', -C(O)NH[C(O)alquil  $C_{1-4}$ ], -S(O)<sub>2</sub>NR'R'', -S(O)<sub>2</sub>NH[C(O)alquil  $C_{1-4}$ ] y -SO<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-4}$ ;

cada R' y R'' se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$  y -alquil  $C_{2-4}$ -OH; y

$R^3$  se selecciona de hidrógeno y alquilo  $C_{1-4}$ ;

$R^4$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , monohalo-alquilo  $C_{1-4}$ , polihalo-alquilo  $C_{1-4}$ , -alquil  $C_{1-4}$ -O-alquilo  $C_{1-4}$  y -alquil  $C_{1-4}$ -OH;

y los N-óxidos y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

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

Además, la invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) para su uso como un medicamento, y a un compuesto de Fórmula (I) para su uso en el tratamiento o la prevención de afecciones o enfermedades del sistema nervioso central que se seleccionan de trastornos del humor; delirio, demencia, trastornos amnésicos y otros trastornos cognitivos; trastornos usualmente diagnosticados por primera vez en la primera infancia, niñez o adolescencia; trastornos relacionados con sustancias; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; trastornos somatoformes; y trastorno del sueño hipersónico.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I) en combinación con un agente farmacéutico adicional para su uso en el tratamiento o la prevención de afecciones o enfermedades del sistema nervioso central que se seleccionan de trastornos del humor; delirio, demencia, trastornos amnésicos y otros trastornos cognitivos; trastornos usualmente diagnosticados por primera vez en la primera infancia, niñez o adolescencia; trastornos relacionados con sustancias; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; trastornos somatoformes; y trastorno del sueño hipersónico.

Más aun, la invención se refiere a un proceso para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con la invención que se caracteriza por que un portador farmacéuticamente aceptable se mezcla bien con una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I).

La invención también se refiere a un método para tratar o prevenir un trastorno del sistema nervioso central que se selecciona de trastornos del humor; delirio, demencia, trastornos amnésicos y otros trastornos cognitivos; trastornos usualmente diagnosticados por primera vez en la primera infancia, niñez o adolescencia; trastornos relacionados con sustancias; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; trastornos somatoformes; y trastorno del sueño hipersónico que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o una cantidad terapéuticamente efectiva 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 la prevención de afecciones o enfermedades del sistema nervioso central que se seleccionan de trastornos del humor; delirio, demencia, trastornos amnésicos y otros trastornos cognitivos; trastornos usualmente diagnosticados por primera vez en la primera infancia, niñez o adolescencia; trastornos relacionados con sustancias; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; trastornos somatoformes; y trastorno del sueño hipersónico.

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

### 15 Descripción de las figuras

La Figura 1 muestra el efecto del Comp. No. 8 (mg/kg vía oral, 4 h antes de la prueba) en los tiempos de exploración de brazo nuevo con respecto al brazo familiar en el laberinto en V por ratas en ausencia o presencia de PCP (0 (= veh) o 0.75 mg/kg s.c., 0.5 h antes de la prueba). Los datos se informan como Media  $\pm$  EEM, n = 12/grupo; ANOVA con LSD-post hoc, p con respecto al brazo familiar: \*\*\* p<0.001, \*<0.05. En la Figura 1, veh significa vehículo y CPD significa Comp. No. 8.

### 20 Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere en particular a compuestos de Fórmula (I) tal como se definen en la presente anteriormente, en donde

R<sup>1</sup> es fenilo o 2-piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, monohalo-alquilo C<sub>1-4</sub>, polihalo-alquilo C<sub>1-4</sub>, -alquil C<sub>1-4</sub>-OH, -CN, -alquil C<sub>1-4</sub>-O-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, monohalo-alquil C<sub>1-4</sub>oxi, polihalo-alquil C<sub>1-4</sub>oxi, SF<sub>5</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>tio, monohalo-alquil C<sub>1-4</sub>tio y polihalo-alquil C<sub>1-4</sub>tio;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>; cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; Het<sup>1</sup>; Arilo; Het<sup>2</sup>; y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, Arilo, Het<sup>1</sup> y Het<sup>2</sup>; en donde

Arilo es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, -alquil C<sub>1-4</sub>-OH, monohalo-alquilo C<sub>1-4</sub>, polihalo-alquilo C<sub>1-4</sub>, -CN, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -OH, -alquil C<sub>1-4</sub>-O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -NR'R", -NHC(O)alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(O)NR'R", -C(O)NH[C(O)alquil C<sub>1-4</sub>], -S(O)<sub>2</sub>NR'R", -S(O)<sub>2</sub>NH[C(O)alquil C<sub>1-4</sub>] y -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>;

Het<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en oxetanilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo;

Het<sup>2</sup> es (a) un sustituyente heterociclilo aromático de 6 miembros que se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, -alquil C<sub>1-4</sub>-OH, monohalo-alquilo C<sub>1-4</sub>, polihalo-alquilo C<sub>1-4</sub>, -CN, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -OH, -alquil C<sub>1-4</sub>-O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -NR'R", -NHC(O)alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(O)NR'R", -C(O)NH[C(O)alquil C<sub>1-4</sub>], -S(O)<sub>2</sub>NR'R", -S(O)<sub>2</sub>NH[C(O)alquil C<sub>1-4</sub>] y -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>;

o (b) un heterociclilo aromático de 5 miembros que se selecciona del grupo que consiste en tiazolilo, oxazolilo, 1H-pirazolilo y 1H-imidazolilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, -alquil C<sub>1-4</sub>-OH, monohalo-alquilo C<sub>1-4</sub>, polihalo-alquilo C<sub>1-4</sub>, -CN, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -OH, -alquil C<sub>1-4</sub>-O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -NR'R", -NHC(O)alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(O)NR'R", -C(O)NH[C(O)alquil C<sub>1-4</sub>], -S(O)<sub>2</sub>NR'R", -S(O)<sub>2</sub>NH[C(O)alquil C<sub>1-4</sub>] y -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>;

cada R' y R" se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1-4</sub>; y

R<sup>3</sup> se selecciona de hidrógeno y alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, monohalo-alquilo C<sub>1-4</sub>, polihalo-alquilo C<sub>1-4</sub>, -alquil C<sub>1-4</sub>-O-alquilo C<sub>1-4</sub> y -alquil C<sub>1-4</sub>-OH;

y los N-óxidos y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

La presente invención se refiere en particular a compuestos de Fórmula (I) tal como se definen en la presente

anteriormente y formas estereoisoméricas de los mismos, en donde

5  $R^1$  es fenilo o 2-piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo  $C_{1-4}$ , monohalo-alquilo  $C_{1-4}$ , polihalo-alquilo  $C_{1-4}$ , -alquil  $C_{1-4}$ -OH, -CN, -alquil  $C_{1-4}$ -O-alquilo  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , -O-alquilo  $C_{1-4}$ , monohalo-alquil  $C_{1-4}$ oxi, polihalo-alquil  $C_{1-4}$ oxi,  $SF_5$ , alquil  $C_{1-4}$ tio, monohalo-alquil  $C_{1-4}$ tio y polihalo-alquil  $C_{1-4}$ tio;

$R^2$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-4}$ ; cicloalquilo  $C_{3-7}$ ; Het<sup>1</sup>; Arilo; Het<sup>2</sup>; y alquilo  $C_{1-4}$  sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, cicloalquilo  $C_{3-7}$ , Arilo, Het<sup>1</sup> y Het<sup>2</sup>; en donde

10 Arilo es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo  $C_{1-4}$ , -O-alquilo  $C_{1-4}$ , -OH, -alquil  $C_{1-4}$ -O-alquilo  $C_{1-4}$ , -SO<sub>2</sub>-NR'R" y -SO<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-4}$ ;

Het<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en oxetaniolo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiraniolo;

15 Het<sup>2</sup> es (a) un sustituyente heterociclilo aromático de 6 miembros que se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo  $C_{1-4}$ , monohalo-alquilo  $C_{1-4}$ , polihalo-alquilo  $C_{1-4}$ , -CN, -OH, -O-alquilo  $C_{1-4}$ , -alquil  $C_{1-4}$ -O-alquilo  $C_{1-4}$ , -C(O)NR'R", -NHC(O)alquilo  $C_{1-4}$  y -NR'R";

20 o (b) un heterociclilo aromático de 5 miembros que se selecciona del grupo que consiste en tiazolilo, oxazolilo, 1H-pirazolilo y 1H-imidazolilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo  $C_{1-4}$ , -CN, -OH, -O-alquilo  $C_{1-4}$ , -C(O)NR'R", -NHC(O)alquilo  $C_{1-4}$  y -NR'R";

cada R' y R" se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo  $C_{1-4}$ ; y

$R^3$  se selecciona de hidrógeno y alquilo  $C_{1-4}$ ;

25  $R^4$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , monohalo-alquilo  $C_{1-4}$ , polihalo-alquilo  $C_{1-4}$ , -alquil  $C_{1-4}$ -O-alquilo  $C_{1-4}$  y -alquil  $C_{1-4}$ -OH;

y los N-óxidos y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) tal como se definen en la presente anteriormente y formas estereoisoméricas de los mismos, en donde

30  $R^1$  es fenilo o 2-piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo  $C_{1-4}$ , monohalo-alquilo  $C_{1-4}$ , polihalo-alquilo  $C_{1-4}$ , -alquil  $C_{1-4}$ -OH, -CN, -alquil  $C_{1-4}$ -O-alquilo  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , -O-alquilo  $C_{1-4}$ , monohalo-alquil  $C_{1-4}$ oxi, polihalo-alquil  $C_{1-4}$ oxi,  $SF_5$ , alquil  $C_{1-4}$ tio, monohalo-alquil  $C_{1-4}$ tio y polihalo-alquil  $C_{1-4}$ tio;

35  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-4}$ ; cicloalquilo  $C_{3-7}$ ; Het<sup>1</sup>; Arilo; Het<sup>2</sup>; y alquilo  $C_{1-4}$  sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, cicloalquilo  $C_{3-7}$ , Arilo, Het<sup>1</sup> y Het<sup>2</sup>; en donde

Arilo es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo  $C_{1-4}$ , -O-alquilo  $C_{1-4}$ , -OH, -alquil  $C_{1-4}$ -O-alquilo  $C_{1-4}$  y -SO<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-4}$ ;

Het<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en oxetaniolo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiraniolo;

40 Het<sup>2</sup> es (a) un sustituyente heterociclilo aromático de 6 miembros que se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo  $C_{1-4}$ , -CN, -OH, -O-alquilo  $C_{1-4}$ , -alquil  $C_{1-4}$ -O-alquilo  $C_{1-4}$ , -C(O)NR'R", -NHC(O)alquilo  $C_{1-4}$  y -NR'R";

45 o (b) un heterociclilo aromático de 5 miembros que se selecciona del grupo que consiste en tiazolilo, oxazolilo, 1H-pirazolilo y 1H-imidazolilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo  $C_{1-4}$ , -CN, -OH, -O-alquilo  $C_{1-4}$ , -C(O)NR'R", -NHC(O)alquilo  $C_{1-4}$  y -NR'R";

cada R' y R" se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo  $C_{1-4}$ ; y

$R^3$  se selecciona de hidrógeno y alquilo  $C_{1-4}$ ;

50  $R^4$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , monohalo-alquilo  $C_{1-4}$ , polihalo-alquilo  $C_{1-4}$ , -alquil  $C_{1-4}$ -O-alquilo  $C_{1-4}$  y -alquil  $C_{1-4}$ -OH;

y los N-óxidos y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) tal como se definen en la presente anteriormente y formas estereoisoméricas de los mismos, en donde

5  $R^1$  es fenilo o 2-piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, alquilo  $C_{1-4}$ , monohalo-alquilo  $C_{1-4}$ , polihalo-alquilo  $C_{1-4}$ , -alquil  $C_{1-4}$ -OH, -CN, -alquil  $C_{1-4}$ -O-alquilo  $C_{1-4}$ , -O-alquilo  $C_{1-4}$ , monohalo-alquil  $C_{1-4}$ oxi, polihalo-alquil  $C_{1-4}$ oxi y -SF<sub>5</sub>;

10  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-4}$ ; Arilo; Het<sup>2</sup>; y alquilo  $C_{1-4}$  sustituido por uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, cicloalquilo  $C_{3-7}$  y Arilo; en donde

Arilo es fenilo opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, alquilo  $C_{1-4}$ , -O-alquilo  $C_{1-4}$ , -OH y -alquil  $C_{1-4}$ -O-alquilo  $C_{1-4}$ ;

15 Het<sup>2</sup> es (a) un sustituyente heterociclilo aromático de 6 miembros que se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente por uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, alquilo  $C_{1-4}$ , -CN, -OH, -O-alquilo  $C_{1-4}$ , -alquil  $C_{1-4}$ -O-alquilo  $C_{1-4}$ , -C(O)NR'R'', -NHC(O)alquilo  $C_{1-4}$  y -NR'R'';

o (b) un heterociclilo aromático de 5 miembros que se selecciona del grupo que consiste en tiazolilo, oxazolilo, 1*H*-pirazolilo y 1*H*-imidazolilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente por uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, alquilo  $C_{1-4}$  y NR'R'';

20 cada R' y R'' se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo  $C_{1-4}$ ; y

$R^3$  es hidrógeno;

$R^4$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$  o -alquil  $C_{1-4}$ -O-alquilo  $C_{1-4}$ ;

y los N-óxidos y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

25 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) tal como se definen en la presente anteriormente y formas estereoisoméricas de los mismos, en donde

$R^1$  es fenilo o 2-piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, alquilo  $C_{1-4}$ , monohalo-alquilo  $C_{1-4}$ , polihalo-alquilo  $C_{1-4}$ , -alquil  $C_{1-4}$ -OH, -CN, -alquil  $C_{1-4}$ -O-alquilo  $C_{1-4}$ , -O-alquilo  $C_{1-4}$  y monohalo-alquil  $C_{1-4}$ oxi y polihalo-alquil  $C_{1-4}$ oxi;

30  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-4}$ ; Arilo; Het<sup>2</sup>; y alquilo  $C_{1-4}$  sustituido por uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, cicloalquilo  $C_{3-7}$  y Arilo; en donde

Arilo es fenilo opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, alquilo  $C_{1-4}$ , -O-alquilo  $C_{1-4}$ , -OH y -alquil  $C_{1-4}$ -O-alquilo  $C_{1-4}$ ;

35 Het<sup>2</sup> es (a) un sustituyente heterociclilo aromático de 6 miembros que se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente por uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, alquilo  $C_{1-4}$ , -CN, -OH, -O-alquilo  $C_{1-4}$ , -alquil  $C_{1-4}$ -O-alquilo  $C_{1-4}$ , -C(O)NR'R'', -NHC(O)alquilo  $C_{1-4}$  y -NR'R'';

40 o (b) un heterociclilo aromático de 5 miembros que se selecciona del grupo que consiste en tiazolilo, oxazolilo, 1*H*-pirazolilo y 1*H*-imidazolilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente por uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, alquilo  $C_{1-4}$  y NR'R'';

cada R' y R'' se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo  $C_{1-4}$ ; y

$R^3$  es hidrógeno;

$R^4$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$  o -alquil  $C_{1-4}$ -O-alquilo  $C_{1-4}$ ;

y los N-óxidos y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

45 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) tal como se definen en la presente anteriormente y formas estereoisoméricas de los mismos, en donde

$R^1$  es fenilo o 2-piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, alquilo  $C_{1-4}$ , monohalo-alquilo  $C_{1-4}$ , polihalo-alquilo

C<sub>1-4</sub>, -CN, -alquil C<sub>1-4</sub>-O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub> y monohalo-alquil C<sub>1-4</sub>oxi y polihalo-alquil C<sub>1-4</sub>oxi;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>; Arilo; Het<sup>2</sup>; y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido por uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y Arilo; en donde

- 5 Arilo es fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -OH y -alquil C<sub>1-4</sub>-O-alquilo C<sub>1-4</sub>;

- 10 Het<sup>2</sup> es (a) un sustituyente heterociclilo aromático de 6 miembros que se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente por uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, -CN, -OH, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(O)NR'R", -NHC(O)alquilo C<sub>1-4</sub> y -NR'R";

o (b) un heterociclilo aromático de 5 miembros que se selecciona del grupo que consiste en tiazolilo, oxazolilo, 1*H*-pirazolilo y 1*H*-imidazolilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente por uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1-4</sub> y NR'R";

cada R' y R" se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C<sub>1-4</sub>; y

- 15 R<sup>3</sup> es hidrógeno;

R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o -alquil C<sub>1-4</sub>-O-alquilo C<sub>1-4</sub>;

y los N-óxidos y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) tal como se definen en la presente anteriormente y formas estereoisoméricas de los mismos, en donde

- 20 R<sup>1</sup> es fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, monohalo-alquilo C<sub>1-4</sub>, polihalo-alquilo C<sub>1-4</sub>, -CN, -alquil C<sub>1-4</sub>-O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub> y monohalo-alquil C<sub>1-4</sub>oxi, polihalo-alquil C<sub>1-4</sub>oxi; o R<sup>1</sup> es 2-piridinilo, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, monohalo-alquilo C<sub>1-4</sub>, polihalo-alquilo C<sub>1-4</sub> y -O-alquilo C<sub>1-4</sub>;

- 25 R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>; Arilo; Het<sup>2</sup>; y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido por uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y Arilo; en donde

Arilo es fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -OH y -alquil C<sub>1-4</sub>-O-alquilo C<sub>1-4</sub>;

- 30 Het<sup>2</sup> es (a) un sustituyente heterociclilo aromático de 6 miembros que se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente por uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, -CN, -OH, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(O)NR'R", -NHC(O)alquilo C<sub>1-4</sub> y -NR'R";

- 35 o (b) un heterociclilo aromático de 5 miembros que se selecciona del grupo que consiste en tiazolilo, oxazolilo, 1*H*-pirazolilo y 1*H*-imidazolilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente por uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1-4</sub> y NR'R";

cada R' y R" se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C<sub>1-4</sub>; y

R<sup>3</sup> es hidrógeno;

R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> o -alquil C<sub>1-4</sub>-O-alquilo C<sub>1-4</sub>;

- 40 y los N-óxidos y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) tal como se definen en la presente anteriormente y formas estereoisoméricas de los mismos, en donde

- 45 R<sup>1</sup> es fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, monohalo-alquilo C<sub>1-4</sub>, polihalo-alquilo C<sub>1-4</sub>, -CN, -alquil C<sub>1-4</sub>-O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub> y monohalo-alquil C<sub>1-4</sub>oxi, polihalo-alquil C<sub>1-4</sub>oxi; o R<sup>1</sup> es 2-piridinilo, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en polihalo-alquilo C<sub>1-4</sub> y -O-alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en Arilo y Het<sup>2</sup>; en donde

Arilo es fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -OH y -alquil C<sub>1-4</sub>-O-alquilo C<sub>1-4</sub>;

5 Het<sup>2</sup> es (a) un sustituyente heterocíclico aromático de 6 miembros que se selecciona del grupo que consiste en piridinilo y pirazinilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente por uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -NHC(O)alquilo C<sub>1-4</sub> y -NR'R'';

o (b) un heterocíclico aromático de 5 miembros que se selecciona de tiazolilo;

R' y R'' son hidrógeno; y

R<sup>3</sup> es hidrógeno;

10 R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> o -alquil C<sub>1-4</sub>-O-alquilo C<sub>1-4</sub>;

y los N-óxidos y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) tal como se definen en la presente anteriormente y formas estereoisoméricas de los mismos, en donde

15 R<sup>1</sup> es fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1-4</sub> y polihalo-alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>2</sup> es piridinilo, o pirazinilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente por uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub> y NH<sub>2</sub>;

R<sup>3</sup> es hidrógeno;

R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> o -alquil C<sub>1-4</sub>-O-alquilo C<sub>1-4</sub>, en particular -CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, más en particular -CH<sub>3</sub>;

20 y los N-óxidos y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) tal como se definen en la presente anteriormente y formas estereoisoméricas de los mismos, en donde

R<sup>1</sup> es fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo y polihalo-alquilo C<sub>1-4</sub>;

25 R<sup>2</sup> es 3-piridinilo, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub> y NH<sub>2</sub>;

R<sup>3</sup> es hidrógeno;

R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> o -alquil C<sub>1-4</sub>-O-alquilo C<sub>1-4</sub>, en particular -CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, más en particular -CH<sub>3</sub>;

y los N-óxidos y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

30 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) tal como se definen en la presente anteriormente y formas estereoisoméricas de los mismos, en donde

35 R<sup>1</sup> es fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, monohalo-alquilo C<sub>1-4</sub>, polihalo-alquilo C<sub>1-4</sub>, -CN, -alquil C<sub>1-4</sub>-O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub> y monohalo-alquil C<sub>1-4</sub>oxi, polihalo-alquil C<sub>1-4</sub>oxi; o R<sup>1</sup> es 2-piridinilo, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, monohalo-alquilo C<sub>1-4</sub>, polihalo-alquilo C<sub>1-4</sub> y -O-alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>2</sup> es piridinilo sustituido por -NH-alquil C<sub>2-4</sub>-OH;

R<sup>3</sup> es hidrógeno;

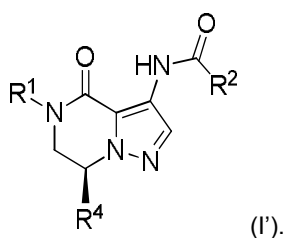
R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> o -alquil C<sub>1-4</sub>-O-alquilo C<sub>1-4</sub>;

40 y los N-óxidos y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

En una realización adicional, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) tal como se definen en la presente en donde R<sup>3</sup> es hidrógeno y R<sup>4</sup> es un sustituyente diferente de hidrógeno que tiene una configuración como se describe en la Fórmula (I') más adelante, en donde el núcleo de 6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están en el plano del dibujo y R<sup>4</sup> se proyecta sobre el plano del dibujo (el enlace se muestra como una cuña en negrita) y el resto de las variables son tal como se definen en la Fórmula (I) en la presente

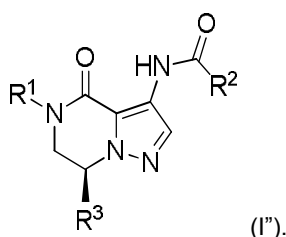
45





5

En otra realización adicional, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) tal como se definen en la presente en donde  $R^4$  es hidrógeno y  $R^3$  es un sustituyente diferente de hidrógeno, por ejemplo un sustituyente alquilo  $C_{1-4}$  que tiene una configuración como se describe en la Fórmula (I'') más adelante, en donde el núcleo de 6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona,  $R^1$  y  $R^2$  están en el plano del dibujo y  $R^3$  se proyecta sobre el plano del dibujo (el enlace se muestra como una cuña en negrita) y el resto de las variables son tal como se definen en la Fórmula (I) en la presente



Compuestos específicos de acuerdo con la invención incluyen:

6-amino-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

2-metil-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-4-carboxamida;

2-metoxi-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-4-carboxamida;

3-metil-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-1H-pirazol-5-carboxamida;

N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]isoxazol-5-carboxamida;

1-metil-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]pirazol-4-carboxamida;

6-metil-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

2-amino-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-4-carboxamida;

6-amino-N-[(7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]benzamida;

N-[(7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]benzamida;

N-[(7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-2-metilpiridina-4-carboxamida;

N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-2-carboxamida;

2-fluoro-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]benzamida;

4-fluoro-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]benzamida;

3-fluoro-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]benzamida;

2-metil-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]oxazol-4-carboxamida;

2-ciclopropil-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]acetamida;

2-metil-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]pirimidina-5-carboxamida;

N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-1H-imidazol-4-carboxamida;

3-metil-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]imidazol-4-carboxamida;

3-metoxi-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]benzamida;

4-metoxi-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]benzamida;

3-metil-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]isoxazol-5-carboxamida;

3-metil-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]benzamida;

2-metoxi-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]benzamida;

5-metil-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]isoxazol-3-carboxamida;

4-metil-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]benzamida;

5-amino-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]pirazina-2-carboxamida;

6-idroxi-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridazina-3-carboxamida;

N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-2-fenil-acetamida;

N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-4-carboxamida;

N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

6-amino-N-[(7S)-7-metil-5-[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

6-amino-N-[(7S)-5-[3-ciano-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

N-[(7S)-7-metil-5-[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]benzamida;

5-cloro-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-2-carboxamida;

5-fluoro-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-2-carboxamida;

6-amino-N-[(7S)-5-(4-clorofenil)-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

6-amino-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

6-amino-N-[(7S)-5-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

5-metoxi-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]pirazina-2-carboxamida;

5-ciano-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-2-carboxamida;

N2-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-2,5-dicarboxamida;

6-metoxi-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-2-carboxamida;

6-amino-N-[(7S)-5-(3,4-diclorofenil)-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

6-amino-N-[(7S)-5-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

2-metil-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

3-metil-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-2-carboxamida;

5-amino-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-2-carboxamida;

6-metoxi-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

3-fluoro-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-2-carboxamida;

2-amino-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]pirimidina-5-carboxamida;

5-metoxi-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

6-metil-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-2-carboxamida;

N-[(7S)-5-(5-cloro-6-metoxi-2-piridil)-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]benzamida;

2-metoxi-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

N-[(7S)-5-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-2-piridil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]benzamida;

3-metoxi-N-[(7S)-5-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-2-piridil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]benzamida;

4-metoxi-N-[(7S)-5-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-2-piridil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]benzamida;

6-amino-N-[(7S)-5-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-2-piridil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida

6-amino-N-[(7S)-5-[3-(metoximetil)-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

6-amino-N-[(7S)-5-[3-cloro-4-(difluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

2-metoxi-N-[(7S)-5-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-2-piridil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]benzamida;

2-metil-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]benzamida;

6-amino-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridazina-3-carboxamida;

N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]oxazol-2-carboxamida;

3-(metoximetil)-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]benzamida;

6-amino-N-[(7S)-5-(5-cloro-6-metoxi-2-piridil)-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]tiazol-2-carboxamida;

3-fluoro-4-metoxi-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]benzamida;

4-fluoro-2-metoxi-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]benzamida;

5-fluoro-2-metoxi-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]benzamida;

2-fluoro-6-metoxi-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]benzamida;

2-fluoro-4-metoxi-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]benzamida;

4-fluoro-3-metoxi-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]benzamida;

2-fluoro-5-metoxi-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]benzamida;

3-fluoro-5-metoxi-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]benzamida;

3-fluoro-2-metoxi-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]benzamida;

6-amino-N-[(7S)-5-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

5-amino-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-1H-pirazol-3-carboxamida;

N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-1H-imidazol-2-carboxamida;

4-metoxi-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-2-carboxamida;

2-fluoro-3-metoxi-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]benzamida;

5-fluoro-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

6-amino-N-[7-(metoximetil)-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]pirazina-2-carboxamida;

2-(metoximetil)-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-

il]benzamida;

6-amino-N-[(7S)-5-[3-(fluorometil)-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

2-amino-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]tiazol-5-carboxamida;

2-fluoro-N-[7-(metoximetil)-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]benzamida;

N-[(7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

5-metil-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]pirimidina-2-carboxamida;

2-amino-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-fenil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-4-carboxamida;

(7\*R)-6-amino-N-[7-(metoximetil)-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

(7\*S)-6-amino-N-[7-(metoximetil)-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

2-amino-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-1H-imidazol-4-carboxamida;

2,6-dimetil-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-4-carboxamida;

(7\*R)-2-fluoro-N-[7-(metoximetil)-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]benzamida;

(7\*S)-2-fluoro-N-[7-(metoximetil)-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]benzamida;

3-hidroxi-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]benzamida;

N-[(7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-2-carboxamida;

N-[(7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-5-metil-piridina-3-carboxamida;

N-[(7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-5-fluoro-piridina-3-carboxamida;

N-[(7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-5-metoxi-piridina-3-carboxamida;

N-[(7S)-5-(3,4-diclorofenil)-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-5-metoxi-piridina-3-carboxamida;

N-[(7S)-5-(3,4-diclorofenil)-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

N-[(7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]pirazina-2-carboxamida;

N-[(7S)-5-(3,4-diclorofenil)-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]pirazina-2-carboxamida;

N-[(7S)-5-(3,4-diclorofenil)-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-2-carboxamida;

N-[(7S)-5-(3,4-diclorofenil)-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-2,6-dimetil-piridina-4-carboxamida;

5-fluoro-N-[(7S)-7-metil-5-[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-

il]piridina-3-carboxamida;

N-[(7S)-5-(3,4-diclorofenil)-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-5-metil-piridina-3-carboxamida;

N-[(7S)-5-(3,4-diclorofenil)-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-5-fluoro-piridina-3-carboxamida;

N-[(7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-2,6-dimetil-piridina-4-carboxamida;

N-[(7S)-7-metil-5-[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-2-carboxamida;

N-[(7S)-5-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-2-carboxamida;

2-metil-N-[(7S)-7-metil-5-[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-4-carboxamida;

2,6-dimetil-N-[(7S)-7-metil-5-[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-4-carboxamida;

N-[(7S)-7-metil-5-[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]pirazina-2-carboxamida;

N-[(7S)-7-metil-5-[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

N-[(7S)-5-(3,4-diclorofenil)-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida;

5-metoxi-N-[(7S)-7-metil-5-[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

5-metil-N-[(7S)-7-metil-5-[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

N-[(7S)-5-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

5-metoxi-N-[(7S)-5-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

5-fluoro-N-[(7S)-5-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

N-[(7S)-5-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-5-metil-piridina-3-carboxamida;

N-[(7S)-5-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]pirazina-2-carboxamida;

4-metil-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

N-[(7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-4-metil-piridina-3-carboxamida;

2,3-dimetil-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-4-carboxamida;

N-[(7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-5-metoxi-4-metil-piridina-3-carboxamida;

5-metoxi-4-metil-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

N-[(7S)-5-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-2-metil-piridina-4-carboxamida;

2,5-dimetil-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-4-carboxamida;

N-[(7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-2,5-dimetil-piridina-4-carboxamida;

N-[(7S)-5-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

N-[(7S)-5-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-5-metoxi-piridina-3-carboxamida;

5-fluoro-N-[(7S)-5-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

N-[(7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-2,3-dimetil-piridina-4-carboxamida;

N-[(7S)-5-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-2,6-dimetil-piridina-4-carboxamida;

N-[(7S)-5-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-2-carboxamida;

N-[(7S)-5-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]pirazina-2-carboxamida;

N-[(7S)-5-(3,4-diclorofenil)-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-2-metil-piridina-4-carboxamida;

N-[(7S)-5-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-5-metil-piridina-3-carboxamida;

6-acetamido-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]acetamida;

N-[(7S)-5-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-2,6-dimetil-piridina-4-carboxamida;

N-[(7S)-5-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-2-metil-piridina-4-carboxamida;

6-amino-N-[(7S)-5-[3-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

4,5-dimetil-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

N-[(7S)-5-(4-clorofenil)-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-5-metil-piridina-3-carboxamida;

2-cloro-N-[(7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-6-metil-piridina-4-carboxamida;

2-amino-6-metil-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-4-carboxamida;

6-amino-4-metil-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

2-(*terc*-butilamino)-N-[(7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-5-metil-piridina-3-carboxamida;

N-[(7S)-5-(4-clorofenil)-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-2,6-dimetil-piridina-4-carboxamida;

2-amino-N-[(7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-6-

metil-piridina-4-carboxamida;

N-[(7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-4,5-dimetil-piridina-3-carboxamida;

6-amino-N-[5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-(metoximetil)-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

6-(*terc*-butilamino)-N-[(7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-5-metil-piridina-3-carboxamida;

N-[(7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-5-fluoro-4-metil-piridina-3-carboxamida;

6-amino-N-[(7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-4-metil-piridina-3-carboxamida;

2-amino-N-[(7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-5-metil-piridina-3-carboxamida;

6-amino-N-[(7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-5-metil-piridina-3-carboxamida;

5-fluoro-4-metil-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

N-[(7S)-5-(4-clorofenil)-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-5-metoxi-piridina-3-carboxamida;

5-(metoximetil)-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

N-[(7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-5-(metoximetil)piridina-3-carboxamida;

(7S)-6-amino-N-[5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-(metoximetil)-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

(7R)-6-amino-N-[5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-(metoximetil)-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

2-cloro-6-metil-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-4-carboxamida;

N-[(7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-5-metil-1-oxido-piridin-1-io-3-carboxamida;

2-bromo-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]tiazol-5-carboxamida;

N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(pentafluoro- $\square^6$ -sulfanil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]tetrahidropiran-4-carboxamida;

N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-3-sulfamoil-benzamida;

N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-oxido-piridin-1-io-3-carboxamida;

6-amino-5-metil-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

N-[(7R)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-



carboxamida;

2-amino-N-[(7S)-5-(4-clorofenil)-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-6-metil-piridina-4-carboxamida;

2-amino-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometilsulfanil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

2-amino-6-metil-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]pirimidina-4-carboxamida;

N-[4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

2-amino-N-[(7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-6-metil-pirimidina-4-carboxamida;

2-amino-N-[(7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

2-amino-5-metil-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

6-metoxi-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]pirazina-2-carboxamida;

2-amino-4-metil-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

4-amino-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]benzamidamida;

2-amino-4-metoxi-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

2-(metilamino)-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

3-amino-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]pirazina-2-carboxamida;

N-[(7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida

2-amino-N-[(7S)-7-metil-5-[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

2-amino-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

2-amino-5-metil-N-[(7S)-7-metil-5-[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

2-amino-N-[(7S)-5-(3,4-diclorofenil)-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

2-amino-N-[(7S)-5-(4-clorofenil)-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

2-amino-N-[(7S)-5-(3,4-diclorofenil)-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-5-metil-piridina-3-carboxamida;

2-amino-5-metil-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(pentafluoro- $\square\square^6$ -sulfanil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

2-amino-N-[(7S)-5-(4-clorofenil)-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-5-metil-piridina-3-carboxamida;

2-amino-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(pentafluoro- $\square\square^6$ -sulfanil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-

il]piridina-3-carboxamida;

2-amino-5-metil-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometilsulfanil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

2-amino-N-[(7S)-5-(4-cloro-3-metil-fenil)-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

2-(fluorometil)-6-metil-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-4-carboxamida;

2-amino-N-[(7S)-5-[3-(fluorometil)-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

2-amino-N-[(7S)-5-(3-cloro-4-metil-fenil)-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

2-amino-5-metil-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

2-(2-hidroxietilamino)-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

N-[(7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-2-(2-hidroxietilamino)piridina-3-carboxamida;

6-cloro-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

2-amino-N-[(7S)-5-[3-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida;

3-[[[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]carbamoil]bencenosulfonil]fluoruro;

4-[[[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]carbamoil]bencenosulfonilo fluoruro;

6-fluoro-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]pirazina-2-carboxamida;

N-[(7S)-5-(3,4-diclorofenil)-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-6-fluoro-pirazina-2-carboxamida;

6-cloro-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]pirazina-2-carboxamida;

6-cloro-N-[(7S)-5-(3,4-diclorofenil)-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]pirazina-2-carboxamida;

y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

Compuestos específicos adicionales de acuerdo con la invención incluyen:

N-[(7S)-5-(3,4-diclorofenil)-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida o una sal clorhidrato de la misma;

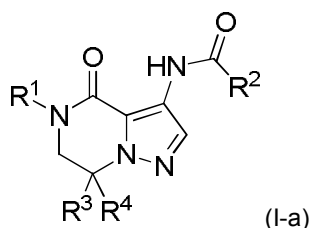
2,3-dimetil-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-4-carboxamida o una sal clorhidrato de la misma;

2-amino-N-[(7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-5-metil-piridina-3-carboxamida o una sal trifluoroacetato de la misma;

6-amino-N-[(7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-5-metil-piridina-3-carboxamida o una sal trifluoroacetato de la misma.

La presente invención se refiere adicionalmente a derivados diseñados para unirse irreversiblemente al receptor mGluR2, en particular a la cavidad alostérica del mismo.

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



y formas estereoisoméricas de los mismos, en donde

5  $R^1$  es fenilo o 2-piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo  $C_{1-4}$ , monohalo-alquilo  $C_{1-4}$ , polihalo-alquilo  $C_{1-4}$ , -alquil  $C_{1-4}$ -OH, -CN, -alquil  $C_{1-4}$ -O-alquilo  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , -O-alquilo  $C_{1-4}$ , monohalo-alquil  $C_{1-4}$ oxi, polihalo-alquil  $C_{1-4}$ oxi,  $SF_5$ ,

alquil  $C_{1-4}$ tio, monohalo-alquil  $C_{1-4}$ tio, polihalo-alquil  $C_{1-4}$ tio;

$R^2$  es fenilo sustituido por  $-S(O)_2F$ ;

$R^3$  se selecciona de hidrógeno y alquilo  $C_{1-4}$ ;

10  $R^4$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , monohalo-alquilo  $C_{1-4}$ , polihalo-alquilo  $C_{1-4}$ , -alquil  $C_{1-4}$ -O-alquilo  $C_{1-4}$  y -alquil  $C_{1-4}$ -OH;

y los N-óxidos y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

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

#### Definiciones

20 La notación "alquilo  $C_{1-4}$ ", tal como se utiliza en la presente sola o como parte de otro grupo, define un radical hidrocarburo saturado, lineal o ramificado que contiene, a menos que se indique lo contrario, de 1 a 4 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, 1-propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metil-1-propilo, 1,1-dimetiletilo y similares. La notación "-alquilo  $C_{1-4}$ -OH", tal como se utiliza en la presente sola o como parte de otro grupo, se refiere a alquilo  $C_{1-4}$ , tal como se definió anteriormente, sustituido por un grupo OH en cualquier átomo de carbono disponible. La notación "halógeno" o "halo", tal como se utiliza en la presente, sola o como parte de otro grupo, se refiere a fluoro, cloro, bromo o yodo, prefiriéndose el fluoro o cloro. La notación "monohalo-alquilo  $C_{1-4}$ , polihalo-alquilo  $C_{1-4}$ ", tal como se utiliza en la presente sola, o como parte de otro grupo, se refiere a un alquilo  $C_{1-4}$ , tal como se definió anteriormente, sustituido por 1, 2, 3 o cuando sea posible por más átomos de halo, tal como se definió anteriormente. La notación "cicloalquilo  $C_{3-7}$ ", tal como se usa en la presente, se refiere a un radical hidrocarburo cíclico saturado que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Un grupo cicloalquilo  $C_{3-7}$  particular es ciclopropilo.

35 Las formas de N-óxido de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) comprenden aquellos compuestos de Fórmula (I) en donde uno o varios átomos de nitrógeno se oxidan para formar el denominado N-óxido, particularmente aquellos N-óxidos donde un átomo de nitrógeno en un radical piridinilo se oxida. Los N-óxidos pueden formarse siguiendo los procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. La reacción de N-oxidación puede llevarse a cabo generalmente haciendo reaccionar el material de partida de la Fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metal alcalino, por ejemplo, peróxido de sodio, peróxido de potasio/ peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboperoxoico o ácido bencenocarboperoxoico halo sustituido, por ejemplo, ácido 3-cloroperoxi benzoico (o ácido 3-cloroperbenzoico), ácidos peroxoalcanoicos, por ejemplo ácido peroxoacético, alquilhidroperóxidos, por ejemplo hidroperóxido de *tert*-butilo. Disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes 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 utiliza en la presente invención, el término "sustituido" hace referencia, a menos que se indique lo contrario o sea claro a partir del contexto, a 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 utiliza el término "sustituido" son reemplazados por una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal y que la sustitución resulte en un compuesto químicamente estable, es decir, un compuesto que es lo suficientemente fuerte como para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir

de una mezcla de reacción y la formulación en un agente terapéutico.

El término "sujeto", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, más preferentemente un ser humano, que es o que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimentación.

5 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se utiliza en la presente, se refiere a una cantidad de compuesto o agente farmacéutico activo que estimula la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o humano, la cual un investigador, veterinario, médico u otro profesional sanitario desea obtener, que incluye aliviar los síntomas de la enfermedad o trastorno que se esté tratando.

10 Se pretende que el término "composición", tal como se utiliza en la presente, abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como también cualquier producto que sea el resultado, directo o indirecto, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

15 Se apreciará que algunos de los compuestos de Fórmula (I) y sus solvatos y sales de adición farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros de quiralidad y existir como formas estereoisoméricas. La expresión "compuestos de la invención", tal como se utiliza en la presente, se pretende que incluya el compuesto de Fórmula (I) y sus sales y solvatos. Tal como se utiliza en la presente, cualquier fórmula química con enlaces que se muestran solo como líneas continuas y no como enlaces en forma de cuña continua o en forma de cuña discontinua, o que se indica de otro modo que tienen una configuración particular (por ejemplo, R, S) alrededor de uno o más átomos, contempla cada estereoisómero o mezcla de dos o más estereoisómeros posible. Anteriormente y en lo sucesivo en la presente, se pretende que la expresión "compuesto de Fórmula (I)" incluya los estereoisómeros y las formas tautoméricas de este. Las expresiones "estereoisómeros", "formas estereoisoméricas" o "formas estereoquímicamente isoméricas" anteriormente o en lo sucesivo en la presente se utilizan indistintamente. La invención incluye todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención, ya sea como un estereoisómero puro o como una mezcla de dos o más estereoisómeros. Los enantiómeros son estereoisómeros que son imágenes de espejo entre sí que no se pueden superponer. 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, que no están relacionados como imágenes especulares. Si un compuesto contiene un doble enlace, los sustituyentes pueden estar en la configuración E o Z. Los sustituyentes en radicales (parcialmente) saturados cíclicos bivalentes pueden tener tanto la configuración cis como la trans, por ejemplo, si un compuesto contiene un grupo cicloalquilo disustituido, los sustituyentes pueden estar tanto en la configuración cis como en la trans. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros, racematos, isómeros E, isómeros Z, isómeros cis, isómeros trans y mezclas de estos, siempre que sea químicamente posible. Los expertos en la técnica estarán familiarizados con el significado de todos estos términos, es decir, enantiómeros, diastereoisómeros, racematos, isómeros E, isómeros Z, isómeros cis, isómeros tras y mezclas de estos. La configuración absoluta se especifica de acuerdo con el sistema de Cahn-Ingold-Prelog. La configuración en un átomo asimétrico es especificada por R o S. Los estereoisómeros resueltos cuya configuración absoluta no se conoce pueden ser designados por medio de (+) o (-), dependiendo de la dirección en la que rotan la luz polarizada en el plano. Por ejemplo, los enantiómeros resueltos cuya configuración absoluta se desconoce se puede designar como (+) o (-) dependiendo de la dirección en la cual hagan rotar el plano de la luz polarizada. Cuando se identifica un estereoisómero específico, esto quiere decir que dicho estereoisómero está sustancialmente exento, es decir, asociado con menos de un 50%, preferentemente menos de un 20%, más preferentemente menos de un 10%, aun más preferentemente menos de un 5%, en particular menos de un 2% y aun más preferentemente menos de un 1%, de los otros isómeros. Por lo tanto, cuando un compuesto de Fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como (R), esto quiere decir que el compuesto está sustancialmente exento del isómero (S); cuando un compuesto de Fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como E, esto quiere decir que el compuesto está sustancialmente exento del isómero Z; cuando un compuesto de Fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como cis, esto quiere decir que el compuesto está sustancialmente exento del isómero trans. Algunos de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) también pueden existir en su forma tautomérica. Dichas formas, en la medida que puedan existir, aunque no se indique explícitamente en la fórmula anterior, deben incluirse dentro del alcance de la presente invención. De esto se desprende que un solo compuesto puede existir tanto en formas estereoisoméricas como tautoméricas.

50 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 ser útiles, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, ya sea farmacéuticamente aceptables o no, se incluyen dentro del ámbito de la presente invención.

55 Se pretende que las sales de adición de ácidos y bases farmacéuticamente aceptables tal como se mencionan anteriormente o en lo sucesivo en la presente comprendan las formas salinas de adición de ácidos y bases atóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de Fórmula (I) sean capaces de formar. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables se pueden obtener convenientemente tratando la forma básica con un ácido adecuado de este tipo. Los ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos halhídricos, por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico, ácido sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico,

60

metanosulfónico, etanosulfónico, benzenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, pamoico y ácidos similares. A la inversa, dichas formas salinas se pueden convertir en la forma básica libre tratándolas con una base adecuada.

5 Los compuestos de Fórmula (I) que contienen un protón ácido también se pueden convertir en sus formas salinas de adición de amina o metal atóxicas tratándolas con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas salinas básicas apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales amónicas, las sales de los metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo, las sales de calcio, magnesio, potasio, sodio y litio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo, aminas aromáticas y alifáticas primarias, secundarias y terciarias tales como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, 10 dipropilamina, diisopropilamina, di-*n*-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina; las sales de hidrabamina, *N*-metil-D-glucamina, benzatina y sales de aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares. Por el contrario, la forma salina puede convertirse en la forma ácida libre tratándola con ácido.

15 El término solvato comprende las formas de adición de disolventes, así como las sales de las mismas, que los compuestos de Fórmula (I) pueden formar. Algunos ejemplos de dichas formas de adición de disolventes son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

20 En el marco de esta solicitud, un elemento, en particular cuando se mencione en relación con un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), comprende todos los isótopos y mezclas isotópicas de este elemento, ya sean de origen natural o producidos de forma sintética, con abundancia natural o en una forma enriquecida isotópicamente, por ejemplo  $^2\text{H}$ . Los compuestos radioetiquetados de Fórmula (I) pueden comprender un isótopo radiactivo seleccionado del grupo que consiste en  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{122}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$  y  $^{82}\text{Br}$ . Preferiblemente, el isótopo radiactivo se selecciona del grupo que consiste en  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$  y  $^{18}\text{F}$ .

#### Preparación

25 Los compuestos de acuerdo con la invención por lo general se pueden preparar mediante una sucesión de pasos, cada uno de los cuales será conocido para los expertos en la técnica. En particular, los compuestos se pueden preparar de acuerdo con los siguientes métodos de síntesis.

30 Los compuestos de la Fórmula (I) pueden sintetizarse en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que pueden separarse uno del otro siguiendo los procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de Fórmula (I) pueden convertirse en las formas salinas diastereoméricas correspondientes por reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas salinas diastereoméricas se separan posteriormente, por ejemplo, mediante una cristalización fraccionada o selectiva, y los enantiómeros se liberan de estas con álcali. Una forma alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de Fórmula (I) implica cromatografía líquida usando una fase estacionaria quiral o cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) quiral. Dichas formas 35 estereoquímicamente isoméricas puras también pueden obtenerse a partir de las formas estereoquímicamente isoméricas puras correspondientes de los materiales de partida adecuados, siempre que la reacción tenga lugar de manera estereoespecífica.

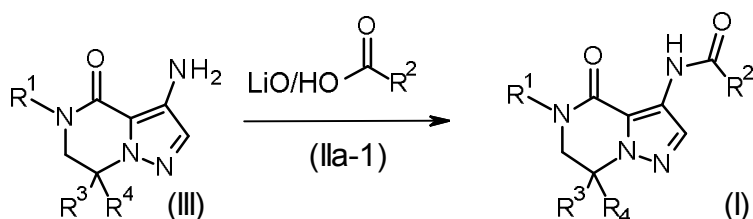
40 La configuración absoluta de los compuestos de la invención indicados en la presente se determinó mediante análisis de la mezcla racémica mediante cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) seguido por comparación de SFC de los enantiómeros separados que se obtuvieron mediante síntesis asimétrica, seguido por análisis de dicroísmo circular vibracional (VCD) de los enantiómeros particulares.

#### A. Preparación de los compuestos finales

##### Procedimiento experimental 1

45 Los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I) pueden prepararse mediante una reacción de acoplamiento de un compuesto de Fórmula (III) con un compuesto de Fórmula (IIa-1), de acuerdo con condiciones conocidas por el experto en la técnica. Dichas condiciones por ejemplo incluyen un agente de acoplamiento adecuado tal como hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(pirrolidino)fosfonio (PyBOP®) en presencia de una base adecuada tal como *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) o trietilamina ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida (DMF) o diclorometano (DCM) en condiciones de reacción adecuadas, tal como a una temperatura conveniente, típicamente 50 la temperatura ambiente (TA), durante un período de tiempo para asegurar que la reacción se complete. Un compuesto de Fórmula (IIa-1) puede obtenerse comercialmente o puede hacerse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica. En el Esquema de reacción 1, todas las variables se definen como en la Fórmula (I).

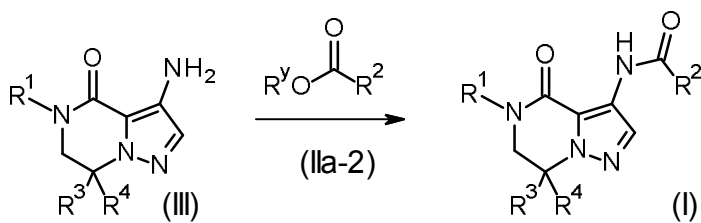
##### Esquema de reacción 1



### Procedimiento experimental 2

De forma alternativa, los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I) pueden prepararse mediante una reacción entre un compuesto de Fórmula (III) con un éster de Fórmula (IIa-2) en donde  $R^y$  es alquilo  $C_{1-4}$  de acuerdo con condiciones conocidas por el experto en la técnica. Dichas condiciones por ejemplo incluyen el uso de una base adecuada tal como bis(trimetilsilil)amida de litio o cloruro de isopropilmagnesio, en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano (THF) en condiciones de reacción adecuadas tal como a una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre  $0^{\circ}\text{C}$  y  $60^{\circ}\text{C}$ , durante un período de tiempo para asegurar que la reacción se complete. Un compuesto de Fórmula (IIa-2) puede obtenerse comercialmente o puede hacerse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica. En el Esquema de reacción 2,  $R^y$  es alquilo  $C_{1-4}$  y todas las otras variables son como se definen en la Fórmula (I).

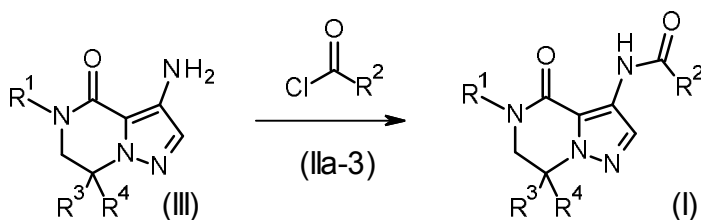
### Esquema de reacción 2



### Procedimiento experimental 3

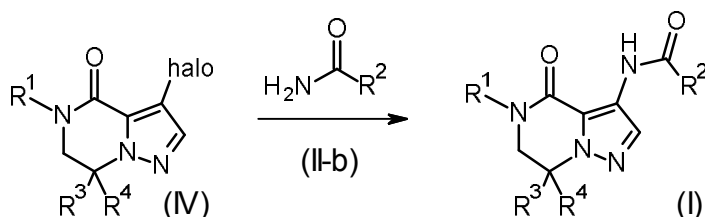
De forma alternativa, los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I) pueden prepararse mediante una reacción entre un compuesto de Fórmula (III) con un cloruro ácido de Fórmula (IIa-3) de acuerdo con condiciones conocidas por el experto en la técnica. Dichas condiciones por ejemplo incluyen el uso de una base adecuada tal como DIPEA, en un disolvente adecuado tal como diclorometano (DCM) en condiciones de reacción adecuadas tal como a una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre  $0^{\circ}\text{C}$  y  $30^{\circ}\text{C}$ , durante un período de tiempo para asegurar que la reacción se complete. Un compuesto de Fórmula (IIa-3) puede obtenerse comercialmente o puede hacerse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica. En el Esquema de reacción 3, todas las variables se definen como en la Fórmula (I).

### Esquema de reacción 3

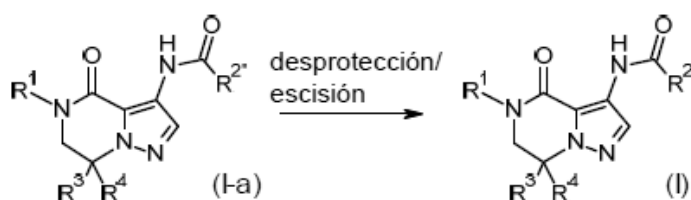


### Procedimiento experimental 4

De forma alternativa, los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I) pueden prepararse mediante una reacción de acoplamiento de Goldberg de un compuesto de Fórmula (IV) con una apropiada amida de Fórmula (II-b) de acuerdo con condiciones conocidas por el experto en la técnica. Dichas condiciones por ejemplo incluyen el uso de un catalizador de cobre adecuado tal como yoduro de cobre(I), en presencia de un ligando tal como (+/-)-trans-1,2-ciclohexanodiamina o *N,N*-dimetiletilendiamina, en presencia de una base adecuada tal como fosfato de potasio ( $\text{K}_3\text{PO}_4$ ) o carbonato de potasio ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano o mezcla de disolventes tal como una mezcla de tolueno y DMF, en condiciones de reacción adecuadas, tal como a una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre  $80^{\circ}\text{C}$  y  $120^{\circ}\text{C}$ , en particular  $100^{\circ}\text{C}$ , durante un período de tiempo para asegurar que la reacción se complete. Un compuesto de Fórmula (II-b) puede obtenerse comercialmente o puede hacerse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica. En el Esquema de reacción 4, halo se define como yodo o bromo y todas las otras variables son como se definen en la Fórmula (I).

Esquema de reacción 4Procedimiento experimental 5

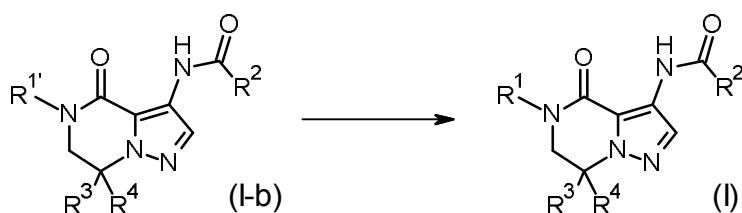
5 De forma alternativa, los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I) pueden prepararse mediante una  
 10 reacción de desprotección o escisión de un compuesto de Fórmula (I-a) de acuerdo con condiciones conocidas por  
 el experto en la técnica. Un compuesto de Fórmula (I) puede obtenerse mediante eliminación de un grupo protector  
 tal como por ejemplo (1) un grupo Boc (*tert*-butoxicarbonilo) en el compuesto de Fórmula (I-a), en presencia de un  
 medio ácido, tal como ácido clorhídrico, en un disolvente inerte tal como 1,4-dioxano, en condiciones de reacción  
 15 adecuadas, tal como a una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre 60°C y 80°C, en particular 70°C,  
 durante un período de tiempo para asegurar que la reacción se complete, o (2) un grupo *tert*-butilo en presencia de  
 un medio ácido, tal como ácido trifluoroacético, en un disolvente inerte tal como 1,2-dicloroetano, en condiciones de  
 reacción adecuadas, tal como calentamiento por irradiación de microondas, a una temperatura conveniente, en  
 particular a 120°C, durante un período de tiempo para asegurar que la reacción se complete; o mediante escisión de  
 20 los siguientes grupos en (3) a (5): (3) un grupo imidazolopirimidina mediante escisión mediada por hidrato de  
 hidrazina, o (4) un grupo acetilo en el compuesto de Fórmula (I-a), en presencia de un medio ácido, tal como una  
 mezcla de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano y ácido clorhídrico en agua, en condiciones de reacción adecuadas, tal  
 como a una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre 70°C y 90°C, en particular 80°C, durante un  
 período de tiempo para asegurar que la reacción se complete o (5) un grupo difenilimina en el compuesto de  
 Fórmula (I-a), en presencia de un medio ácido, tal como una solución de ácido clorhídrico 1M acuoso, en un  
 disolvente inerte tal como 1,4-dioxano, en condiciones de reacción adecuadas, tal como a una temperatura  
 conveniente, típicamente a TA, durante un período de tiempo para asegurar que la reacción se complete. En el  
 Esquema de reacción 5, todas las variables se definen como en la Fórmula (I) y R<sup>2</sup> incluye los residuos indicados en  
 el alcance como R<sup>2</sup> así como sus formas protegidas o formas sustituidas descritas en la presente anteriormente.

Esquema de reacción 5

25

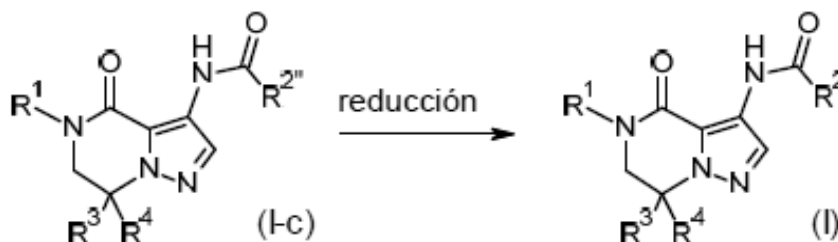
Procedimiento experimental 6

De forma alternativa, los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I) pueden prepararse mediante una  
 30 reacción de fluoración de un compuesto de Fórmula (I-b) en donde R<sup>1</sup> es fenilo o 2-piridinilo sustituido por alquil C<sub>1-4</sub>-  
 OH. Un compuesto de Fórmula (I-b) puede tratarse en presencia de un agente de fluoración tal como por ejemplo  
 trifluoruro de (dietilamino)azufre en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, DCM y agitando la mezcla de  
 reacción a TA. En el Esquema de reacción 6, todas las variables se definen como en la Fórmula (I).

Esquema de reacción 6

Procedimiento experimental 7

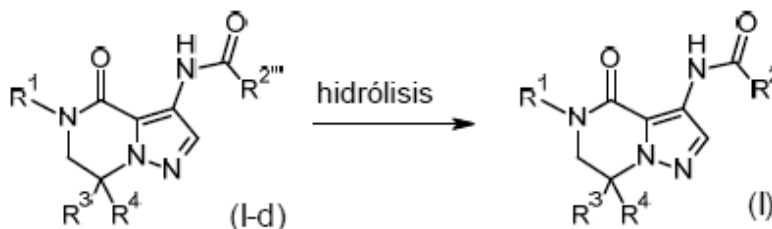
De forma alternativa, los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I) pueden prepararse mediante una reacción de reducción de un compuesto de Fórmula (I-c) en donde  $R^{2''}$  representa un precursor de  $R^2$  que contiene un grupo nitro. Un compuesto de Fórmula (I) puede obtenerse por ejemplo mediante hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador apropiado, tal como paladio sobre carbón, en atmósfera de hidrógeno, en un disolvente inerte tal como EtOH, a una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre TA hasta 40°C, durante un período de tiempo para asegurar que la reacción se complete. En el Esquema de reacción 7, todas las variables se definen como en la Fórmula (I).

Esquema de reacción 7

10

Procedimiento experimental 8

De forma alternativa, los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I) pueden prepararse mediante una reacción de hidrólisis de un compuesto de Fórmula (I-d) en donde  $R^{2'''}$  representa un precursor de  $R^2$  que contiene un nitrilo grupo tal como por ejemplo mediante hidrólisis básica de un compuesto de Fórmula (I-d). La reacción puede llevarse a cabo por ejemplo mediante agitación de una solución de nitrilo de Fórmula (I-d), en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) en un disolvente adecuado tal como EtOH, en condiciones de reacción adecuadas, tal como a una temperatura conveniente, en particular TA, durante un período de tiempo para asegurar que la reacción se complete. En el Esquema de reacción 8, todas las variables se definen como en la Fórmula (I).

Esquema de reacción 8

20

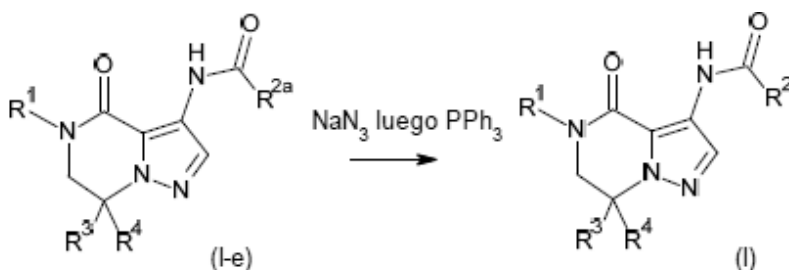
Procedimiento experimental 9

De forma alternativa, los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I), en donde  $R^2$  es un grupo heterocíclico aromático sustituido por  $\text{NH}_2$ , pueden prepararse mediante una reacción de Staudinger de un compuesto de Fórmula (I-e) en donde  $R^{2a}$  es un grupo halo de acuerdo con condiciones de reacción conocidas por el experto en la técnica. Dichas condiciones de reacción incluyen el uso de azida de sodio en presencia de una fosfina, tal como trifetilfosfina, en un disolvente adecuado tal como dimetilsulfóxido, en condiciones de reacción adecuadas, tal como a una temperatura conveniente, en particular a 120°C, durante un período de tiempo para asegurar que la reacción se complete. En el Esquema de reacción 9, todas las variables se definen como en la Fórmula (I).

Esquema de reacción 9

30

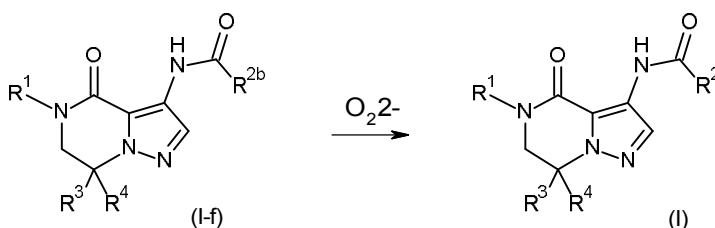




#### Procedimiento experimental 10

De forma alternativa, los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I-f) pueden convertirse en un compuesto final de Fórmula (I) en donde  $\text{R}^2$  es el N-óxido de un heterociclilo aromático que contiene nitrógeno, mediante una reacción de oxidación de un compuesto de Fórmula (I-f) en donde  $\text{R}^{2b}$  es un heterociclilo aromático con uno o varios átomos de nitrógeno que pueden oxidarse en el denominado N-óxido, siguiendo los procedimientos conocidos por el experto en la técnica. Dichas condiciones de reacción generalmente pueden llevarse a cabo haciendo reaccionar el material de partida de Fórmula (I-f) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado, tal como por ejemplo peróxido de hidrógeno, en presencia de un catalizador, tal como metiltioxorenio(VII), en un disolvente adecuado tal como DCM, tal como a una temperatura conveniente, en particular a TA, durante un período de tiempo para asegurar que la reacción se complete. En el Esquema de reacción 10, todas las variables se definen como en la Fórmula (I).

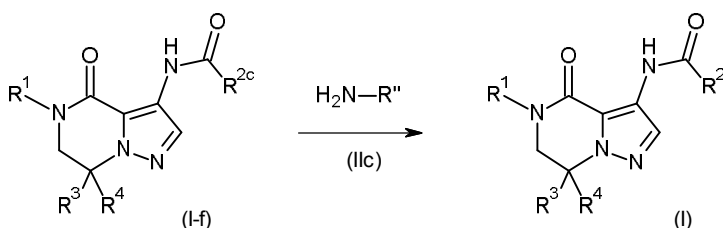
#### Esquema de reacción 10



#### Procedimiento experimental 11

De forma alternativa, los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I) en donde  $\text{R}^2$  es un heterociclilo aromático sustituido por  $\text{NHR}''$ , en donde  $\text{R}''$  es alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , pueden prepararse mediante una reacción de acoplamiento con un compuesto de Fórmula (II-c), en donde  $\text{R}''$  es alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , para convertir un compuesto final de Fórmula (I-g) en un compuesto final de Fórmula (I) de acuerdo con condiciones de reacción conocidas por el experto en la técnica. Un compuesto de Fórmula (I) puede obtenerse mediante una reacción de acoplamiento con fosfonio de un compuesto final de Fórmula (I-g) en donde  $\text{R}^{2c}$  es el N-óxido de un heterociclilo aromático que contiene nitrógeno. Dichas condiciones de reacción incluyen el uso de una sal de fosfonio adecuada tal como hexafluorofosfato de bromotripirrolidino fosfonio (PyBroP®), en presencia de una base adecuada tal como DIPEA en un disolvente adecuado tal como DCM en condiciones de reacción adecuadas, tal como a una temperatura conveniente, en particular a TA, durante un período de tiempo para asegurar que la reacción se complete. Un compuesto de Fórmula (II-c) puede obtenerse comercialmente o puede hacerse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica. En el Esquema de reacción 11, todas las variables se definen como en la Fórmula (I).

#### Esquema de reacción 11



### B. Preparación de compuestos intermediarios

#### Procedimiento experimental 12

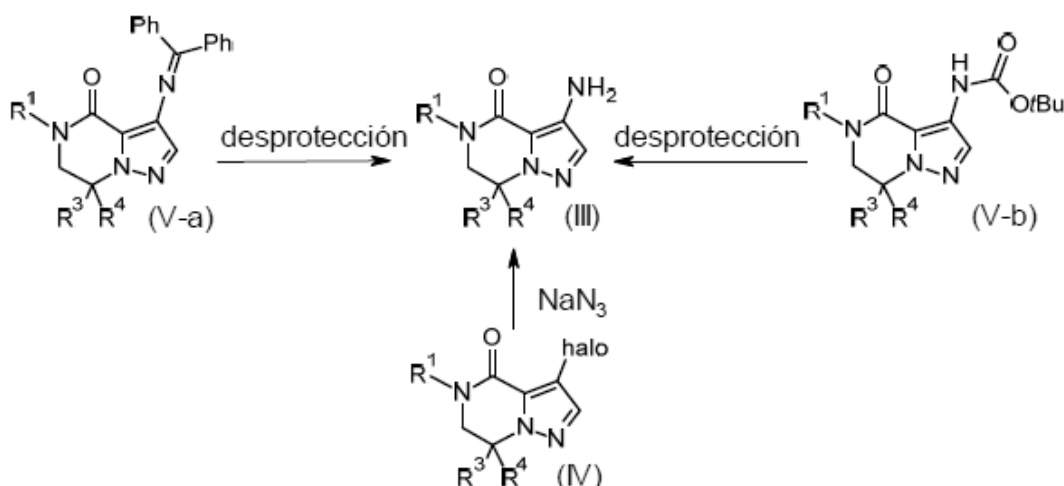
Los compuestos intermediarios de acuerdo con la Fórmula (III) pueden prepararse mediante una reacción de desprotección de un compuesto de Fórmula (V-a) o un compuesto de Fórmula (V-b) de acuerdo con condiciones conocidas por el experto en la técnica. Un compuesto de Fórmula (III) puede obtenerse mediante la eliminación del

grupo protector tal como por ejemplo un grupo benzilidenoamina tal como por ejemplo un grupo difenilimina, en el compuesto de Fórmula (V-a), en presencia de un medio ácido, tal como una solución de ácido clorhídrico 1M acuoso, en un disolvente inerte tal como 1,4-dioxano, en condiciones de reacción adecuadas, tal como a una temperatura conveniente, típicamente TA, durante un período de tiempo para asegurar que la reacción se complete.

- 5 De forma alternativa, un compuesto de Fórmula (III) puede obtenerse mediante la eliminación del grupo protector tal como por ejemplo un grupo Boc (*tert*-butoxicarbonilo) en el compuesto de Fórmula (V-b), en presencia de un 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 en el rango entre 60°C y 80°C, en particular 70°C, durante un período de tiempo para asegurar que la reacción se complete.
- 10 De forma alternativa, un compuesto de Fórmula (III) puede prepararse mediante aminación directa catalizada con cobre de un compuesto de Fórmula (IV) con azida de sodio como la fuente amino. Dichas condiciones por ejemplo incluyen el uso de azida de sodio y un catalizador de cobre adecuado tal como yoduro de cobre(I), en presencia de un ligando tal como *N,N'*-dimetiletilendiamina, en presencia de una base adecuada tal como carbonato de sodio (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) en un disolvente adecuado tal como dimetilsulfóxido (DMSO), en condiciones de reacción adecuadas, tal como a una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre 30°C y 50°C, en particular 40°C, durante un período de tiempo para asegurar que la reacción se complete.
- 15

En el Esquema de reacción 12, halo se define como bromo o yodo y todas las otras variables son como se definen en la Fórmula (I).

#### Esquema de reacción 12



20

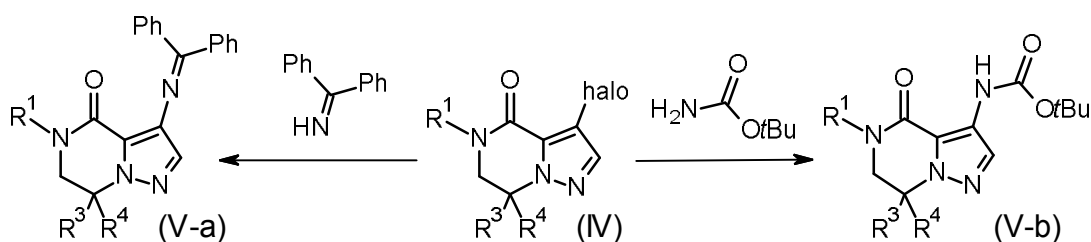
#### Procedimiento experimental 13

- Los compuestos intermediarios de acuerdo con la Fórmula (V-a) pueden prepararse mediante una reacción de aminación de Buchwald–Hartwig entre un compuesto intermediario de Fórmula (IV) y benzofenona imina. Dichas condiciones por ejemplo incluyen el uso de un sistema de catalizador de paladio adecuado tal como tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), en presencia de un ligando tal como 2,2'-*bis*(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), en presencia de una base adecuada tal como *tert*-butóxido de sodio, en un disolvente adecuado tal como tolueno, en condiciones de reacción adecuadas, tal como a una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre 80°C y 100°C, en particular 90°C, durante un período de tiempo para asegurar que la reacción se complete.
- 25

- Los compuestos intermediarios de acuerdo con la Fórmula (V-b) pueden prepararse mediante una reacción de acoplamiento de Goldberg de un compuesto de Fórmula (IV) con *tert*-butil carbamato de acuerdo con condiciones conocidas por el experto en la técnica. Dichas condiciones por ejemplo incluyen el uso de un catalizador de cobre adecuado tal como yoduro de cobre(I), en presencia de un ligando tal como (+/-)-*trans*-1,2-ciclohexanodiamina, en presencia de una base adecuada tal como K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano, en condiciones de reacción adecuadas, tal como a una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre 80°C y 120°C, en particular 100°C, durante un período de tiempo para asegurar que la reacción se complete.
- 30
- 35

En el Esquema de reacción 13, halo se define como Br o I y todas las otras variables son como se definen en la Fórmula (I).

#### Esquema de reacción 13



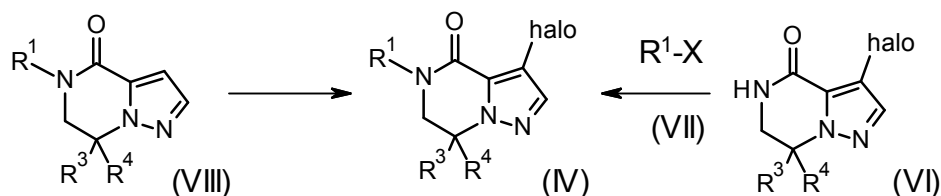
#### Procedimiento experimental 14

Los compuestos intermediarios de acuerdo con la Fórmula (IV) pueden prepararse mediante una reacción de acoplamiento de Goldberg de un compuesto de Fórmula (VI) con un haluro de fenil/2-piridinilo apropiado de Fórmula (VII) en donde X es halo, en particular bromo o yodo, de acuerdo con condiciones conocidas por el experto en la técnica. Dichas condiciones incluyen por ejemplo el uso de 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 carbonatos inorgánicos, por ejemplo carbonato de sodio (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) o carbonato de potasio (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), en un disolvente adecuado, tal como tolueno o una mezcla de tolueno y DMF, en condiciones de reacción adecuadas, tal como a una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre 60 y 140°C, o entre 100°C y 140°C, o entre 60 y 90°C, en particular 110 o 75°C, durante un período de tiempo para asegurar que la reacción se complete. Un compuesto de Fórmula (VII) puede obtenerse comercialmente o puede hacerse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica.

De forma alternativa, el compuesto intermediario de acuerdo con la Fórmula (IV) puede prepararse mediante una reacción de halogenación de un intermediario de Fórmula (VIII) con un reactivo de halogenación tal como yodo, en presencia de nitrato de amonio cérico(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 período de tiempo para asegurar que la reacción se complete.

En el Esquema de reacción 14, halo se define como Br o I y todas las otras variables son como se definen en la Fórmula (I).

#### Esquema de reacción 14



#### Procedimiento experimental 15

Los compuestos intermediarios de acuerdo con la Fórmula (VIII) pueden prepararse mediante una reacción de acoplamiento de Goldberg de un compuesto de Fórmula (IX-a) con un haluro de fenil/2-piridinilo apropiado de Fórmula (VII) en donde X es halo, en particular bromo o yodo, de acuerdo con condiciones conocidas por el experto en la técnica. Dichas condiciones incluyen por ejemplo el uso de 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 carbonatos inorgánicos, por ejemplo Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, en un disolvente adecuado, tal como tolueno o una mezcla de tolueno y DMF, en condiciones de reacción adecuadas, tal como a una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre 100°C y 140°C, en particular 110°C, durante un período de tiempo para asegurar que la reacción se complete. Un compuesto de Fórmula (VII) puede obtenerse comercialmente o puede hacerse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica.

De forma alternativa, los compuestos intermediarios de acuerdo con la Fórmula (VIII) pueden prepararse mediante una reacción de acoplamiento de Suzuki de un compuesto de Fórmula (IX-a) con un haluro de fenil/2-piridinilo apropiado de Fórmula (VII) en donde X es halo, en particular cloro, de acuerdo con condiciones conocidas por el experto en la técnica. Dichas condiciones incluyen por ejemplo el uso de un catalizador de paladio adecuado tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), en presencia de un ligando, tal como 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos), en presencia de una base, tal como carbonato de cesio, en un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano, en condiciones de reacción adecuadas, tal como a una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre 100°C y 140°C, en particular 100°C, durante un período de tiempo para asegurar que la reacción se complete.

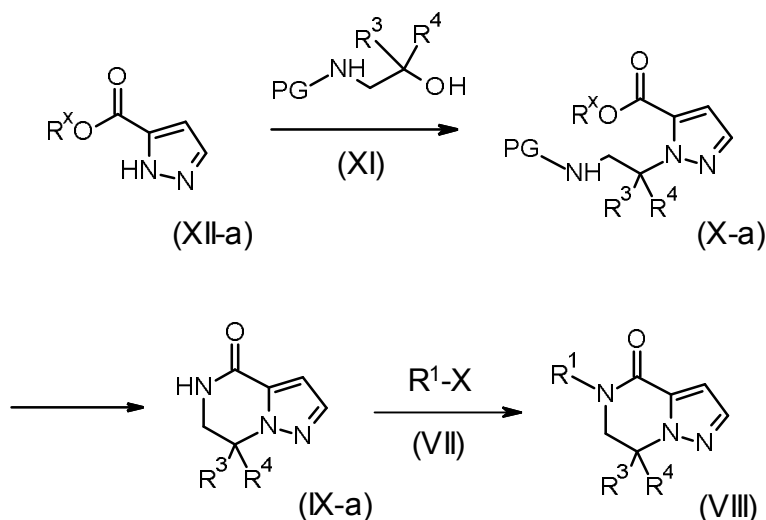
El compuesto intermediario de acuerdo con la Fórmula (IX-a) puede prepararse mediante la eliminación del grupo protector, por ejemplo un grupo Boc, en un intermediario de Fórmula (X-a), por ejemplo en presencia de un medio

ácido, tal como ácido clorhídrico, en un disolvente inerte tal como 1,4-dioxano o acetonitrilo o acetato de etilo (EtOAc), en condiciones de reacción adecuadas, tal como a una temperatura conveniente, tal como de 15°C hasta 80°C, típicamente 80°C o de 15°C hasta 30°C dependiendo del sistema disolvente, durante un período de tiempo para asegurar que la reacción se complete con posterior tratamiento con una base tal como Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o NaHCO<sub>3</sub>, en condiciones de reacción adecuadas, tal como a una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre 0°C y 40°C, en particular de 15°C hasta 30°C, durante un período de tiempo para asegurar que la reacción se complete.

El compuesto intermediario de acuerdo con la Fórmula (X-a) en donde R<sup>x</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> y PG es un grupo protector, por ejemplo un grupo Boc, puede prepararse mediante una reacción de tipo Mitsunobu entre un compuesto intermediario de Fórmula (XII-a) y un alcohol apropiado de Fórmula (XI), en presencia de una triarilfosfina adecuada, tal como trifenilfosfina o una trialquilfosfina adecuada y un reactivo azodicarboxilato de dialquilo adecuado, tal como di-*tert*-butil azodicarboxilato o dietil azodicarboxilato, en un disolvente inerte adecuado, tal como THF, en condiciones de reacción adecuadas, tal como a una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre 0°C y TA, en particular, 20°C, durante un período de tiempo para asegurar que la reacción se complete. Los compuestos intermediarios de Fórmula (XI) y de Fórmula (XII-a) pueden obtenerse comercialmente o sintetizarse de acuerdo con los procedimientos descritos en la bibliografía.

En el Esquema de reacción 15, R<sup>x</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>, PG es un grupo protector, por ejemplo Boc y todas las otras variables son como se definen en la Fórmula (I).

#### Esquema de reacción 15



#### Procedimiento experimental 16

Los compuestos intermediarios de acuerdo con la Fórmula (VI) en donde halo se define como Br o I pueden prepararse mediante la eliminación del grupo protector, por ejemplo un grupo Boc, en un intermediario de Fórmula (X-b), por ejemplo en presencia de un medio ácido, tal como ácido clorhídrico, en un disolvente inerte tal como 1,4-dioxano o acetonitrilo o acetato de etilo (EtOAc), en condiciones de reacción adecuadas, tal como a una temperatura conveniente, tal como de 15 a 80°C, típicamente 80°C o de 15-30°C, o TA, dependiendo del sistema disolvente, durante un período de tiempo para asegurar que la reacción se complete con posterior tratamiento con una base tal como Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o NaHCO<sub>3</sub>, en condiciones de reacción adecuadas, tal como a una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre 0°C y 40°C, en particular de 15 a 30°C, o TA, durante un período de tiempo para asegurar que la reacción se complete.

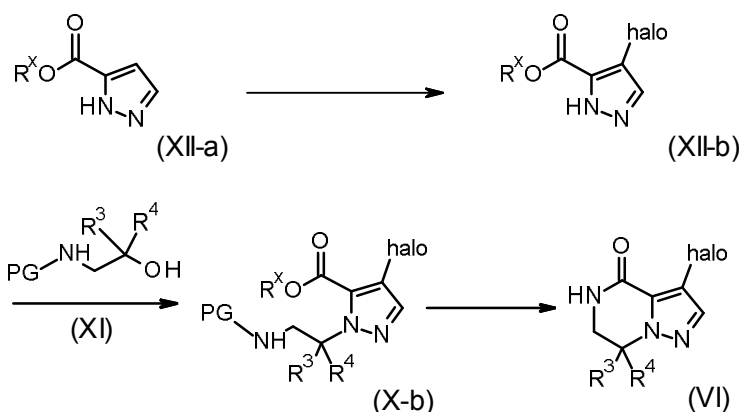
El compuesto intermediario de acuerdo con la Fórmula (X-b) en donde halo se define como Br o I, R<sup>x</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> y PG es un grupo protector, por ejemplo Boc, puede prepararse mediante una reacción de tipo Mitsunobu entre un compuesto intermediario de Fórmula (XII-b) y un alcohol apropiado de Fórmula (XI), en presencia de una triarilfosfina adecuada, tal como trifenilfosfina, o una trialquilfosfina adecuada y un reactivo azodicarboxilato de dialquilo adecuado, tal como di-*tert*-butil azodicarboxilato o dietil azodicarboxilato, en un disolvente inerte adecuado, tal como THF, en condiciones de reacción adecuadas, tal como a una temperatura conveniente, típicamente en el rango de 0°C a TA, por ejemplo 20°C, durante un período de tiempo para asegurar que la reacción se complete. Un compuesto intermediario de Fórmula (XI) puede obtenerse comercialmente o sintetizarse de acuerdo con los procedimientos descritos en la bibliografía.

El compuesto intermediario de acuerdo con la Fórmula (XII-b) en donde R<sup>x</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>, puede prepararse mediante una reacción de halogenación del intermediario de Fórmula (XII-a) con un reactivo de halogenación tal

como *N*-yodosuccinimida, en un disolvente inerte tal como DCM, en condiciones de reacción adecuadas, tal como a una temperatura conveniente, típicamente TA, durante un período de tiempo para asegurar que la reacción se complete. El compuesto intermediario de Fórmula (XII-b), en donde R<sup>x</sup> es metilo y halo es bromo, puede obtenerse comercialmente y es un material particularmente preferido para su uso en la síntesis, incluyendo a gran escala, de una variedad de compuestos finales de Fórmula (I) de acuerdo con los procedimientos generales descritos en la presente. Un compuesto intermediario de Fórmula (XII-a) puede obtenerse comercialmente o sintetizarse de acuerdo con los procedimientos descritos en la bibliografía.

En el Esquema de reacción 16, halo es bromo o yodo, R<sup>x</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>, PG es un grupo protector, tal como por ejemplo Boc y todas las otras variables son como se definen en la Fórmula (I).

#### 10 Esquema de reacción 16



Para obtener las formas de sal HCl de los compuestos, pueden usarse varios procedimientos conocidos en la técnica. En un procedimiento típico, por ejemplo, la base libre puede disolverse en DIPE o Et<sub>2</sub>O y posteriormente puede agregarse gota a gota una solución de HCl 6N en 2-propanol o una solución de HCl 1N en Et<sub>2</sub>O. Las mezclas normalmente se agitan durante 10 minutos, después de lo cual el producto puede filtrarse. La sal HCl normalmente se seca al vacío.

Los expertos en la técnica apreciarán que, en los procesos descritos anteriormente, es posible que sea necesario bloquear los grupos funcionales de compuestos intermedios con grupos protectores. En caso de que los grupos funcionales de compuestos intermedios se bloqueen con grupos protectores, los mismos pueden desprotegerse después de una etapa de reacción.

#### Farmacología

Los compuestos que se proporcionan en la presente 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 de ligandos ortoestéricos, sino a un sitio alostérico dentro la región transmembrana siete del receptor. En presencia de glutamato, los compuestos de la presente invención reducen la respuesta a mGluR2. Se espera que los compuestos que se proporcionan en la presente invención tengan su efecto en mGluR2 en virtud de su capacidad de reducir la respuesta de dichos receptores a glutamato, atenuando la respuesta del receptor.

Tal como se utiliza en la presente, el término "tratamiento" se refiere a todos los procesos, en donde puede haber una ralentización, interrupción, detención o finalización del avance de la enfermedad o un alivio de los síntomas, pero no necesariamente indica una eliminación total de todos los síntomas.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), o una forma estereoisomérica del mismo, o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en particular, un compuesto de Fórmula (I) o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo para su uso como un medicamento.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), o una forma estereoisomérica del mismo, o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en particular, un compuesto de Fórmula (I) o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento.

La invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), o una forma estereoisomérica del mismo, o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en particular, un compuesto de Fórmula (I) o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal

farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento o la prevención, en particular el tratamiento, de una afección en un mamífero, incluyendo un humano, cuyo tratamiento o prevención se ven afectados o facilitados por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos de mGluR2, en particular moduladores alostéricos negativos del mismo.

5 La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), o una forma estereoisomérica del mismo, o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en particular, un compuesto de Fórmula (I) o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención, en particular el tratamiento, de una afección en un mamífero, incluyendo un humano, cuyo tratamiento o prevención se ven afectados o facilitados por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos de mGluR2, en particular moduladores alostéricos negativos del mismo.

10 La presente invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), o una forma estereoisomérica del mismo, o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en particular, un compuesto de Fórmula (I) o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento, prevención, mejora, control o reducción del riesgo de varios trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato en un mamífero, incluido un humano, cuyo tratamiento o prevención se ven afectados o facilitados por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos negativos de mGluR2.

15 También, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), o una forma estereoisomérica del mismo, o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en particular, un compuesto de Fórmula (I) o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento, prevención, mejora, control o reducción del riesgo de varios trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato en un mamífero, incluyendo un humano, cuyo tratamiento o prevención se ven afectados o facilitados por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos negativos de mGluR2.

20 En particular, los trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato incluyen una o más de las siguientes afecciones o enfermedades del sistema nervioso central: trastornos del humor; delirio, demencia, trastornos amnésicos y otros trastornos cognitivos; trastornos usualmente diagnosticados por primera vez en la primera infancia, niñez o adolescencia; trastornos relacionados con sustancias; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; trastornos somatoformes; y trastorno del sueño hipersomnico.

25 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.

30 En particular, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno relacionado con sustancias seleccionado del grupo de dependencia del alcohol, abuso del alcohol, dependencia de anfetaminas, abuso de anfetaminas, dependencia de cafeína, abuso de cafeína, dependencia de cannabis, abuso de cannabis, dependencia de cocaína, abuso de cocaína, dependencia de alucinógenos, abuso de alucinógenos, dependencia de nicotina, abuso de nicotina, dependencia de opioides, abuso de opioides, dependencia de fenciclidina y abuso de fenciclidina.

35 En particular, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno del humor seleccionado del grupo de un trastorno depresivo mayor, depresión, depresión resistente al tratamiento, trastorno distímico, trastorno ciclotímico y trastorno del humor inducido por sustancias.

40 En particular, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno usualmente diagnosticado por primera vez en la primera infancia, la niñez o la adolescencia seleccionado de retardo mental, trastorno del aprendizaje, trastorno de las capacidades motoras, trastorno de comunicación, déficit atencional y trastornos de comportamientos alterados (tales como Déficit Atencional/Trastorno de Hiperactividad (DATH)). Otro trastorno usualmente diagnosticado por primera vez en la primera infancia, la niñez o la adolescencia es el trastorno autista.

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

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

Tal como se mencionó anteriormente, el término "tratamiento" no indica necesariamente una eliminación total de

todos los síntomas, sino que puede hacer referencia también a un tratamiento sintomático en cualquiera de los trastornos mencionados anteriormente. En particular, los síntomas que pueden tratarse incluyen, a modo no taxativo, deficiencia de la memoria, en particular en demencia o en trastorno depresivo mayor, deterioro cognitivo relacionado con la edad, deficiencia cognitiva leve y síntomas depresivos.

- 5 De los trastornos mencionados anteriormente, el tratamiento de demencia, trastorno depresivo mayor, depresión, depresión resistente al tratamiento, déficit atencional/trastorno de hiperactividad y esquizofrenia, en particular, en pacientes estabilizados con antipsicóticos, es de particular importancia.

10 La cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-IV) de la American Psychiatric Association proporciona una herramienta de diagnóstico para la identificación de los trastornos descritos en la presente. El experto en la técnica se dará cuenta de que existen nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos neurológicos y psiquiátricos descritos en la presente, y que estos evolucionan con los avances médicos y científicos.

15 Un experto en la técnica estará familiarizado con nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para las enfermedades o afecciones a las que se hace referencia en la presente. Por ejemplo, el "American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Quinta Edición. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013" (DSM-5<sup>TM</sup>) utiliza términos tales como trastornos depresivos, en particular, trastorno depresivo mayor, trastorno depresivo persistente (distimia), trastorno depresivo inducido por medicamentos y sustancias; trastornos neurocognitivos (NCD) (tanto mayor como leve), en particular, trastornos neurocognitivos debido a enfermedad de Alzheimer, NCD vascular (tal como NCD vascular presente con infartos múltiples, NCD debido a infección con VIH, NCD debido lesión cerebral traumática (TBI), NCD debido a enfermedad de Parkinson, NCD debido a enfermedad de Huntington, NCD frontotemporal, NCD debido a una enfermedad por priones y NCD inducido por sustancias/medicamentos; trastornos del neurodesarrollo, en particular, incapacidad intelectual, trastorno de aprendizaje específico, trastorno motor del neurodesarrollo, trastorno de comunicación y déficit atencional/trastorno de hiperactividad (ADHD); trastornos relacionados con sustancias y trastornos adictivos, en particular, trastorno por uso de alcohol, trastorno por uso de anfetaminas, trastorno por uso de cannabis, trastorno por uso de cocaína, trastorno por el uso de otros alucinógenos, trastorno por el uso de tabaco, trastorno por el uso de opioides y trastorno por el uso de fenciclidina; espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, en particular, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico inducido por sustancias/medicamentos; trastornos de síntomas somáticos; 20 trastorno de hipersomnolencia; y trastorno ciclotímico (que en el DSM-5<sup>TM</sup> se encuentra incluido dentro de la categoría de trastornos bipolares y trastornos relacionados). Dichos términos pueden ser utilizados por el experto en la técnica como una nomenclatura alternativa para algunas de las enfermedades o afecciones a las que se hace referencia en la presente. Un trastorno del neurodesarrollo adicional incluye el trastorno del espectro autista (ASD), que comprende de acuerdo con el DSM-5<sup>TM</sup> trastornos que se conocían anteriormente con los términos autismo infantil temprano, autismo de la infancia, autismo de Kanner, autismo de alto funcionamiento, autismo atípico, trastorno generalizado del desarrollo que se no especifica de otro modo, trastorno desintegrativo de la infancia y síndrome de Asperger. En particular, el trastorno es autismo. Especificadores asociados con el ASD incluyen aquellos donde el individuo tiene un trastorno genético, tal como en el síndrome de Rett o el Síndrome del X Frágil.

40 Por lo tanto, la invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), o una forma estereoisomérica del mismo, o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en particular, un compuesto de Fórmula (I) o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para su uso en el tratamiento de cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente.

45 La invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), o una forma estereoisomérica del mismo, o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en particular, un compuesto de Fórmula (I) o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para su uso en el tratamiento de cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente.

50 La invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), o una forma estereoisomérica del mismo, o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en particular, un compuesto de Fórmula (I) o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para el tratamiento o prevención, en particular el tratamiento, de cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente.

55 La invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), o una forma estereoisomérica del mismo, o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en particular, un compuesto de Fórmula (I) o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de cualquiera de las condiciones de enfermedad mencionadas anteriormente en la presente.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a mamíferos, preferiblemente humanos, para el

tratamiento o la prevención de cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente.

En vista de la utilidad de los compuestos de Fórmula (I), se divulga un método para el tratamiento de animales de sangre caliente, incluidos humanos, que padecen cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente, y un método para prevenir en animales de sangre caliente, incluidos humanos, cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente.

Dichos métodos comprenden la administración, es decir la administración tópica o sistémica, preferiblemente administración oral, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), una forma estereoisomérica del mismo, o un N-óxido del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en particular, un compuesto de Fórmula (I) o una forma estereoisomérica del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, a animales de sangre caliente, incluyendo humanos.

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

Un experto en la técnica reconocerá que una cantidad terapéuticamente efectiva de los NAM de la presente invención es la cantidad suficiente para modular la actividad de mGluR2 y que esta cantidad varía, entre otras cosas, dependiendo del tipo de enfermedad, la concentración del compuesto en la formulación terapéutica y la condición del paciente. Generalmente, una cantidad de NAM a administrar como agente terapéutico para tratar enfermedades en las que la modulación del mGluR2 es beneficiosa, tal como los trastornos descritos en la presente, será determinada según cada caso por el médico tratante.

En general, una dosis adecuada es aquella que resulta en una concentración de NAM en el sitio de tratamiento en el rango de 0.5 nM a 200  $\mu$ M, y más comúnmente de 5 nM a 50  $\mu$ M. Para obtener estas concentraciones de tratamiento, a un paciente que necesita el tratamiento se le administrará probablemente una cantidad diaria terapéuticamente efectiva de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg peso corporal, preferiblemente de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg peso corporal, más preferiblemente de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg peso corporal, incluso más preferiblemente de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 2.5 mg/kg peso corporal, más preferiblemente de aproximadamente 0.05 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg peso corporal, más preferiblemente de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 0.5 mg/kg peso corporal. La cantidad de un compuesto de acuerdo con la presente invención, al que también se hace referencia en la presente como principio activo, que es necesario para lograr un efecto terapéutico, variará evidentemente según cada caso, variará con el compuesto particular y la vía de administración, la edad y condición del receptor y el trastorno o enfermedad particular que se está tratando. Un método de tratamiento también puede incluir administrar el principio activo en un régimen comprendido entre una y cuatro tomas al día. En estos métodos de tratamiento, los compuestos de acuerdo con la invención se formulan preferentemente antes de la admisión. Tal como se describe a continuación en la presente, las formulaciones farmacéuticas adecuadas se preparan mediante procedimientos conocidos utilizando ingredientes conocidos y de los que se puede disponer fácilmente.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en combinación con uno o más fármacos 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 resultar útiles, donde la combinación de los fármacos juntos es más segura y más efectiva que el fármaco solo. 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, donepazil, galantamina, fisostigmina y rivastigmina) y/o inhibidores de la recaptación de neurotransmisores antidepresivos. 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 uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades en las que la modulación del receptor mGluR2 es beneficiosa, tal como los trastornos descritos en la presente. Aunque es posible administrar el principio activo solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica. Por consiguiente, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención, en particular un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), un N-óxido, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, más en particular, un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo. El portador o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no nocivos para los receptores de los mismos.

Los compuestos de acuerdo con la invención, en particular los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I), los N-



5 óxidos del mismo, las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, los solvatos y las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo, más en particular los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, los solvatos y las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo, o cualquier subgrupo o combinación del mismo pueden formularse en varias formas farmacéuticas con fines de administración. Como composiciones adecuadas, se pueden citar todas las composiciones empleadas normalmente para administrar fármacos por vía sistémica.

10 Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, utilizando métodos como los descritos en Gennaro et al. Remington's Pharmaceutical Sciences (18<sup>th</sup> ed., Mack Publishing Company, 1990, ver especialmente la Parte 8: Preparados farmacéuticos y su elaboración). Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal, como el principio activo se combina mezclándose bien con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, pudiendo tomar dicho portador o diluyente una gran variedad de formas, dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en forma de dosificación unitaria adecuada, en particular, para la administración oral, tópica, rectal o percutánea, por 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 soluciones; o portadores sólidos tales como, por ejemplo, almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, se prefiere la administración oral, y los comprimidos y cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el portador normalmente comprenderá agua estéril, al menos en gran parte, a pesar de que también pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo tensioactivos, para ayudar en la solubilidad. Se pueden preparar soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprenda solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos, agentes de suspensión y similares que sean adecuados. También se incluyen preparaciones en forma sólida que deben convertirse, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinados con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, donde los aditivos no provocan ningún efecto perjudicial significativo en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de varias formas, por ejemplo, como un parche transdérmico, como una unción puntual o como una pomada.

40 Es especialmente conveniente formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en formas farmacéuticas unitarias debido a la uniformidad de la dosis y a que se pueden administrar fácilmente. La expresión "forma farmacéutica unitaria", tal como se utiliza en la presente, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, asociada con el portador farmacéutico requerido. Ejemplos de dichas formas de dosificación unitaria son comprimidos (incluidos comprimidos marcados o recubiertos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvo, obleas, supositorios, soluciones o suspensiones inyectables y similares, cucharaditas, cucharadas y múltiplos segregados de los mismos.

45 Dado que los compuestos de acuerdo con la invención son compuestos que pueden administrarse oralmente, las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de asistencia para la administración son especialmente ventajosas.

50 Para mejorar la solubilidad y/o estabilidad de los compuestos de Fórmula (I) en las composiciones farmacéuticas puede ser ventajoso emplear  $\alpha$ -,  $\beta$ - o  $\gamma$ -ciclodextrinas o sus derivados, en particular ciclodextrinas sustituidas por hidroxialquilo, por ejemplo, 2-hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina o sulfobutil- $\beta$ -ciclodextrina. Asimismo, codisolventes, tales como alcoholes, pueden mejorar la solubilidad y/o estabilidad de los compuestos de acuerdo con la invención en composiciones farmacéuticas.

55 La dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de Fórmula (I) utilizado, la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección que se esté tratando, la edad, el peso, el sexo, el alcance del trastorno y el estado físico general del paciente particular, así como también de otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como bien sabrán los expertos en la técnica. Además, es obvio que dicha cantidad diaria eficaz se puede reducir o incrementar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescriba los compuestos de la presente invención.

60 Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá entre un 0.05 y un 99% en peso, preferentemente entre un 0.1 y un 70% en peso, más preferentemente entre un 0.1 y un 50% en peso del principio activo, y entre un 1 y un 99.95% en peso, preferentemente entre un 30 y un 99.9% en peso, más preferentemente entre un 50 y un 99.9% en peso de un portador farmacéuticamente aceptable, estando todos los

porcentajes basados en el peso total de la composición.

La cantidad de un compuesto de Fórmula (I) que se puede combinar con un material portador para producir una única forma farmacéutica variará dependiendo de la enfermedad tratada, la especie de mamífero y el modo particular de administración. Sin embargo, como norma general, las dosis unitarias adecuadas para los compuestos de la presente invención pueden contener, por ejemplo, preferentemente entre 0.1 mg y aproximadamente 1000 mg del compuesto activo. Una dosis unitaria preferida es entre 1 mg a aproximadamente 500 mg. Una dosis unitaria más preferida es entre 1 mg a aproximadamente 300 mg. Una dosis unitaria aun más preferida consiste en 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 forma que la dosificación total para un adulto de 70 kg se encuentra en el rango de a 0.001 a aproximadamente 15 mg por peso del sujeto en kg por administración. Una dosis preferida es aquella comprendida entre 0.01 y aproximadamente 1.5 mg por kg de peso del sujeto por administración, y dicha terapia se puede prolongar durante varias semanas o meses y, en algunos casos, años. Sin embargo, se sobreentenderá que el nivel posológico específico para cualquier paciente particular dependerá de varios factores, incluidos la actividad del compuesto específico empleado; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la dieta del individuo que esté siendo tratado; el tiempo y la vía de administración; la tasa de excreción; otros fármacos que hayan sido administrados previamente; y la gravedad de la enfermedad particular que se esté tratando, como bien sabrán los expertos en la técnica.

Una dosis típica puede ser 1 mg a aproximadamente 100 mg de comprimido o 1 mg a aproximadamente 300 mg que se toman una vez al día, o múltiples veces al día, o una cápsula o comprimido de liberación única que se toma una vez al día y que contiene un contenido proporcionalmente más alto de principio activo. El efecto de liberación lenta se puede obtener con materiales capsulares que se disuelven a valores de pH diferentes, con cápsulas que se liberan lentamente por acción de la presión osmótica, o mediante cualquier otro método conocido de liberación controlada.

Puede ser necesario emplear dosis que no estén comprendidas en estos rangos en algunos casos, como será evidente para los expertos en la técnica. Además, se observa que el profesional sanitario o médico tratante sabrá cómo y cuándo comenzar, interrumpir, ajustar o terminar la terapia junto con la respuesta del paciente individual.

Tal como se mencionó anteriormente, la invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende los compuestos de acuerdo con la invención y uno o más fármacos para su uso como un 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) u otros fármacos pueden ser útiles. 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 las enfermedades o afecciones para las cuales también pueden ser útiles los compuestos de Fórmula (I) u otros fármacos. La presente invención también se refiere a una combinación de un compuesto de 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 acetilcolinaesterasa (por ejemplo, donepezil, galantamina, fisostigmina y rivastigmina) y/o inhibidores de la recaptación de neurotransmisores antidepresivos. En particular, la presente invención también se refiere a una combinación de un compuesto de acuerdo con la presente invención y antipsicótico(s), 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 medicamento. La presente invención también se refiere a un producto que comprende (a) un compuesto de acuerdo con la presente invención, un N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable de mismo o un solvato del mismo, en particular, una sal farmacéuticamente aceptable de mismo o un solvato del mismo, y (b) un componente adicional seleccionado de antipsicóticos, antagonistas del receptor de NMDA (por ejemplo, memantina); antagonistas de NR2B; inhibidores de acetilcolinaesterasa y/o inhibidores de la recaptación de neurotransmisores antidepresivos, como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o la prevención de una afección en un mamífero, incluido un humano, cuyo tratamiento o prevención es afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de los moduladores alostéricos de mGluR2, en particular, moduladores alostéricos negativos de mGluR2. Más en particular, el componente adicional (b) se selecciona de antipsicóticos o memantina y/o un antagonista de NR2B. Los diferentes fármacos de dicha combinación o producto pueden combinarse en una sola preparación junto con portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables, o pueden presentar cada uno una preparación separada junto con portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Se pretende que los siguientes ejemplos ilustren el alcance de la presente invención, pero sin limitarla.

#### Química

En los siguientes Ejemplos se ilustran diversos métodos para preparar los compuestos de esta invención. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se obtuvieron a partir de proveedores comerciales y se utilizaron sin purificación adicional.

De aquí en adelante, "ac." significa acuoso; "BEH" significa híbrido de etilsiloxano/sílice con puente; "Boc" o "BOC" significa *tert*-butilxicarbonilo; "BINAP" significa (1,1'-binaftaleno-2,2'-diil)bis(difenilfosfina); "Cl" significa ionización

química; "CSH" significa híbrido de superficie cargada; "conc." significa concentrado; "DAD" significa detector de arreglo de diodos; "DAST" significa trifluoruro de dietilaminosulfuro; "DIPEA" significa diisopropiletilamina; "dil." significa diluido; "THF" significa tetrahidrofurano; "Et<sub>3</sub>N" significa trietilamina; "DIPE" significa diisopropiléter; "DMF" significa *N,N*-dimetilformamida; "Et<sub>2</sub>O" significa dietiléter; "EtOAc" significa acetato de etilo; "DCM" significa diclorometano; "DMSO" significa dimetilsulfóxido; "HS" significa sílice de alta resistencia; "L" significa litro; "LRMS" significa espectrometría/espectros de masas de baja resolución; "Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>" significa tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0); "Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>" significa tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0); "Pd(OAc)<sub>2</sub>" significa acetato de paladio(II); "PyBOP®" significa hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(pirrolidino)fosfonio y es una marca registrada de Merck KGaA; "Xantphos" significa 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno; "PyBrop®" significa hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio y es una marca registrada de Merck KGaA; "HATU" significa hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio; "HPLC" significa cromatografía líquida de alto rendimiento; "HRMS" significa espectrometría/espectros de masas de alta resolución; "mL" o "ml" significa mililitro; "NH<sub>4</sub>Ac" significa acetato de amonio; "EtOH" significa etanol; "ES" significa electropulverización; "iPrOH" significa isopropanol; "iPrNH<sub>2</sub>" significa isopropilamina; "MeOH" significa metanol; "MeCN" significa acetonitrilo; "MSD" significa detector selectivo de masa; "eq" significa equivalente(s); "RP" significa Fase inversa; "ta" o "TA" significan temperatura ambiente; "P.f." significa punto de fusión; "min" significa minutos; "h" significa hora(s); "s" significa segundo(s); "TOF" significa tiempo de vuelo; "TEA" significa trietilamina; "QTOF" significa cuadrupolo-tiempo de vuelo; "cuant." significa cuantitativo; "sat." significa saturado; "SFC" significa cromatografía de fluidos supercríticos; "SM" significa material de partida; "sol." significa solución; "SQD" significa detector cuadrupolo simple; "UPLC" significa cromatografía líquida de ultra alto rendimiento.

Las reacciones asistidas por microondas se realizaron en un reactor monomodal: reactor de microondas Initiator™ Sixty EXP (Biotage AB) o en un reactor multimodal: MicroSYNTH Labstation (Milestone, Inc.).

Las reacciones de hidrogenación se llevaron a cabo en un hidrogenador de flujo continuo: H-CUBE® de ThalesNano Nanotechnology Inc.

25 La cromatografía de capa fina (TLC) se llevó a cabo en placas de gel de sílice 60 F254 (Merck) utilizando disolventes aptos para el uso como reactivos. La cromatografía en columna abierta se realizó sobre gel de sílice, tamaño de partícula 60 Å, malla = 230-400 (Merck) usando técnicas estándar. La cromatografía en columna instantánea automatizada se llevó a cabo usando cartuchos listos para conectar de diferentes empresas, sobre gel de sílice irregular (columnas instantáneas desechables de fase normal) en sistemas instantáneos diferentes.

30 Resonancia magnética nuclear (NMR): Para varios compuestos, los espectros de <sup>1</sup>H NMR se registraron en un espectrómetro Bruker Avance III, Bruker DPX-400 o Bruker AV-500 con secuencias de pulsos estándar, que funcionan a 400 MHz y 500 MHz, respectivamente. Los desplazamientos químicos (δ) se presentan en partes por millón (ppm) campo abajo respecto al tetrametilsilano (TMS), que se utilizó como patrón interno.

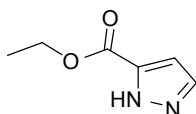
35 Los espectros de IR y VCD se registraron a una resolución de 4 cm<sup>-1</sup> en un espectrómetro FTIR Equinox equipado con el módulo de VCD PMA 37 (Bruker, Alemania). Se utilizaron un filtro de paso bajo (<1830cm<sup>-1</sup>), polarizador de BaF<sub>2</sub>, modulador fotoelástico de ZnSe (Hinds Instruments PEM-90) oscilando en la frecuencia de 50 Hz y amplificador sincrónico digital a 1mV.

40 Se utilizaron (SRS – SR830 DSP). Se disolvieron muestras en CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se colocaron en una celda de KBr desmontable con un espaciador de Teflon de 0.09 mm (tiempo de recolección de 1 h). Se utilizó el software OPUS (Bruker, Alemania) para el procesamiento de espectros.

45 Se llevó a cabo una búsqueda conformacional minuciosa a nivel de la mecánica molecular utilizando MacroModel para realizar un muestreo combinado torsional/de bajo modo con el campo de fuerza OPLS-2005. Los mínimos localizados se optimizaron utilizando Jaguar a nivel de B3LYP/6-31G\*\* con un modelo de solvatación continuo de Poisson-Boltzmann para imitar un disolvente de diclorometano. Todas las conformaciones dentro del intervalo de 10 kJ/mol se utilizaron para estimular el espectro de VCD e IR. Las fuerzas dipolo y rotacional se calcularon al mismo nivel de B3LYP/6-31G\*\* utilizando Jaguar.

## Preparación de Compuestos Intermediarios

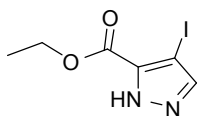
### Intermediario 1 (I-1)



50 Se agregó ácido sulfúrico (10 mL, 187.6 mmol) a una solución de ácido 1-*H*-pirazol-3-carboxílico (1.93 g, 17.22 mmol) en EtOH (20 mL). La mezcla se agitó a 90°C durante 15 h. Luego se dejó enfriar hasta alcanzar TA y los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se vertió en agua y la solución se basificó con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y el disolvente se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto intermediario I-1 como un sólido blanco (2.28 g, 93 % de pureza, 94%) que se utilizó en el siguiente

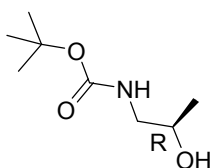
paso sin purificación adicional.

#### Intermediario 2 (I-2)



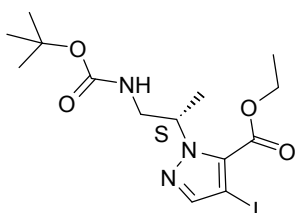
- 5 Se disolvió el Intermediario I-1 (100 g, 0.68 mol) y *N*-yodosuccinimida (213.5 g, 0.95 mol) en DCM (2 L). La mezcla se agitó a TA durante 24 h. La mezcla se trató con una solución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y una solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y el disolvente se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto intermediario I-2 como un sólido blanco (160 g, 85%).

#### Intermediario 3 (I-3)



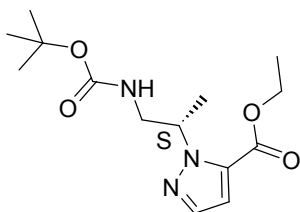
- 10 Se agregó di-*tert*-butil dicarbonato (58.1 g, 266.3 mmol) en DCM (50 mL) a una solución agitada de (*R*)-(-)-1-amino-2-propanol en DCM (50 mL) a 0°C en nitrógeno. La mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua fría y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar el intermediario I-3 como un aceite incoloro (47 g, cuant.). El producto se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

#### 15 Intermediario 4 (I-4)



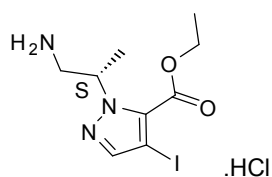
- 20 Se agregó di-*tert*-butil azodicarboxilato (4.67 g, 20.3 mmol) a una solución agitada del intermediario I-2 (3 g, 11.28 mmol), intermediario I-3 (4.44 g, 22.55 mmol) y trifenilfosfina (5.32 g, 20.3 mmol) en THF (56 mL) en nitrógeno. La mezcla se agitó a TA durante 5 h. El disolvente se evaporó al vacío y el producto bruto se trituró con DIPE. El sólido se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; EtOAc en heptano 0/100 a 30/70). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto intermediario I-4 como un aceite incoloro (4.9 g, 91% de pureza, 93%).

#### Intermediario 5 (I-5)



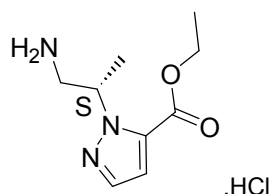
- 25 El compuesto intermediario I-5 se sintetizó siguiendo un abordaje similar al descrito para el intermediario I-4. Comenzando a partir del intermediario I-1 (25.82 g, 184.25 mmol) y el intermediario I-3 (47.16 g, 239.5 mmol), se obtuvo el compuesto intermediario I-5 como un aceite amarillo (123 g, cuant) que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

#### 30 Intermediario 6 (I-6)



Una solución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (10 mL, 40 mmol) se agregó a una solución del intermediario **I-4** (4.2 g, 9.63 mmol) en acetonitrilo (20 mL). La mezcla se agitó a 80°C durante 2 h. El disolvente se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto intermediario **I-6** (3.5 g, 97%).

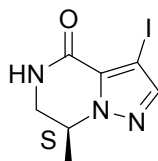
#### 5 Intermediario 7 (I-7)



El compuesto intermediario **I-7** se sintetizó siguiendo un abordaje similar al descrito para el intermediario **I-6**. Comenzando a partir del intermediario **I-5** (54.79 g, 184.25 mmol) y una solución 4M de HCl en 1,4-dioxano (415 mL, 1.66 mol), se obtuvo el compuesto intermediario **I-7** como un sólido blanco (32.5 g, 82% de pureza, 75%) que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

10

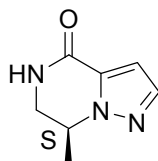
#### Intermediario 8 (I-8)



El intermediario **I-6** como sal HCl (180 g, 350.4 mmol) se disolvió en una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 L). La mezcla se agitó a TA durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se separaron, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y los disolventes se evaporaron al vacío. Luego el residuo se lavó con *tert*-butil metil éter para proporcionar el compuesto intermediario **I-8** (92 g, 90%).

15

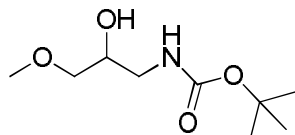
#### Intermediario 9 (I-9)



El compuesto intermediario **I-9** se sintetizó siguiendo un abordaje similar al descrito para el intermediario **I-8**. Comenzando a partir del intermediario **I-7** (32.5 g, 139.1 mmol), se obtuvo el compuesto intermediario **I-9** como un sólido (14.8 g, 70%).

20

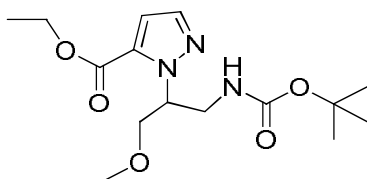
#### Intermediario 10 (I-10)



El compuesto intermediario **I-10** se sintetizó siguiendo un abordaje similar al descrito para **I-3**. Comenzando a partir de 1-amino-3-metoxi-2-propanol (2.3 g, 21.876 mmol) y agregando un paso de purificación (cromatografía instantánea en columna (sílice; MeOH en DCM 0/100 a 5/95)) se obtuvo **I-10** (3.1 g, 69%).

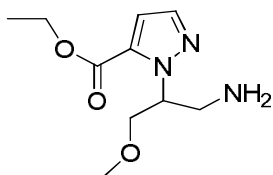
25

#### Intermediario 11 (I-11)



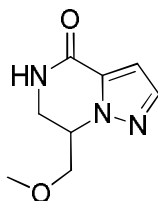
- 5 Se agregó di-*tert*-butil azodicarboxilato (7.30 g, 31.68 mmol) a una solución agitada de **I-1** (1.78 g, 12.671 mmol), intermediario **I-10** (3.12 g, 15.21 mmol) y trifenilfosfina (8.31 g, 31.68 mmol) en THF (80 mL) en nitrógeno a 0°C. La mezcla se agitó a TA durante 1 h. El disolvente se evaporó y el residuo se trató con DIPE, el sólido se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; EtOAc en heptano 0/100 a 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto intermediario **I-11** (4 g, 96%).

#### Intermediario 12 (I-12)



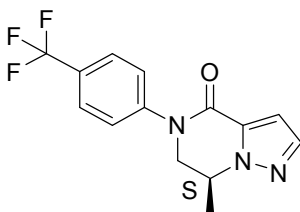
- 10 Se agregó HCl (4 M en dioxano, 15.3 mL, 61.1 mmol) a una solución de **I-11** (4 g, 12.22 mmol) en MeCN (55.3 mL). La mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto intermediario **I-12** (2.77 g) que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

#### Intermediario 13 (I-13)



- 15 Se agregó NaHCO<sub>3</sub> (solución saturada acuosa, 40 mL) a una solución del intermediario **I-12** (2.77 g, 12.19 mmol) en MeOH (14.20 mL). La mezcla se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM, EtOAc y THF/EtOAc 1:1. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto intermediario **I-13** (1.92 g) que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.
- 20 El intermediario **I-13** también se preparó mediante reacción del intermediario **I-12** (48 g, 52.44 mmol, 25% de pureza) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (53 g, 0.5 mol) en una mezcla de 1,4 dioxano (0.5 L) y agua (0.2 L). La mezcla se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice; EtOAc en éter de petróleo 1/10 a 10/0). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío
- 25 para proporcionar el compuesto intermediario **I-13** (6.22 g, 64%).

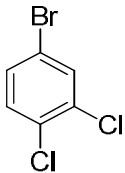
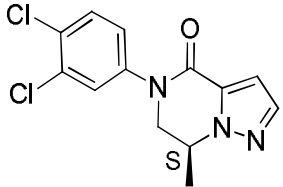
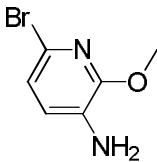
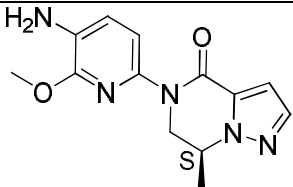
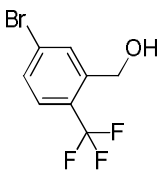
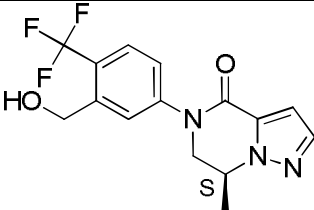
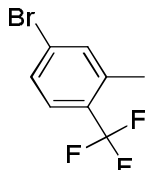
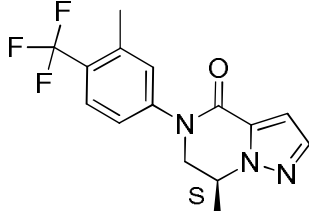
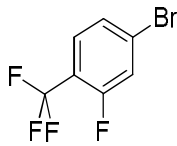
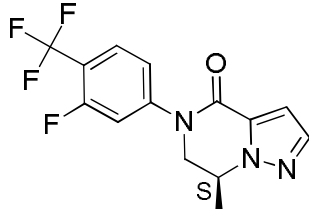
#### Intermediario 14 (I-14)

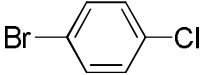
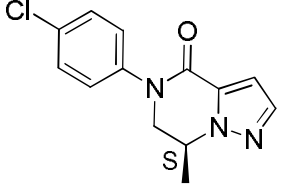
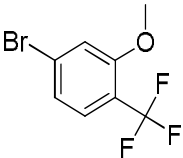
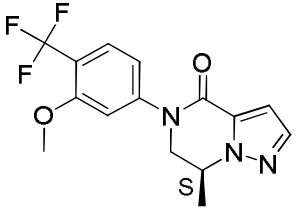
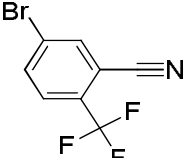
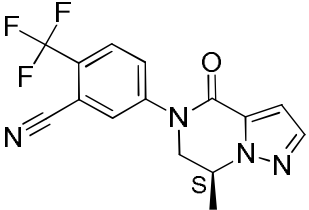
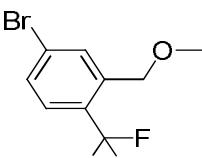
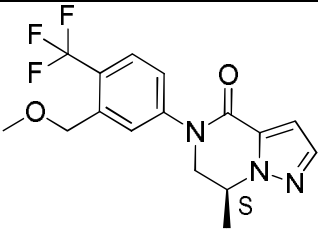
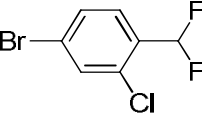
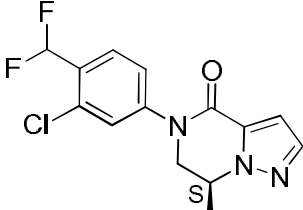
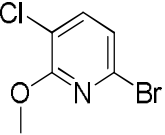
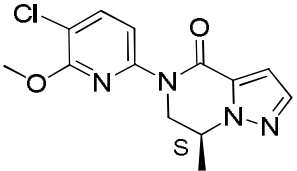


- 30 Una mezcla del intermediario **I-9** (5 g, 33.01 mmol), yoduro de cobre(I) (3.78 g, 19.85 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9.14 g, 66.15 mmol) en tolueno (150 mL) se enjuagó con nitrógeno durante unos pocos minutos. Luego se agregaron 4-bromobenzotrifluoruro (9.3 mL, 66.1 mmol) y *N,N'*-dimetil-etilendiamina (2.1 mL, 19.8 mmol). La mezcla se agitó en nitrógeno a TA durante 10 min y luego se agitó a 100°C durante 16 h. Luego, se agregó DMF (20 mL) y la mezcla se agitó a 100°C durante 8 h. Luego se agregaron agua, una solución concentrada de amoníaco y DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó

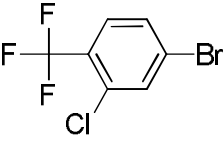
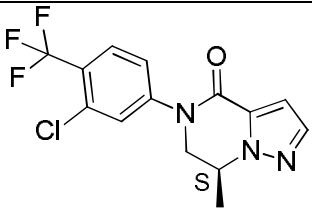
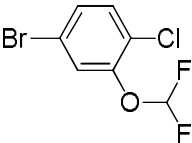
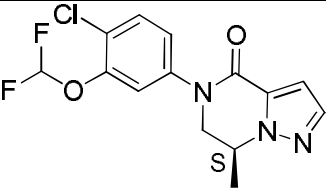
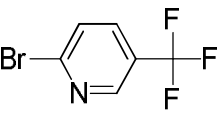
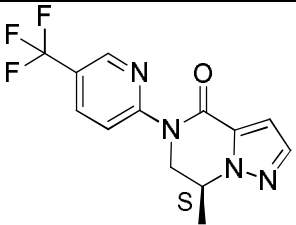
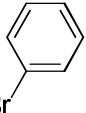
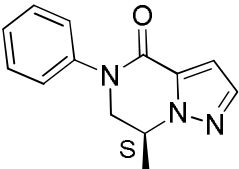
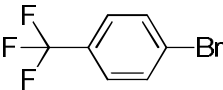
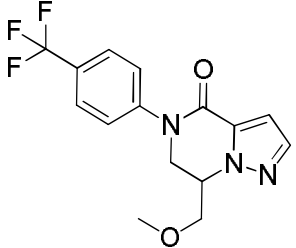
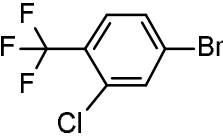
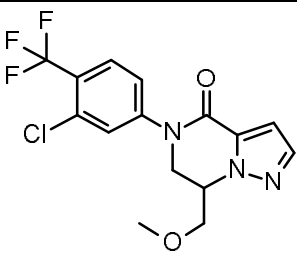
mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; EtOAc en DCM 0/100 a 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto intermediario **I-14** como un aceite amarillo claro (9.6 g, 98%).

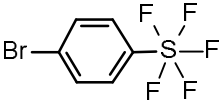
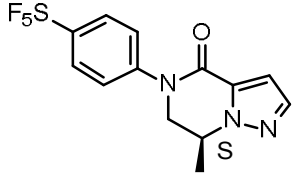
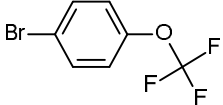
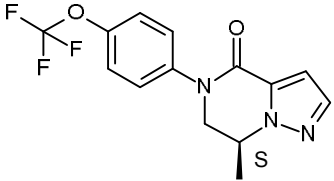

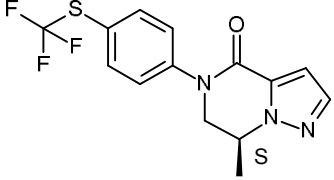
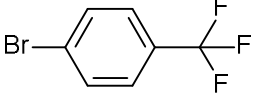
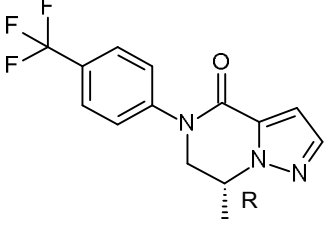
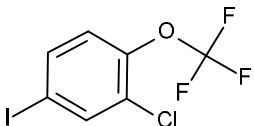
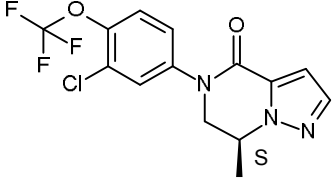
En un procedimiento análogo al descrito para **I-14**, se sintetizaron los siguientes intermediarios:

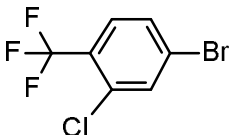
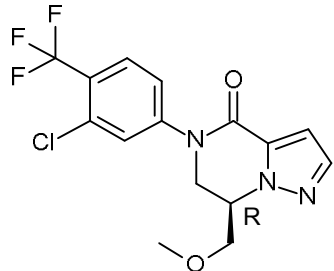
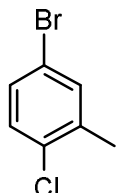
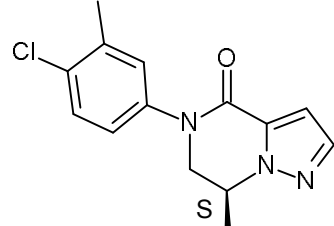
Material de partida	Reactivo	Producto intermediario
I-9	 (disolvente: tolueno/DMF)	 <b>I-15</b>
I-9	 (disolvente: tolueno/DMF)	 <b>I-16</b>
I-9	 (disolvente: tolueno)	 <b>I-17</b>
I-9	 (disolvente: tolueno)	 <b>I-18</b>
I-9	 (disolvente: tolueno/DMF)	 <b>I-19</b>

Material de partida	Reactivo	Producto intermedio
I-9	 (disolvente: tolueno)	 I-20
I-9	 (disolvente: tolueno/DMF)	 I-21
I-9	 (disolvente: tolueno)	 I-22
I-9	 (disolvente: tolueno)	 I-23
I-9	 (disolvente: tolueno)	 I-24
I-9	 (disolvente: tolueno)	 I-25 (*)



Material de partida	Reactivo	Producto intermedio
I-9	 <p>(disolvente: tolueno)</p>	 <p>I-26</p>
I-9	 <p>(disolvente: tolueno)</p>	 <p>I-27</p>
I-9	 <p>(disolvente: tolueno)</p>	 <p>I-28 (**)</p>
I-9	 <p>(disolvente: tolueno/DMF)</p>	 <p>I-29</p>
I-13	 <p>(disolvente: tolueno)</p>	 <p>I-30</p>
I-13	 <p>(disolvente: tolueno)</p>	 <p>I-31</p>

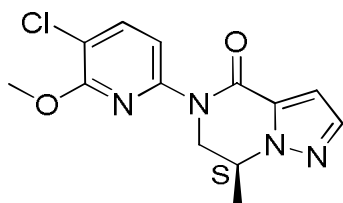
Material de partida	Reactivo	Producto intermedio
I-9		 <p style="text-align: center;"><b>I-97</b></p>
I-9		 <p style="text-align: center;"><b>I-109</b></p>
I-9		 <p style="text-align: center;"><b>I-113</b></p>
I-120		 <p style="text-align: center;"><b>I-121</b></p>
I-9		 <p style="text-align: center;"><b>I-128</b></p>

Material de partida	Reactivo	Producto intermediario
I-132		 I-134
I-9		 I-136

(\*) El Intermediario **I-25** también se hizo de acuerdo con el procedimiento descrito más adelante de **I-16** utilizando *tert*-butil nitrito como el reactivo.

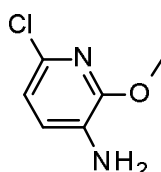
(\*\*) El Intermediario **I-28** también se hizo de acuerdo con el procedimiento descrito más adelante para **I-35** utilizando 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina como el reactivo.

#### 5 (\*)Intermediario 25 (I-25)



A una suspensión de  $\text{CuCl}_2$  (625 mg, 4.646 mmol) y  $\text{LiCl}$  (492 mg, 11.616 mmol) en MeCN (10 mL) a 60°C, se agregó *tert*-butil nitrito (4.5 mL, 37.52 mmol) y la mezcla se agitó a 60°C durante 10 min. Luego se agregó lentamente el intermediario I-16 (1.43 g, 3.872 mmol) en MeCN (20 mL). La reacción se agitó a 60°C durante 16 h.  
 10 Luego se enfrió hasta alcanzar 0°C y se aplacó con una solución de HCl diluido y se extrajo con DCM (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada acuosa de NaCl, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y el disolvente se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; EtOAc en DCM 0/100 a 20/80). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se concentraron al vacío para proporcionar el intermediario **I-25** (783 mg, 69%) como un sólido amarillo.

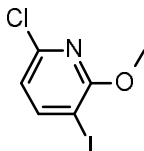
#### 15 Intermediario 32 (I-32)



Se agregó metóxido de sodio (25 %p en MeOH, 3.7 mL, 64.8 mmol) a una solución agitada de 3-amino-2,6-dicloropiridina (3 g, 18.4 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL). La mezcla se agitó a 140°C durante 20 min con irradiación por microondas. La mezcla se trató con una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y agua y se agitó durante 30 min. Luego la mezcla se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$ , se lavó con salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y los disolventes se concentraron al  
 20

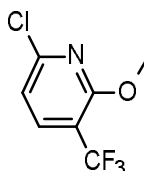
vacío para proporcionar el compuesto intermediario **I-32** (3.09 g, cuant.) como un sólido marrón que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

**Intermediario 33 (I-33)**



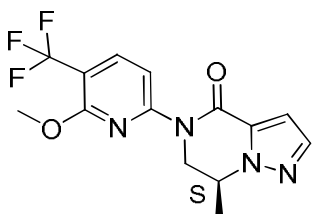
- 5 A una suspensión de yoduro de cobre(I) (7.86 g, 41.3 mmol) y *tert*-butil nitrito (48 mL, 41.3 mmol) en MeCN (600 mL), intermediario **I-32** en MeCN (600 mL) se agregó lentamente a 0°C durante 5 min. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. Luego se agitó a 65°C durante 1 h. Lo bruto se filtró sobre tierra de diatomeas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con Et<sub>2</sub>O. La fase orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y los disolventes se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto intermediario **I-33** (7.96 g, 71%) como un aceite marrón que se utilizó en el
- 10 siguiente paso de la reacción sin purificación adicional.

**Intermediario 34 (I-34)**

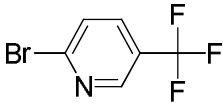
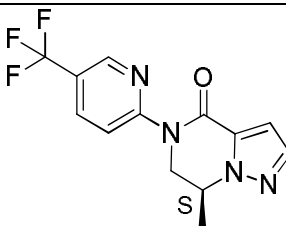


- Se agregó yoduro de cobre(I) (8.44 g, 44.3 mmol) a una suspensión agitada del intermediario **I-33** (7.96 g, 29.53 mmol) y metil fluorosulfonildifluoroacetato (8.6 mL, 67.9 mmol) en DMF (60 mL). La mezcla se agitó a 100°C durante 16 h. Lo bruto se filtró a través de tierra de diatomeas. La mezcla se diluyó con Et<sub>2</sub>O y se extrajo con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y los disolventes se concentraron al vacío cuidadosamente (sin calentamiento) para proporcionar el compuesto intermediario **I-34** (8.92 g, 55% puro, 78%).
- 15

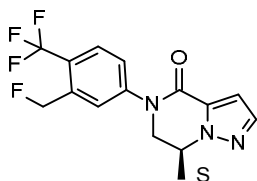
**Intermediario 35 (I-35)**



- 20 Se agregó Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (4.39 g, 3.798 mmol) a una suspensión agitada del intermediario **I-9** (5.74 g, 37.98 mmol), intermediario **I-34** (14.88 g, 37.98 mmol), Xantphos (4.40 g, 7.60 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (24.75 g, 75.958 mmol) en 1,4-dioxano (140 mL) en un tubo sellado y en nitrógeno. La mezcla se agitó a 100°C durante 16 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se lavó con DCM. La capa orgánica se evaporó al vacío. El
- 25 producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice, EtOAc en DCM 0/100 a 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y concentraron al vacío. Luego el producto se purificó nuevamente mediante cromatografía instantánea en columna (sílice, EtOAc en DCM 0/100 a 20/80). Las fracciones deseadas se recogieron y concentraron al vacío para proporcionar el compuesto intermediario **I-35** (5.52 g, 44%) como un aceite marrón que solidificó en reposo a TA.
- 30 En un procedimiento análogo al descrito para **I-35**, se sintetizaron los siguientes intermediarios:

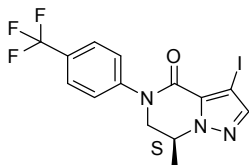
Material de partida	Reactivo	Producto intermediario
I-9	 (disolvente: tolueno)	 I-28

**Intermediario 36 (I-36)**



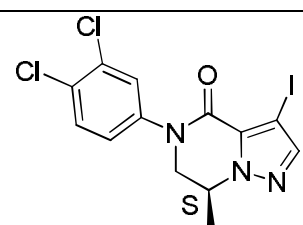
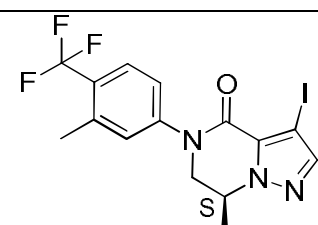
5 Se agregó trifluoruro de *bis*(2-metoxietil)amino-azufre (4.85 mL, 26.33 mmol) a una solución agitada del intermediario **I-17** (1.71 g, 5.26 mmol) en DCM (30 mL) a 0°C y en nitrógeno. La mezcla se dejó entibiar hasta TA y se agitó a TA durante 17 h. Luego se trató con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> a 0°C y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; EtOAc en DCM 0/100 a 30/70). Las fracciones deseadas se recogieron y concentraron al vacío para proporcionar el compuesto intermediario **I-36** (1.1 g, 64%) como un aceite incoloro que solidificó en reposo a TA.

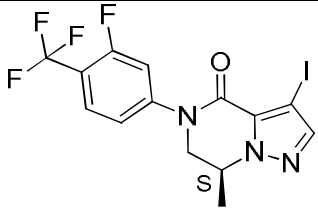
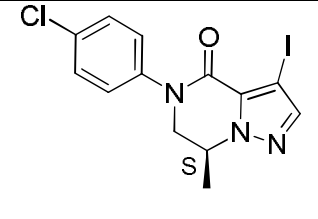
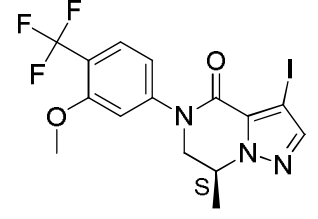
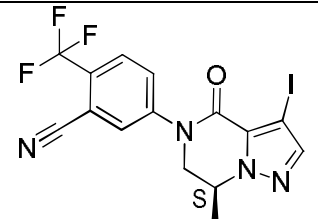
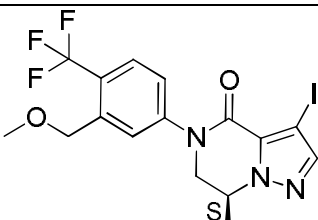
10 **Intermediario 37 (I-37)**

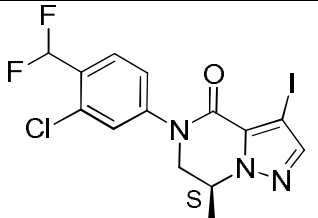
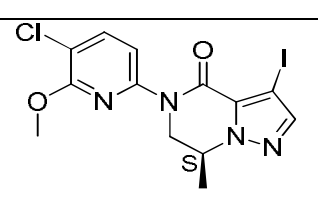
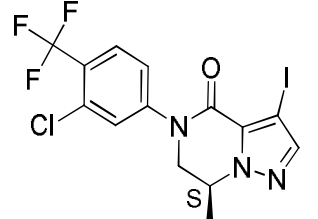
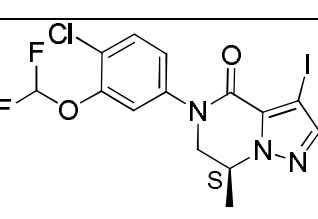
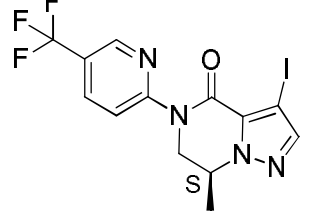


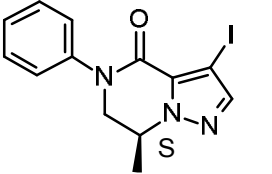
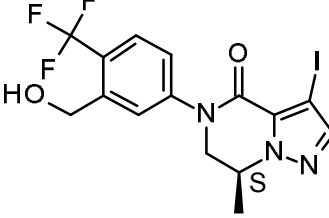
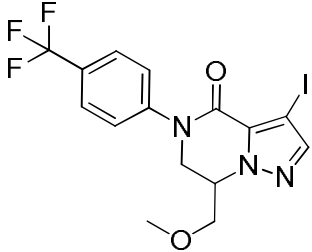
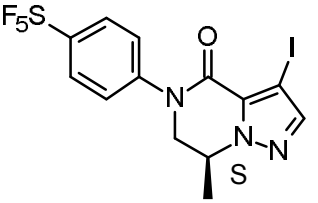
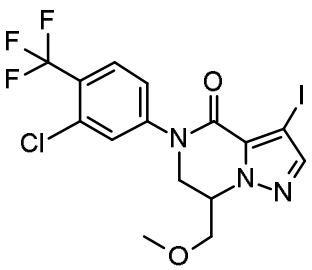
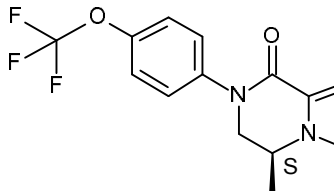
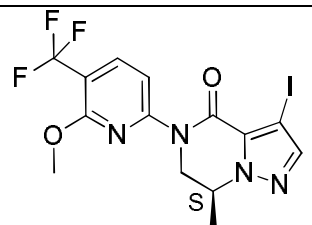
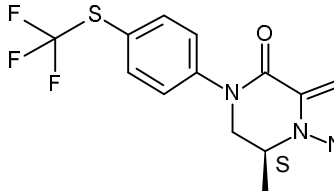
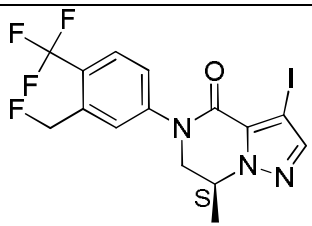
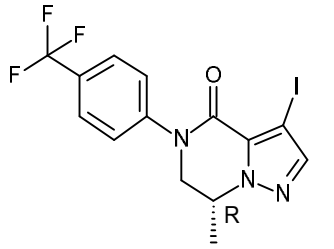
15 Se agregó yodo (11.55 g, 45.5 mmol) a una solución del intermediario **I-14** (19.2 g, 65.0 mmol) y nitrato de amonio cérico(IV) (24.95 g, 45.5 mmol) en MeCN (350 mL). La mezcla se agitó a 70°C durante 1 h. Luego la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se precipitó con DIPE y luego se purificó mediante cromatografía en columna corta abierta (sílice, DCM) luego mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; DCM en heptano 50/50 a 100/0). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto intermediario **I-37** como un sólido (24.8 g, 90%).

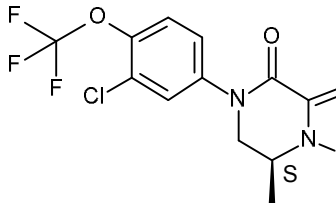
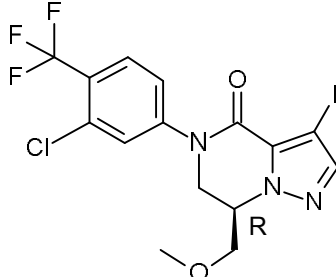
En un procedimiento análogo al descrito para el intermediario **I-37**, se sintetizaron los siguientes intermediarios:

Material de partida (SM)	Intermediario obtenido	Material de partida (SM)	Intermediario obtenido
I-15	 I-38	I-18	 I-39

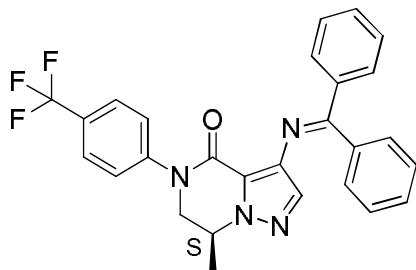
Material de partida (SM)	Intermediario obtenido
I-19	 <p>I-40</p>
I-20	 <p>I-41</p>
I-21	 <p>I-42</p>
I-22	 <p>I-43</p>
I-23	 <p>I-44</p>

Material de partida (SM)	Intermediario obtenido
I-24	 <p>I-45</p>
I-25	 <p>I-46</p>
I-26	 <p>I-47</p>
I-27	 <p>I-48</p>
I-28	 <p>I-49</p>

Material de partida (SM)	Intermediario obtenido	Material de partida (SM)	Intermediario obtenido
I-29	 I-50	I-17	 I-55
I-30	 I-51	I-97	 I-108
I-31	 I-52	I-109	 I-110
I-35	 I-53	I-113	 I-114
I-36	 I-54	I-121	 I-122

Material de partida (SM)	Intermediario obtenido
I-128	 <p>I-129</p>
I-134	 <p>I-135</p>

20 Intermediario 56 (I-56)



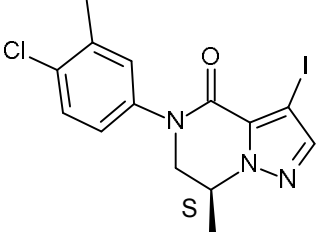
25

30

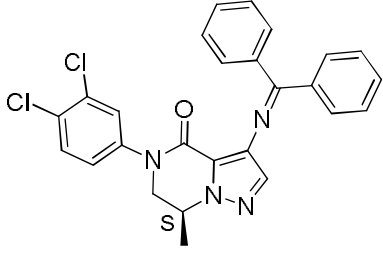
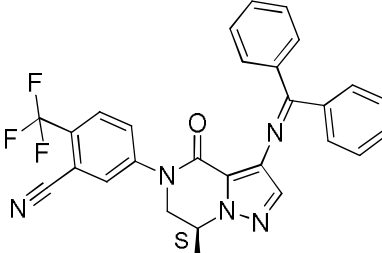
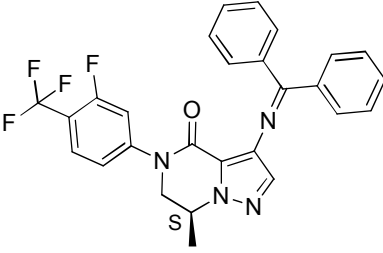
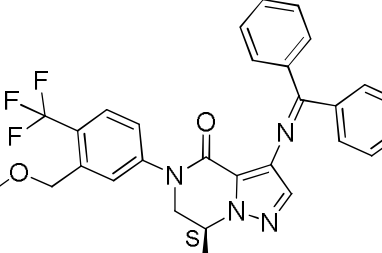
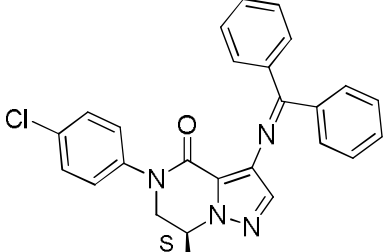
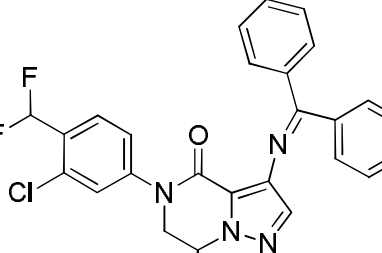
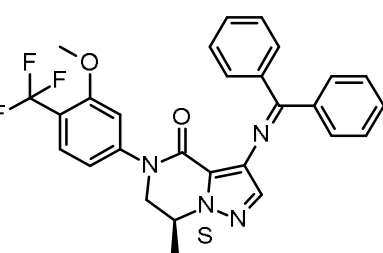
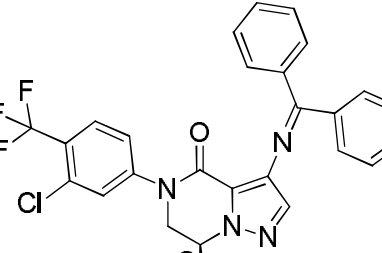
Se agregó benzofenona imina (0.398 mL, 2.374 mmol) a una suspensión agitada del intermediario **I-37** (500 mg, 1.187 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (109 mg, 0.119 mmol), BINAP (221 mg, 0.356 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (205 mg, 2.137 mmol) en tolueno desgasificado (10 mL) en un tubo sellado y en nitrógeno. La mezcla se agitó a 90°C durante 7 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. El filtrado se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; EtOAc en DCM 0/100 a 100/0 y solución de amoníaco 7M en MeOH en DCM 0/100 a 3/97). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se purificó nuevamente mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; EtOAc en Heptano 0/100 a 70/30). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto intermediario **I-56** (370 mg, 65%) como una cera amarilla.

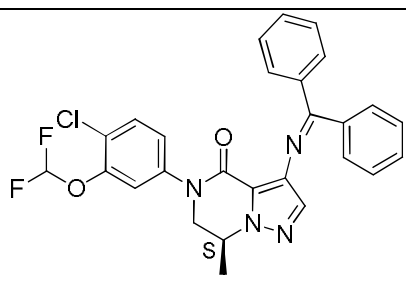
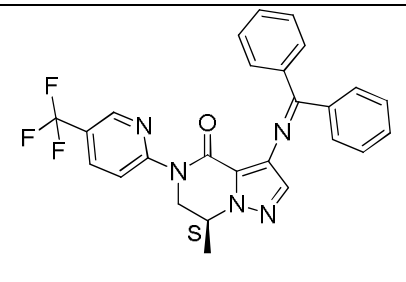
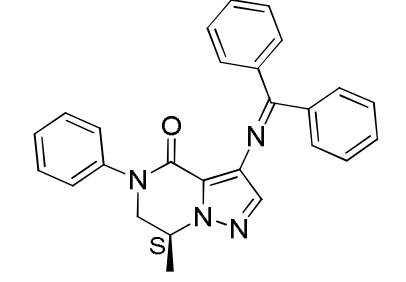
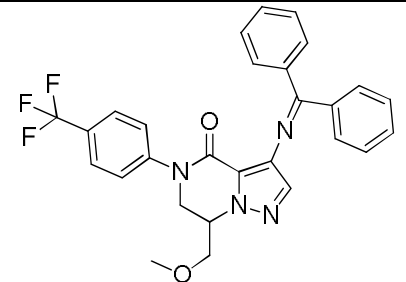
En un procedimiento análogo al descrito para el intermediario **I-56**, se sintetizaron los siguientes intermediarios:

SM	Intermediario obtenido

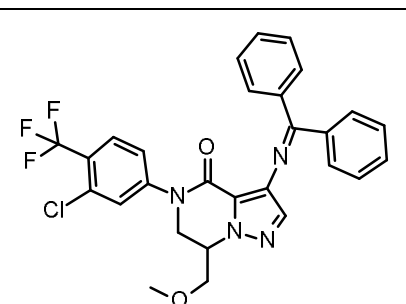
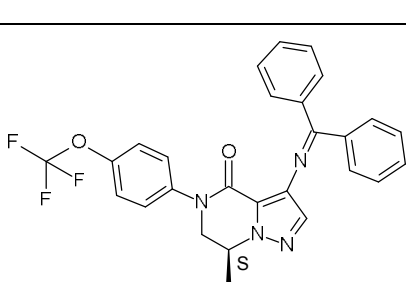
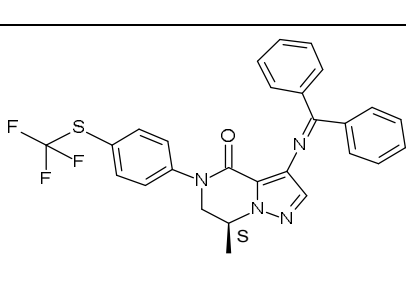
Material de partida (SM)	Intermediario obtenido
I-136	 <p>I-137</p>

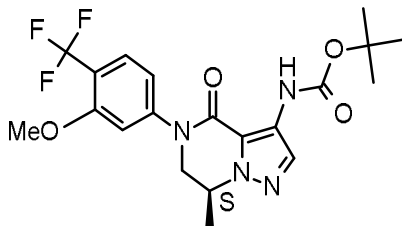


SM	Intermediario obtenido	SM	Intermediario obtenido
I-38	 <p style="text-align: center;"><b>I-57</b></p>	I-43	 <p style="text-align: center;"><b>I-61</b></p>
I-40	 <p style="text-align: center;"><b>I-58</b></p>	I-44	 <p style="text-align: center;"><b>I-62</b></p>
I-41	 <p style="text-align: center;"><b>I-59</b></p>	I-45	 <p style="text-align: center;"><b>I-63</b></p>
I-42	 <p style="text-align: center;"><b>I-60</b></p>	I-47	 <p style="text-align: center;"><b>I-64</b></p>

SM	Intermediario obtenido
I-48	 <p>I-65</p>
I-49	 <p>I-66</p>
I-50	 <p>I-67</p>
I-51	 <p>I-68</p>

Intermediario 70 (I-70)

SM	Intermediario obtenido
I-52	 <p>I-69</p>
I-110	 <p>I-111</p>
I-114	 <p>I-115</p>

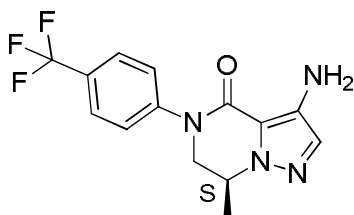


- 5 Se agregó yoduro de cobre(I) (170 mg, 0.886 mmol) a una suspensión agitada del intermediario **I-53** (4 g, 8.865 mmol), *tert*-butil carbamato (1.25 g, 10.64 mmol), (+/-)-*trans*-1,2-ciclohexanodiamina (0.11 mL, 0.886 mmol) y  $K_3PO_4$  (3.76 g, 17.73 mmol) en 1,4-dioxano (80 mL) en nitrógeno en un tubo sellado. La mezcla se agitó a 100°C durante 16 h. Se agregaron más *tert*-butil carbamato (0.52 g, 4.43 mmol), yoduro de cobre(I) (68 mg, 0.354 mmol), (+/-)-*trans*-1,2-ciclohexanodiamina (43  $\mu$ L, 0.354 mmol) y  $K_3PO_4$  (1.51 g, 7.092 mmol) y la mezcla se agitó a 120°C durante 20 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas, se lavó con EtOAc y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; EtOAc en heptano 50/50 a 100/0). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto intermediario **I-70** (2.15 g, 55%) como un sólido beige.

En un procedimiento análogo al descrito para el intermediario **I-70**, se sintetizaron los siguientes intermediarios:

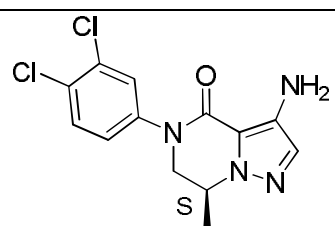
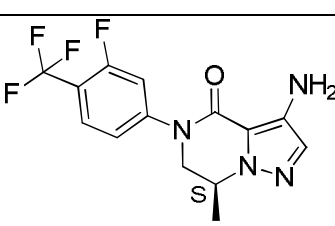
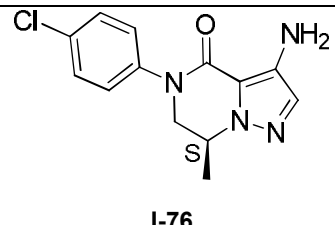
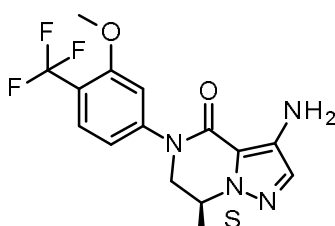
Material de partida	Intermediario obtenido
<b>I-39</b>	 <b>I-71</b>
<b>I-55</b>	 <b>I-72</b>

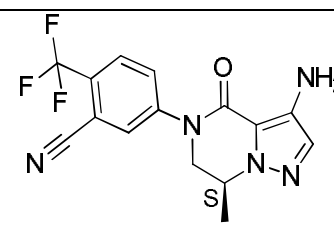
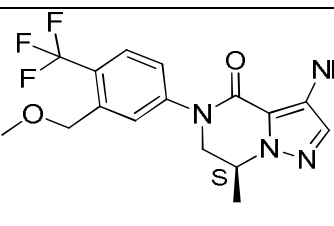
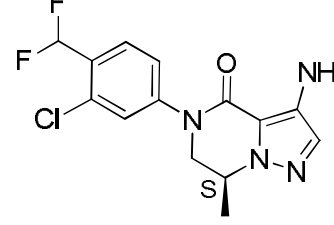
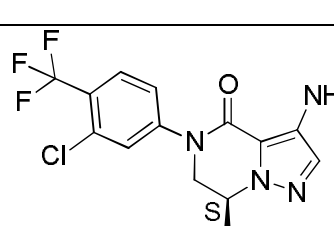
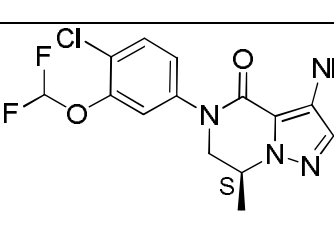
15 **Intermediario 73 (I-73)**

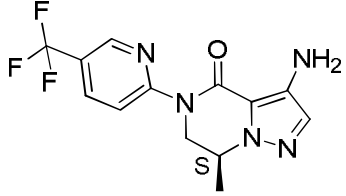
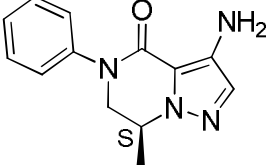
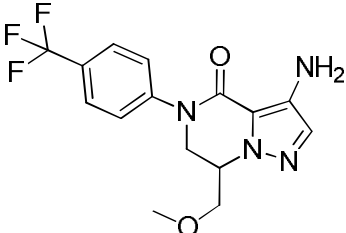


Se agregó HCl (una solución acuosa 1M, 6.6 mL, 6.6 mmol) a una solución agitada del intermediario **I-56** (370 mg, 0.780 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL). La mezcla se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se basificó con solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice, EtOAc en DCM 0/100 a 80/20). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto intermediario **I-73** (226 mg, 93% puro, 89%) como un aceite amarillo.

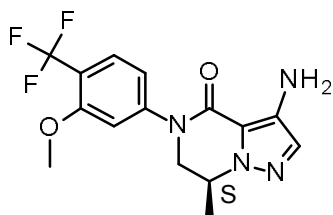
Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el intermediario **I-73**, también se sintetizaron los siguientes compuestos:

SM	Intermediario obtenido
I-57	 <p style="text-align: center;"><b>I-74</b></p>
I-58	 <p style="text-align: center;"><b>I-75</b></p>
I-59	 <p style="text-align: center;"><b>I-76</b></p>
I-60	 <p style="text-align: center;"><b>I-77</b></p>

SM	Intermediario obtenido
I-61	 <p style="text-align: center;"><b>I-78</b></p>
I-62	 <p style="text-align: center;"><b>I-79</b></p>
I-63	 <p style="text-align: center;"><b>I-80</b></p>
I-64	 <p style="text-align: center;"><b>I-81</b></p>
I-65	

SM	Intermediario obtenido
	I-82
I-66	 I-83
I-67	 I-84
I-68	 I-85

10 Intermediario 87 (I-87)



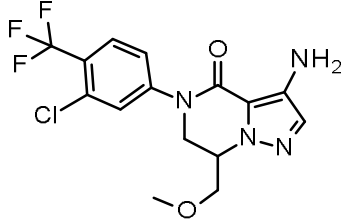
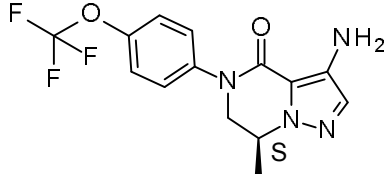
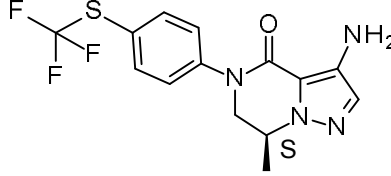
15

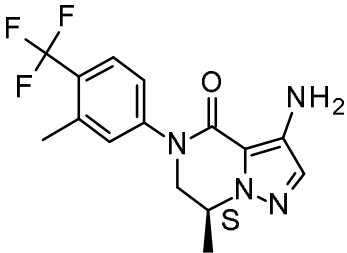
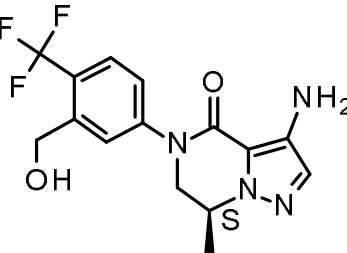
Se agregó HCl (4 M en 1,4-dioxano, 12.2 mL, 48.817 mmol) a una solución agitada del intermediario **I-70** (2.15 g, 4.88 mmol) en 1,4-dioxano (25 mL). La mezcla se agitó a 70°C durante 1 h. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se basificó con solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice, EtOAc en DCM 0/100 a 80/20). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto intermediario **I-87** (1.5 g, 90%) como un sólido beige.

20

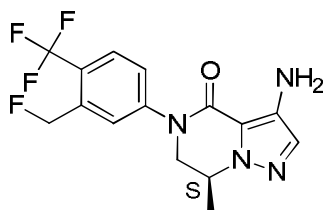
Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el intermediario **I-87**, también se sintetizaron los siguientes compuestos:

Material de partida	Intermediario obtenido

SM	Intermediario obtenido
I-69	 I-86
I-111	 I-112
I-115	 I-116

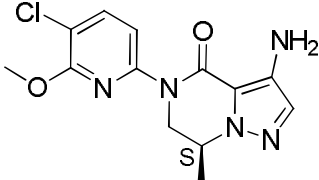
Material de partida	Intermediario obtenido
I-71	 I-88
I-72	 I-89

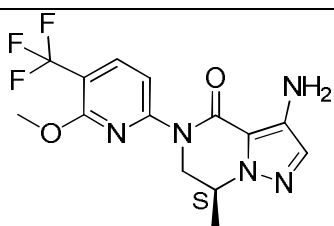
## Intermediario 90 (I-90)

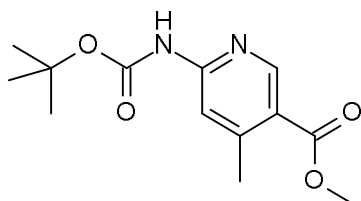


- 5 Se agregó DMSO (1.9 mL) a una mezcla del intermediario **I-54** (150 mg, 0.331 mmol), azida de sodio (64 mg, 0.993 mmol), yoduro de cobre(I) (31 mg, 0.165 mmol) y carbonato de sodio (70 mg, 0.662 mmol). La mezcla se enjuagó con nitrógeno durante unos pocos minutos. Se agregó *N,N*-dimetiletilendiamina (35  $\mu$ L, 0.331 mmol) y la mezcla se agitó a 40°C durante 20 h. La mezcla se vertió en solución diluida de  $\text{NH}_4\text{OH}$  y se extrajo con EtOAc (x2). Las capas orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y los disolventes se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; EtOAc en DCM 0/100 a 40/60). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto intermediario **I-90** (40 mg, 85% puro, 29%) como una espuma amarilla.
- 10

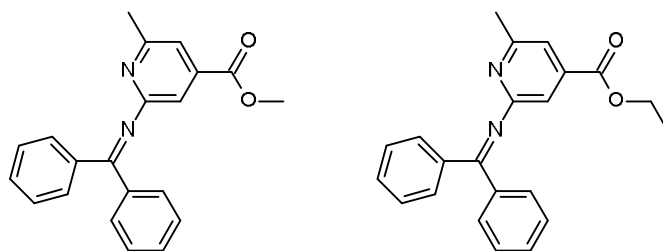
Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el intermediario **I-90**, también se sintetizaron los siguientes compuestos:

Material de partida	Intermediario obtenido
I-46	 I-91

Material de partida	Intermediario obtenido
I-53	 I-92

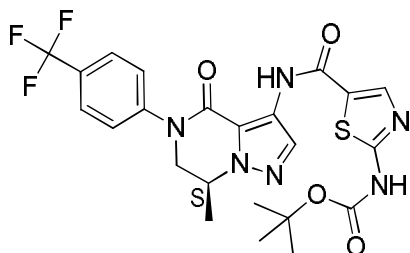
**Intermediario 93 (I-93)**

Se agregó di-terc-butil dicarbonato (1.02 g, 4.693 mmol) a una solución agitada de metil 6-amino-4-metilnicotinato (650 mg, 3.911 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (33 mg, 0.274 mmol) en THF (50 mL) a 0°C. La mezcla se dejó entibiar hasta alcanzar TA y se agitó durante 16 h. Se agregó más di-terc-butil dicarbonato (0.68 g, 0.683 mmol) a TA y la mezcla se agitó a TA durante 24 h más. Los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo se disolvió en DCM y se lavó con HCl 0.5 N, agua y salmuera. La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; EtOAc en DCM 0/100 a 5/95). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto intermediario I-93 (0.8 g, 85% puro, 62%) como un sólido blanco.

**Intermediario 94 (I-94)**

Se agregó benzofenona imina (0.904 mL, 5.387 mmol) a una suspensión agitada de metil 2-cloro-6-metilpiridina-4-carboxilato (500 mg, 2.694 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (121 mg, 0.538 mmol), BINAP (503 mg, 0.808 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.75 g, 5.387 mmol) en 1,4-dioxano desgasificado (10 mL), en un tubo sellado y en nitrógeno. La mezcla se agitó a 80°C durante 4 h. La mezcla se diluyó con EtOAc/MeOH y se filtró a través de tierra de diatomeas y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice, EtOAc en DCM 0/100 a 20/80 luego sílice, EtOAc en heptano 0/100 a 20/80). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto intermediario I-94 (790 mg) como un aceite amarillo.

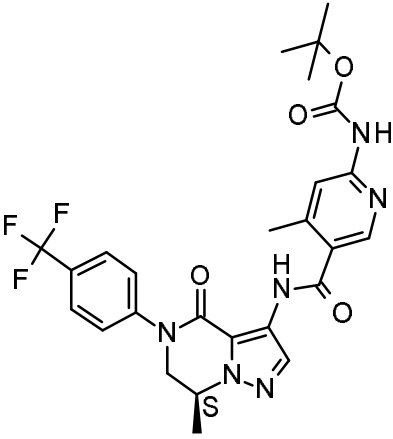
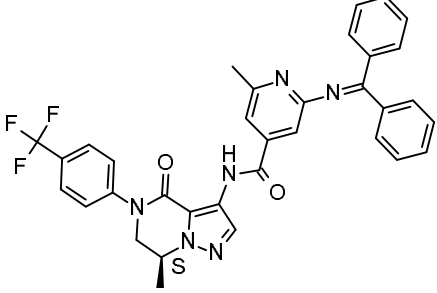
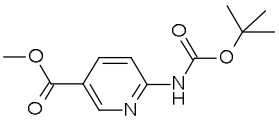
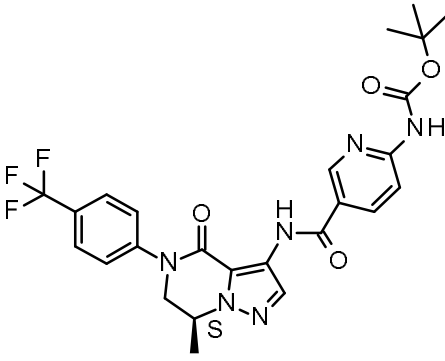
**Intermediario 95 (I-95)**

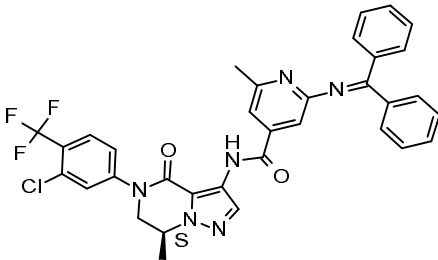
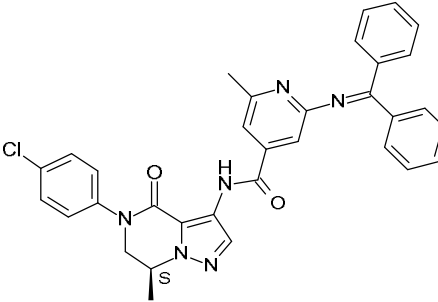


- Se agregó Bis(trimetilsilil)amida de litio (1M en THF, 1 mL, 1.015 mmol) a una solución agitada del intermediario **I-73** (90 mg, 0.29 mmol) y etil 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)tiazol-4-carboxilato (90 mg, 0.33 mmol) en THF anhidro (3 mL) a 0°C y en nitrógeno. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min y a TA durante 3 h. La reacción se aplacó mediante adición de solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; EtOAc en DCM 0/100 a 70/30). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto intermediario **I-95** (70 mg, 45%) como un sólido blanco.
- 10 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el intermediario I-95, también se sintetizaron los siguientes compuestos:

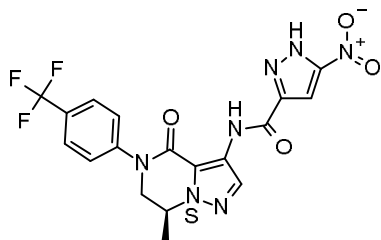
Material de partida	Reactivo	Producto intermediario
<b>I-81</b>		
<b>I-81</b>	<b>I-93</b>	



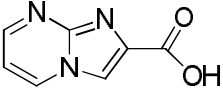
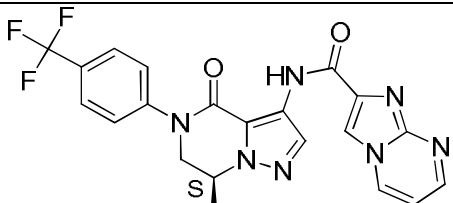
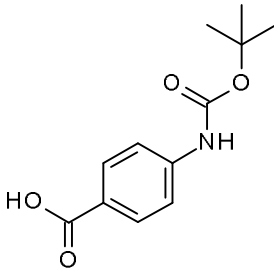
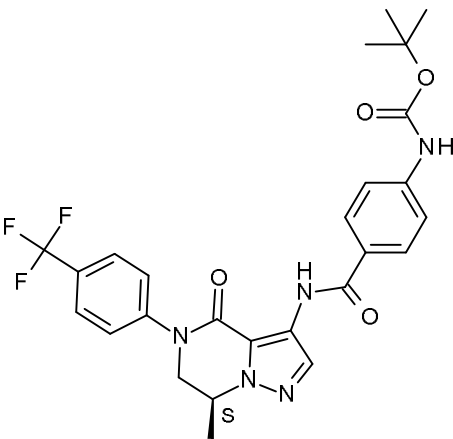
Material de partida	Reactivo	Producto intermedio
I-73	I-93	 <p>I-99</p>
I-73	I-94	 <p>I-100</p>
I-73		 <p>I-101</p>

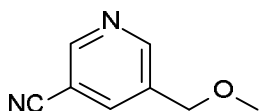
Material de partida	Reactivo	Producto intermediario
I-81	I-94	 I-102
I-76	I-94	 I-130

Intermediario 102 (I-102)

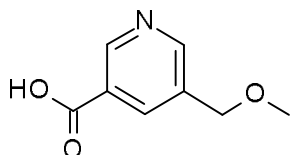


- 5 Una mezcla del intermediario **I-73** (160 mg, 0.515 mmol), ácido 5-nitro-3-pirazolcarboxílico (97 mg, 0.619 mmol), HATU (333 mg, 0.876 mmol) y DIPEA (135  $\mu$ L, 0.773 mmol) en DMF (4 mL) se agitó a TA durante 20 h. La mezcla se diluyó en DCM y se lavó con solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . La capa orgánica se separó, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; solución de amoníaco 7N en MeOH en DCM 0/100 a 10/90). Las fracciones deseadas se recogieron, los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto intermediario **I-102** (136 mg, 86% puro, 50%) como un sólido amarillo.
- 10 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el intermediario **I-102**, también se sintetizaron los siguientes compuestos:

Material de partida	Reactivo	Producto intermediario
I-73		 I-103
I-73		 I-131

**Intermediario 104 (I-104)**

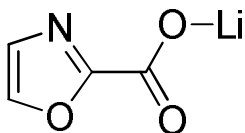
- 5 Se agregaron 3-Bromo-5-(metoximetil)piridina (173999-17-2, 591 mg, 2.926 mmol), cianuro de zinc (687 mg, 5.852 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (220 mg, 0.190 mmol) en MeCN (5 mL) a un tubo sellado. La mezcla se agitó a 150°C durante 30 min con irradiación por microondas. El producto bruto se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y el disolvente se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; EtOAc en DCM 0/100 a 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto
- 10 intermediario **I-104** (440 mg, 96%) como un sólido blanco.

**Intermediario 105 (I-105)**

- 15 Se agregó NaOH (10% en agua, 5.4 mL) a una suspensión agitada del intermediario **I-104** (430 mg, 2.902 mmol) en EtOH (7.2 mL) en un tubo sellado. La mezcla se agitó a 115°C durante 3 h y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa acuosa se acidificó con HCl 3 N hasta pH 2.0 y luego se extrajo con EtOAc y butanol. Se combinaron las capas orgánicas, se secaron

(MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y los disolventes se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto intermediario **I-105** (227 mg, 41%) como un sólido blanco, que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

**Intermediario 106 (I-106)**

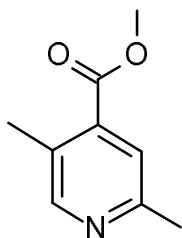


5

Se disolvió LiOH (34 mg, 1.417 mmol) en agua destilada (0.013 mL, 0.709 mmol) y se agregó a una solución agitada de etil oxazol-2-carboxilato (100 mg, 0.709 mmol) en THF (1 mL) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 4 h. Los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto intermediario **I-106** (84 mg, cuant.) como un sólido blanco, que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

10

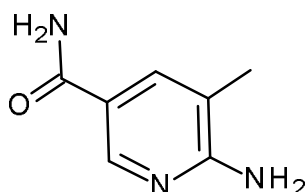
**Intermediario 107 (I-107)**



Dos soluciones de metil 2,5-dicloroisonicotinato (623585-74-0, 894 mg, 4.34 mmol) en THF (18 mL) y dimetilzinc (2M en tolueno, 5.3 mL, 10.6 mmol) en tolueno (12.7 mL) se bombearon utilizando una bomba de jeringa a través de una columna que contenía Silicet® DPP-Pd (800 mg, 0.26 mmol/g) a 80°C, 0.1 mL/min (cada uno), TA= 5 min. La solución de salida se recogió y se colocó en agua y el disolvente se evaporó al vacío. Lo bruto se diluyó con agua y se extrajo con DCM y se lavó con agua (3x). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto intermediario **I-107** (481 mg, 67%) como un aceite/sólido incoloro.

15

**Intermediario 117 (I-117)**

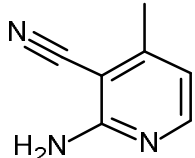
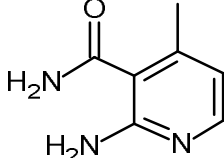
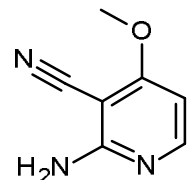
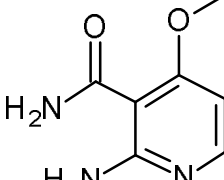
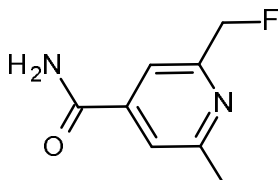
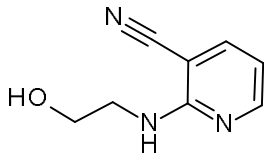
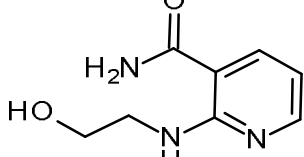


20

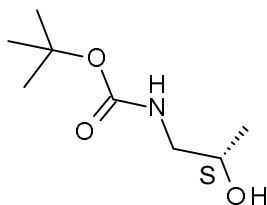
Una solución de 6-amino-5-metil-piridina-3-carbonitrilo (31 mg, 0.23 mmol) en ácido sulfúrico (0.37 mL) se agitó a TA durante 3 días. La mezcla se vertió en hielo y luego se basificó cuidadosamente con NH<sub>4</sub>OH. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto intermediario **I-117** (50 mg, 100%) como un sólido beige.

25

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el intermediario **I-117**, también se sintetizaron los siguientes compuestos:

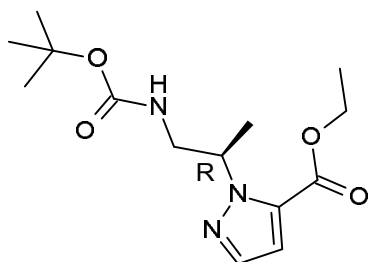
Material de partida	Producto intermedio
	 <b>I-126</b>
	 <b>I-127</b>
<b>I-138</b>	 <b>I-139</b>
	 <b>I-140</b>

Intermediario 118 (I-118)



5 El compuesto intermedio **I-118** se sintetizó siguiendo un abordaje similar al descrito para el intermedio **I-3**. Comenzando a partir de (*S*)-(+)-1-amino-2-propanol (13.24 g, 176.31 mmol) se obtuvo el compuesto intermedio **I-118** como un aceite incoloro (32.4 g, cuant.) que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

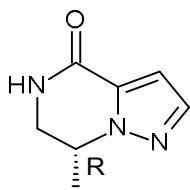
Intermediario 119 (I-119)



El compuesto intermediario **I-119** se sintetizó siguiendo un abordaje similar al descrito para el intermediario **I-4**. Comenzando a partir del intermediario **I-1** (10 g, 71.36 mmol) y el intermediario **I-118** (15.79 g, 85.63 mmol), se obtuvo el compuesto intermediario **I-119** como un aceite amarillo (42.86 g, 49% de pureza, cuant.) que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

5

#### Intermediario 120 (I-120)

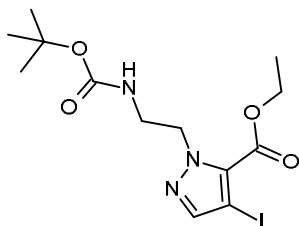


Se agregó HCl (4 M en dioxano, 76 mL, 303.67 mmol) a una solución de **I-119** (42.86 g, 70.62 mmol, 49% de pureza) en MeCN (154.6 mL). La mezcla se agitó a TA durante 18 h. La mezcla se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en 1,4-dioxano (50 mL) y se agregó más HCl (4 M en dioxano, 57 mL, 229.52 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 3 h y luego se evaporó al vacío. El producto bruto se disolvió en NaHCO<sub>3</sub> (solución saturada acuosa, 203 mL) y se agitó a TA durante 20 h. La mezcla se extrajo con DCM y la capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se trituró con Et<sub>2</sub>O para proporcionar el compuesto intermediario **I-120** (7.41 g, 69%) como un sólido blanco, que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

10

15

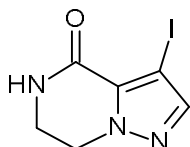
#### Intermediario 123 (I-123)



El compuesto intermediario **I-123** se sintetizó siguiendo un abordaje similar al descrito para el intermediario **I-4**. Comenzando a partir del intermediario **I-2** (2 g, 7.52 mmol) y *N*-(terc-butoxicarbonil)etanolamina (1.28 mL, 8.27 mmol), se obtuvo el compuesto intermediario **I-123** (3.5 g, 79% de pureza, cuant.) que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

20

#### Intermediario 124 (I-124)



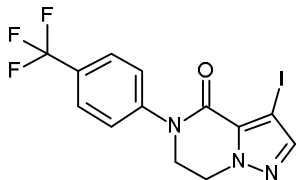
Se agregó HCl (4 M en dioxano, 32.07 mL, 128.29 mmol) a una solución de **I-123** (3.5 g, 8.55 mmol, 79% de pureza) en 1,4-dioxano (25 mL). La mezcla se agitó a TA durante 5 h. La mezcla se evaporó

25

parcialmente al vacío y el residuo se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> (10% ac. sol., 40 mL) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se trituró con Et<sub>2</sub>O para proporcionar el compuesto intermediario **I-124** (0.6 g, 27%) como un sólido blanco, que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

5

#### Intermediario 125 (I-125)

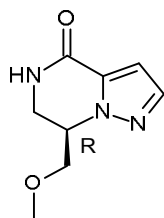


Una mezcla del intermediario **I-124** (500 mg, 1.9 mmol), yoduro de cobre(I) (110 mg, 0.57 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (530 mg, 3.8 mmol) en una mezcla de tolueno (8.6 mL) y DMF (1.15 mL) se enjuagó con nitrógeno durante unos pocos minutos. Luego se agregaron 4-yodobenzotrifluoruro (1.03 g, 3.8 mmol) y *N,N*-dimetil-etilendiamina (0.061 mL, 0.57 mmol). La mezcla se agitó en nitrógeno a 75°C durante 16 h. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas y se lavó con DCM. El filtrado se evaporó al vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; MeOH en DCM 0/100 a 5/95). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto intermediario **I-125** (200 g, 26%).

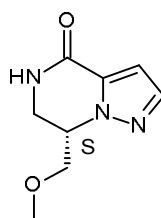
10

15

#### Intermediarios 132 (I-132) y 133 (I-133)



I-132

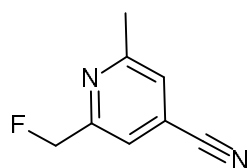


I-133

El compuesto intermediario **I-13** (4.7 g, 25.94 mmol) se purificó mediante SFC quiral (Fase estacionaria: Chiralpak AD-H 5µm 250x30mm, Fase móvil: 94.5% CO<sub>2</sub>, 5.5% MeOH) para proporcionar el compuesto intermediario **I-132** (2.16 g, 46%) y el compuesto intermediario **I-133** (2.11 g, 45%).

20

#### Intermediario 138 (I-138)



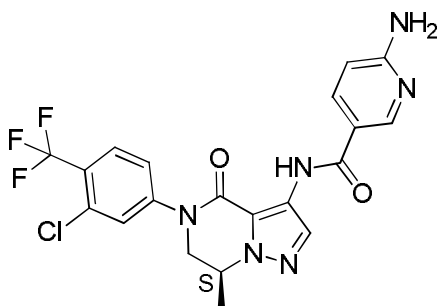
Se agregó DAST (1.0 M en DCM, 75 µL, 0.61 mmol) a una solución agitada de 2-(hidroximetil)-6-metil-piridina-4-carbonitrilo (70 mg, 0.47 mmol) en DCM (1 mL) a -35°C. La mezcla se agitó a -35°C durante 30 min. Luego, se agregó más DAST (1.0 M en DCM, 40.5 µL, 0.33 mmol) y se agitó a -35°C durante 1 h más. La mezcla se trató a -35°C con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; EtOAc en heptano 5/95 a 60/40). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto intermediario **I-138** (12 mg, 17%).

25

30

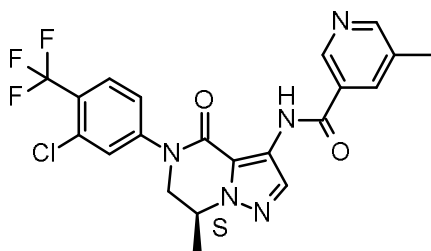
#### Preparación de los compuestos finales

**Ejemplo 1 (E-1)** 6-Amino-N-[(7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-

a)pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida (**Comp. No. 1**)

A partir del intermediario **I-81**: a una solución del intermediario **I-81** (310 mg, 0.899 mmol), PyBOP® (1169 mg, 2.248 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0.436 mL, 3.147 mmol) en DMF (5 mL) se agregó ácido 6-aminonicotínico (310 mg, 2.248 mmol) en porciones durante 2 h. La reacción se agitó a TA durante 6 h y luego a 80°C durante 9 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y los disolventes se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; EtOAc en DCM 0/100 a 100/0). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar un producto impuro, que se purificó adicionalmente mediante RP HPLC (Fase estacionaria: C18 XBridge® 30 x 100 mm 5 μm; fase móvil: Gradiente de 60% de solución al 0.1% de NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub>H/NH<sub>4</sub>OH pH 9 en agua, 40% de MeCN a 43% de solución al 0.1% de NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub>H/NH<sub>4</sub>OH pH 9 en agua, 57% de MeCN), proporcionando el compuesto final **Comp. No. 1** (161 mg, 38%) como un sólido blanco.

A partir del intermediario **I-96**: se agregó HCl (1 M en agua, 39.6 mL, 39.6 mmol) a una solución agitada del intermediario **I-96** (2.8 g, 4.95 mmol) en 1,4-dioxano (120 mL). La mezcla se agitó a 70°C durante 2.5 h. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se basificó con solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice, EtOAc en DCM 0/100 a 100/0). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo se trituró con DIPE/MeOH para proporcionar el compuesto final **Comp. No. 1** (1.49 g, 64%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.72 (d, J=6.7 Hz, 3 H) 4.01 (dd, J=12.5, 8.3 Hz, 1 H) 4.20 (dd, J=12.5, 4.2 Hz, 1 H) 4.66 - 4.76 (m, 1 H) 5.00 (s a, 2 H) 6.52 (dd, J=8.8, 0.5 Hz, 1 H) 7.39 - 7.44 (m, 1 H) 7.59 (d, J=1.8 Hz, 1 H) 7.79 (d, J=8.6 Hz, 1 H) 7.95 (dd, J=8.7, 2.4 Hz, 1 H) 8.45 (s, 1 H) 8.70 (d, J=2.1 Hz, 1 H) 9.56 (s a, 1 H).

**Ejemplo 2 (E-2)** N-[(7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-5-metil-piridina-3-carboxamida (**Comp. No. 101**)

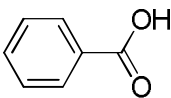
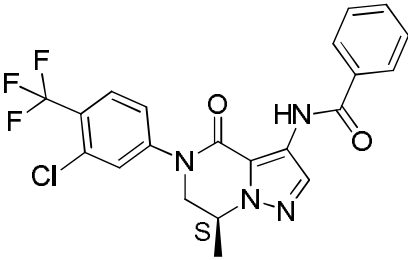
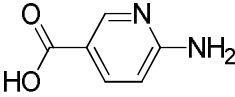
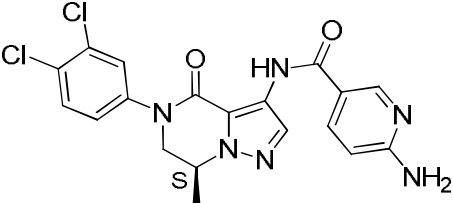
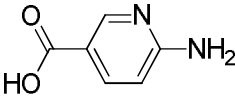
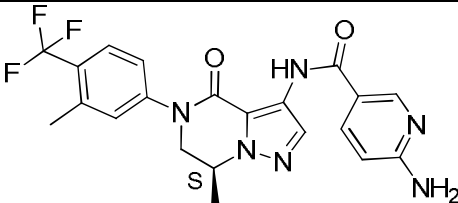
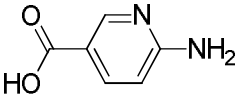
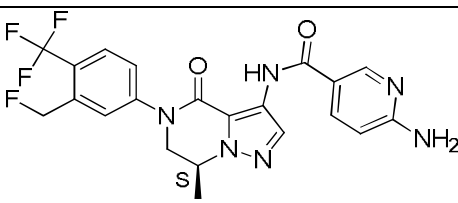
Se agregó DIPEA (0.114 mL, 0.652 mmol) a una solución agitada del intermediario **I-81** (150 mg, 0.435 mmol), ácido 5-metilnicotínico (71 mg, 0.522 mmol) y HATU

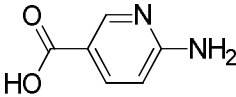
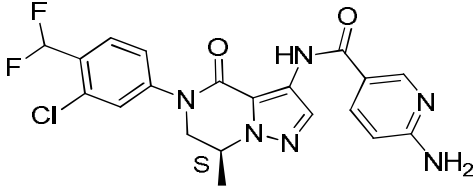
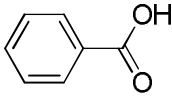
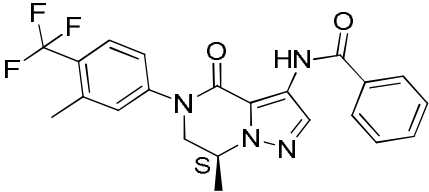
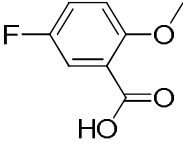
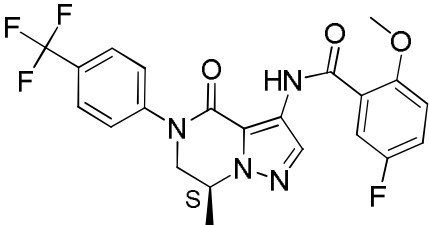
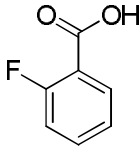
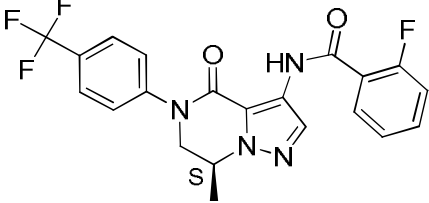
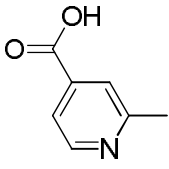
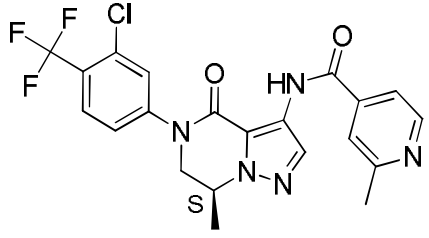
(281 mg, 0.739 mmol) en DMF (6 mL). La mezcla se agitó a TA durante 16 h. El disolvente se evaporó al vacío y la mezcla se diluyó DCM y se lavó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; EtOAc en heptano 0/100 a 100/0). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar un residuo que se purificó nuevamente mediante RP HPLC (Fase estacionaria: C18 XBridge® 30 x 100 mm 5 μm), Fase móvil:

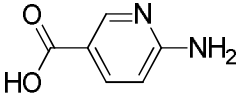
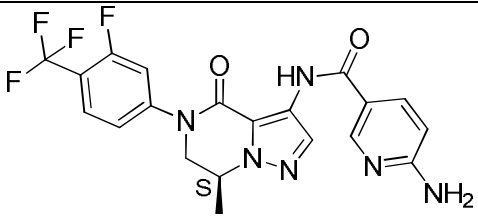
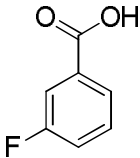
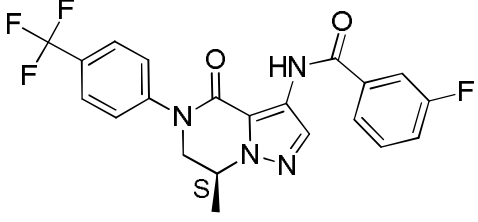
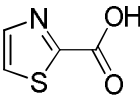
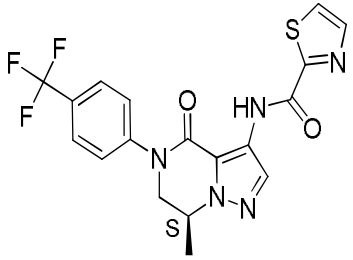
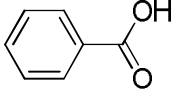
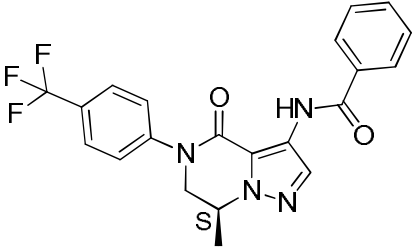
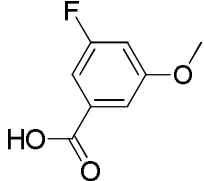
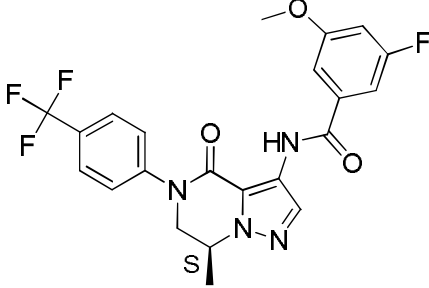


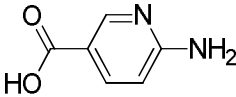
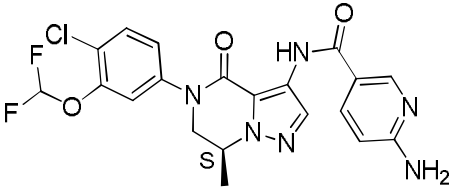
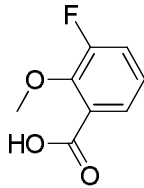
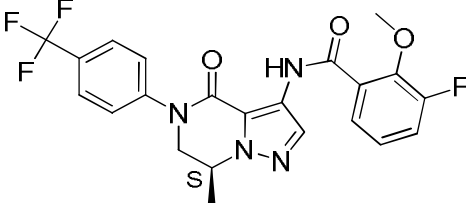
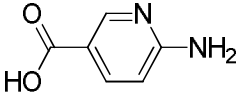
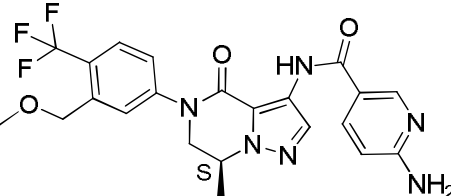
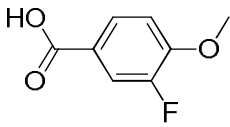
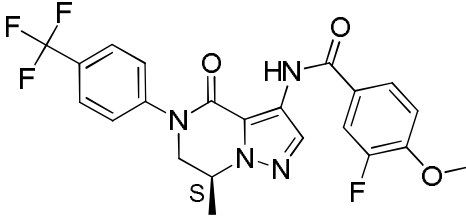
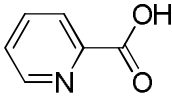
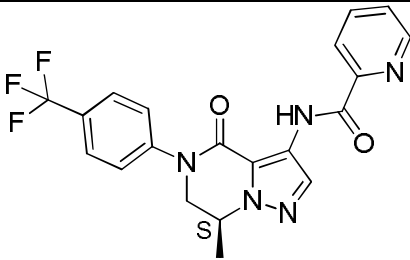
5 Gradiente de 60% 0.1% solución de  $\text{NH}_4\text{CO}_3\text{H}/\text{NH}_4\text{OH}$  pH 9 en agua, 40% de MeCN a 43% de solución al 0.1% de  $\text{NH}_4\text{CO}_3\text{H}/\text{NH}_4\text{OH}$  pH 9 en agua, 57% de MeCN) y luego se trituró con  $\text{Et}_2\text{O}$  para proporcionar el compuesto final **Comp. No. 101** (95 mg, 47%) como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1.74 (d,  $J=6.4$  Hz, 3 H) 2.46 (s, 3 H) 4.03 (dd,  $J=12.6, 8.2$  Hz, 1 H) 4.22 (dd,  $J=12.6, 4.2$  Hz, 1 H) 4.69 - 4.78 (m, 1 H) 7.43 (dd,  $J=8.5, 1.6$  Hz, 1 H) 7.60 (d,  $J=2.0$  Hz, 1 H) 7.80 (d,  $J=8.7$  Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 8.47 (s, 1 H) 8.63 (s a, 1 H) 9.00 (s a, 1 H) 9.74 (s a, 1 H).

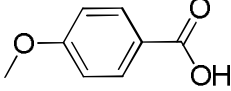
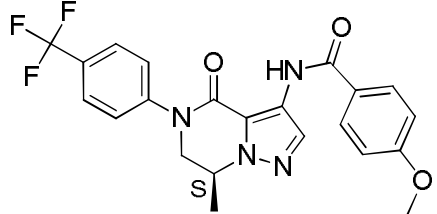
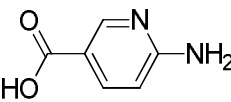
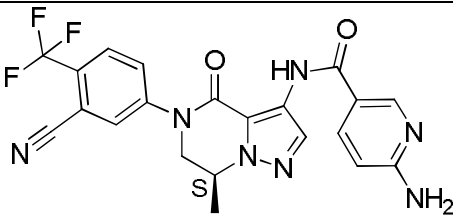
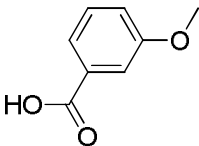
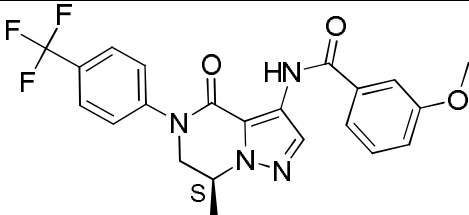
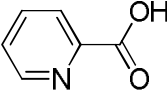
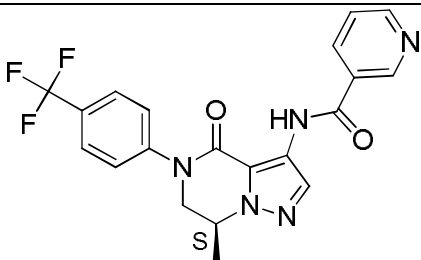
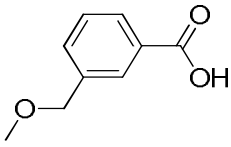
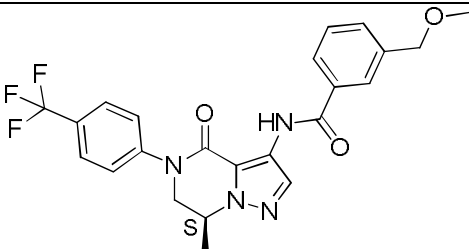
Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para **E-2**, también se sintetizaron los siguientes compuestos:

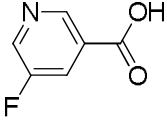
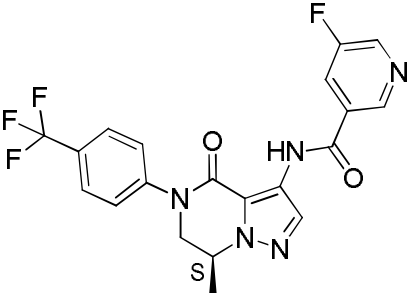
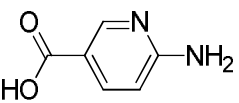
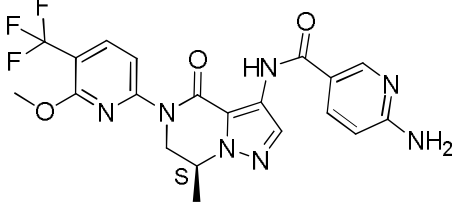
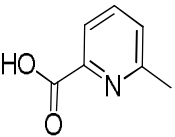
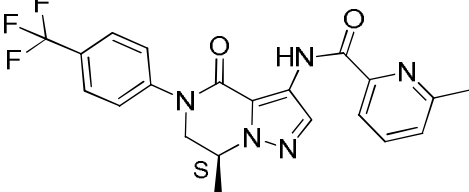
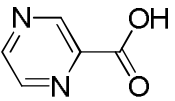
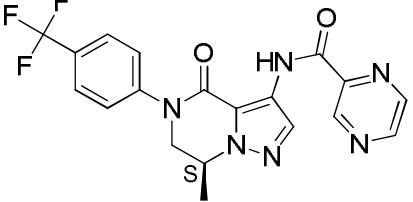
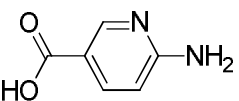
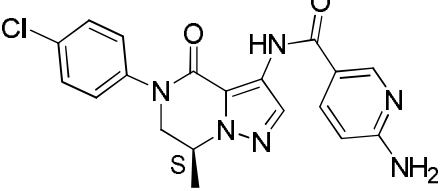
Material de partida	Reactivo	Compuesto Final
I-81		 <b>Comp. No. 2</b>
I-74		 <b>Comp. No. 3</b>
I-71		 <b>Comp. No. 4</b>
I-90		 <b>Comp. No. 5 (*)</b>

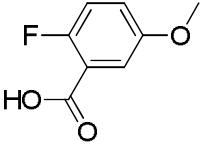
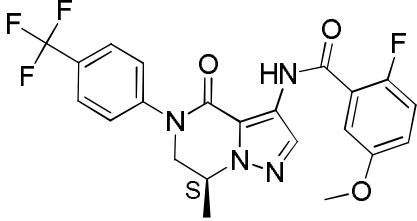
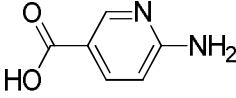
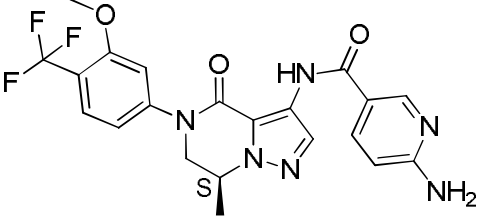
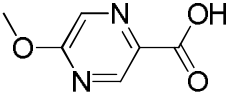
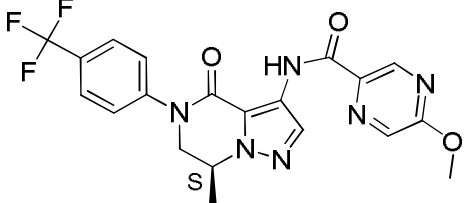
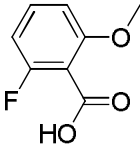
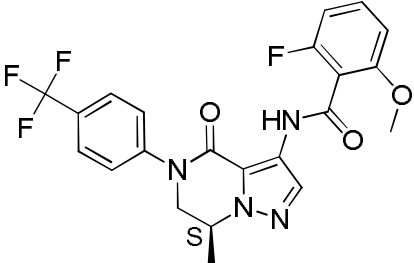
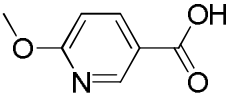
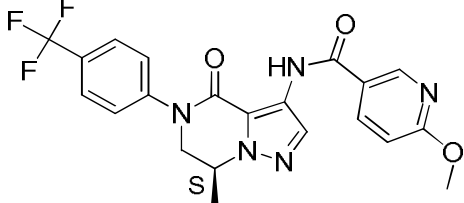
Material de partida	Reactivo	Compuesto Final
I-80		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 6</b></p>
I-71		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 7</b></p>
I-73		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 10</b></p>
I-73		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 11</b></p>
I-81		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 12</b></p>

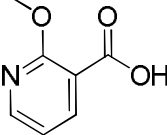
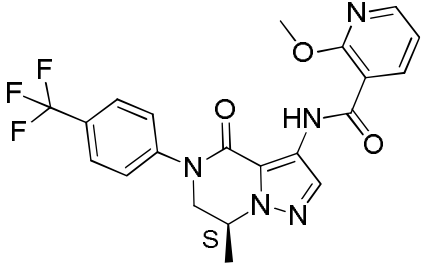
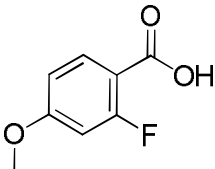
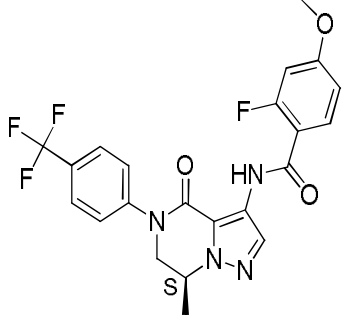
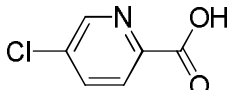
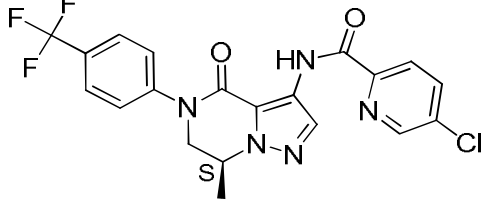
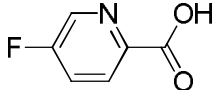
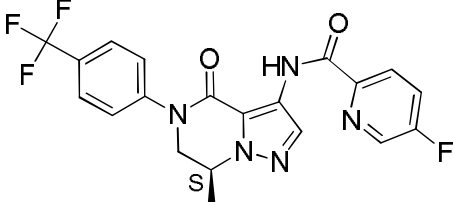
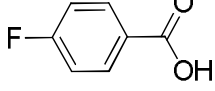
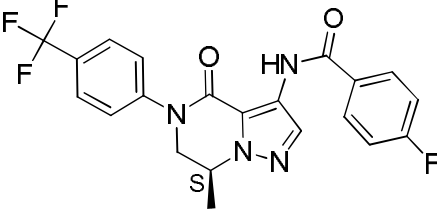
Material de partida	Reactivo	Compuesto Final
I-75		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 13</b></p>
I-73		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 14</b></p>
I-73		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 15</b></p>
I-73		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 16</b></p>
I-73		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 17</b></p>

Material de partida	Reactivo	Compuesto Final
I-82		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 18</b></p>
I-73		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 19</b></p>
I-79		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 22</b></p>
I-73		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 23</b></p>
I-73		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 24</b></p>

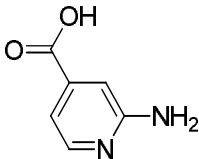
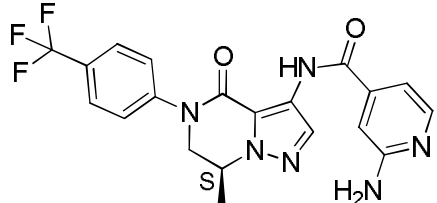
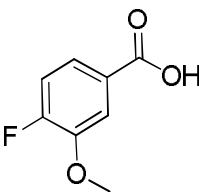
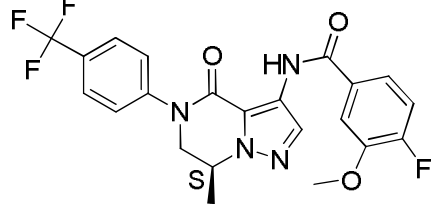
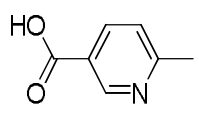
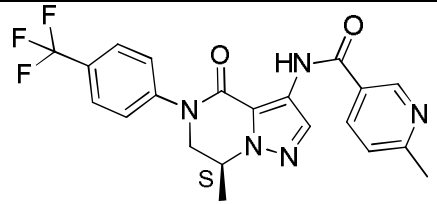
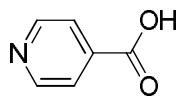
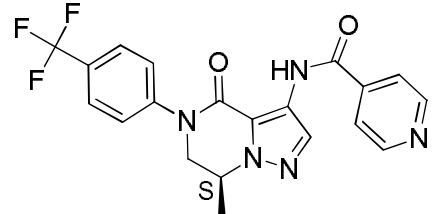
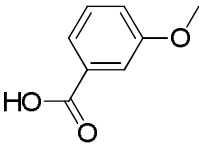
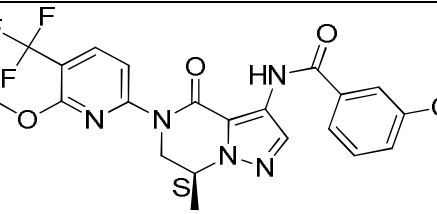
Material de partida	Reactivo	Compuesto Final
I-73		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 25</b></p>
I-78		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 26</b></p>
I-73		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 27</b></p>
I-73		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 28</b></p>
I-73		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 30</b></p>

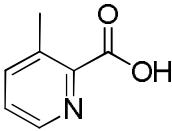
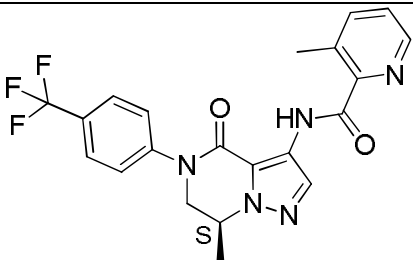
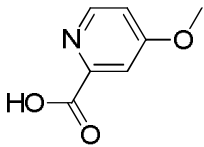
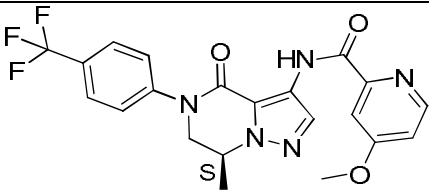
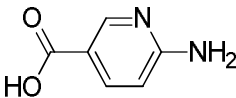
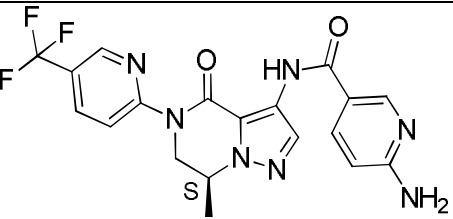
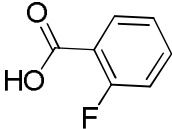
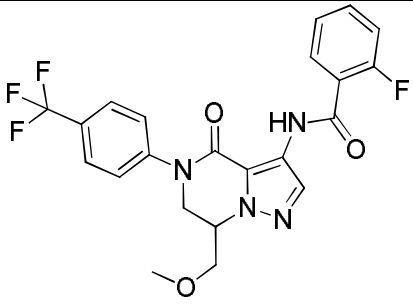
Material de partida	Reactivo	Compuesto Final
I-73		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 31</b></p>
I-92		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 33</b></p>
I-73		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 34</b></p>
I-73		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 35</b></p>
I-76		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 36</b></p>

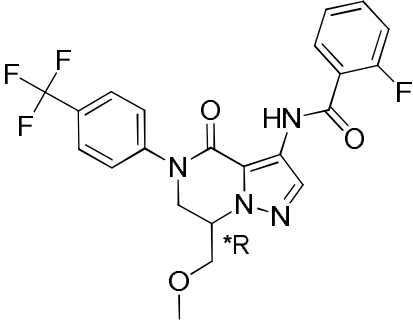
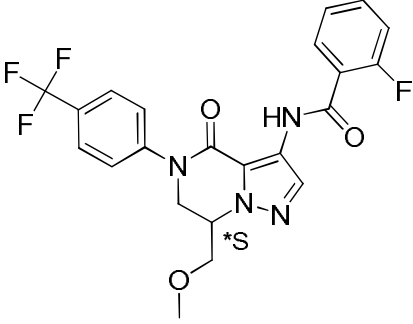
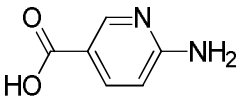
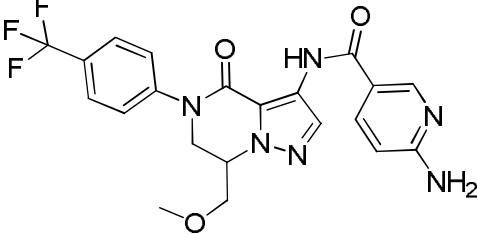
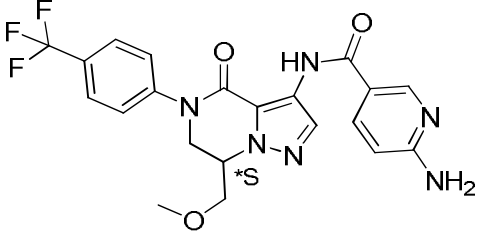
Material de partida	Reactivo	Compuesto Final
I-73		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 37</b></p>
I-77		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 38</b></p>
I-73		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 39</b></p>
I-73		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 41</b></p>
I-73		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 42</b></p>

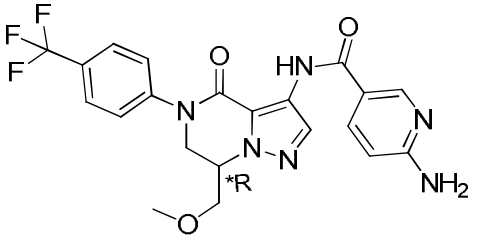
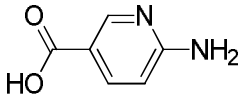
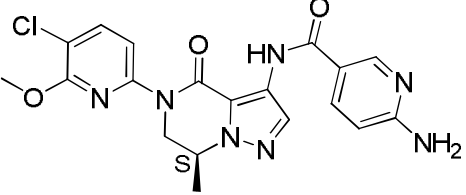
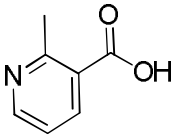
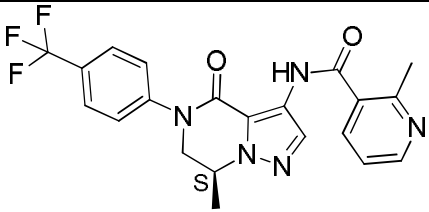
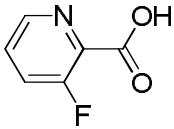
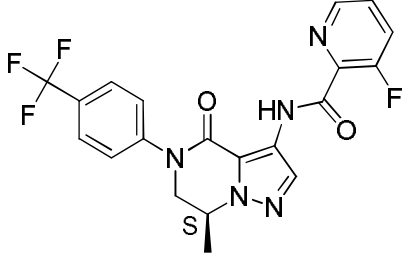
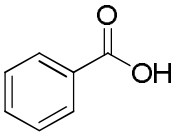
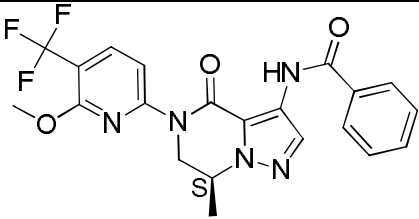
Material de partida	Reactivo	Compuesto Final
I-73		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 43</b></p>
I-73		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 44</b></p>
I-73		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 46</b></p>
I-73		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 48</b></p>
I-73		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 49</b></p>

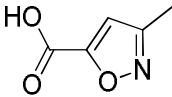
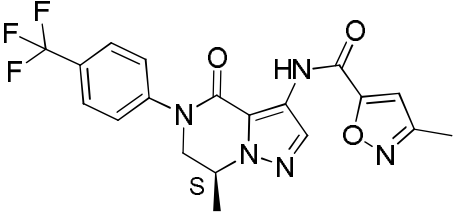
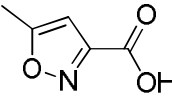
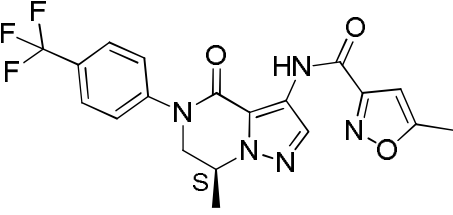
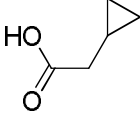
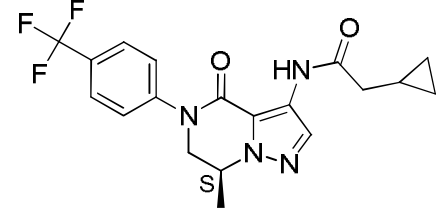
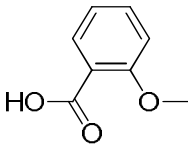
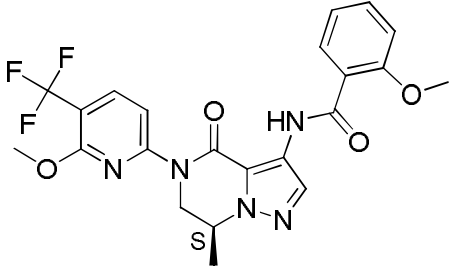
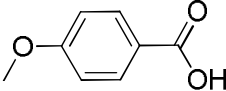
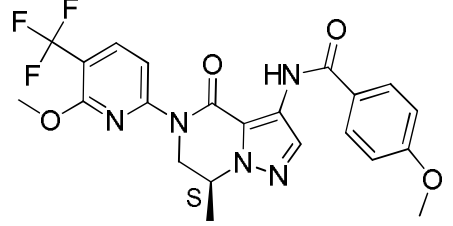


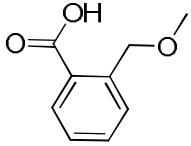
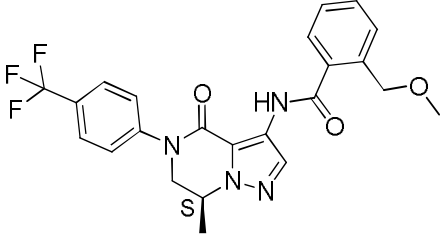
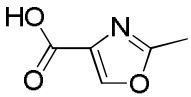
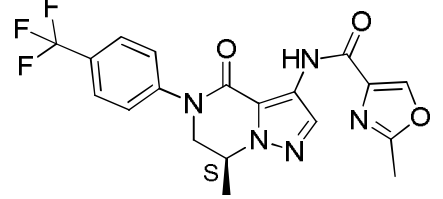
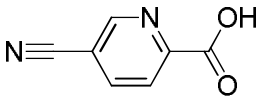
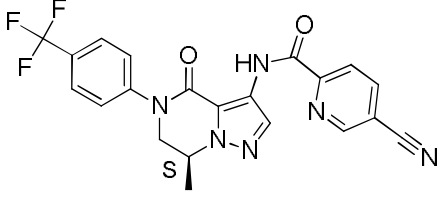
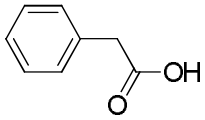
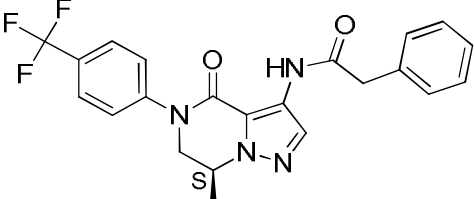
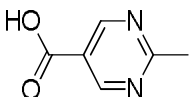
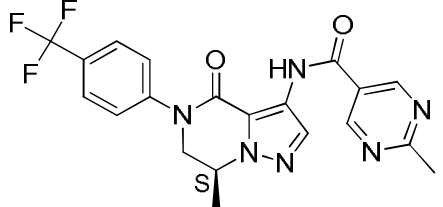
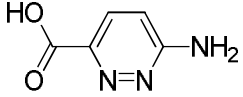
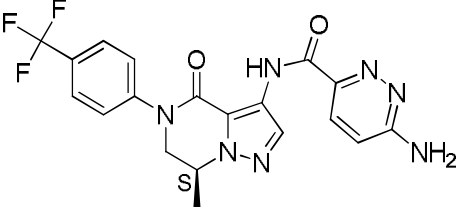
Material de partida	Reactivo	Compuesto Final
I-73		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 50</b></p>
I-73		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 51</b></p>
I-73		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 54</b></p>
I-73		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 55</b></p>
I-92		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 56</b></p>

Material de partida	Reactivo	Compuesto Final
I-73		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 57</b></p>
I-73		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 60</b></p>
I-83		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 61</b></p>
I-85		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 62</b></p> <p>El <b>Comp. No. 62</b> se purificó mediante SFC quiral (Fase estacionaria: CHIRALPAK AD-H 5µm 250x20mm, Fase móvil: 65% CO<sub>2</sub>, 35% EtOH) para proporcionar</p>

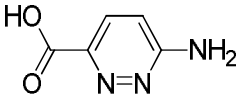
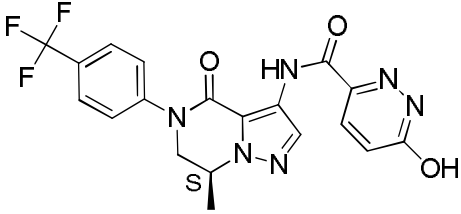
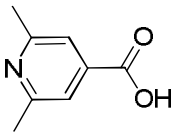
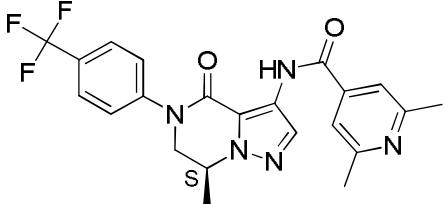
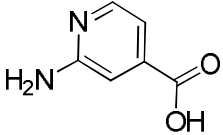
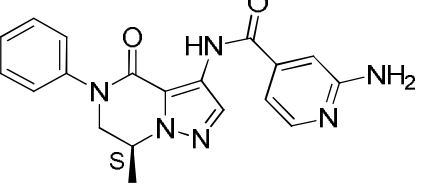
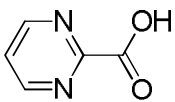
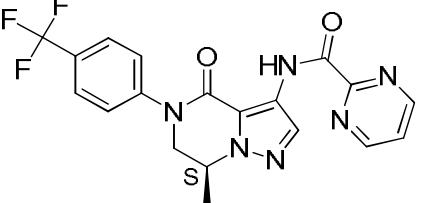
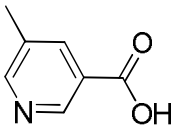
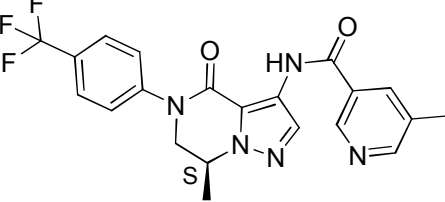
Material de partida	Reactivo	Compuesto Final
		 <p style="text-align: center;">el <b>Comp. No. 62a</b> y</p>  <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 62b</b></p>
I-85		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 64</b></p> <p>El <b>Comp. No. 64</b> se purificó mediante SFC quiral (Fase estacionaria: Chiralpak AD-H 5µm 250x30mm, Fase móvil: 50% CO<sub>2</sub>, 50% EtOH) para proporcionar el <b>Comp. No. 95</b> y <b>Comp. No. 96</b>, que se purificaron adicionalmente mediante LC preparativa (Fase estacionaria: sílice puro irregular 40g, Fase móvil: 99% DCM, 1% MeOH) para proporcionar el <b>Comp. No. 95</b> y <b>Comp. No. 96</b></p> 

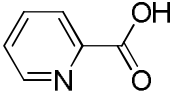
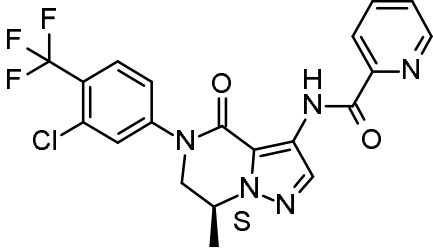
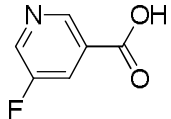
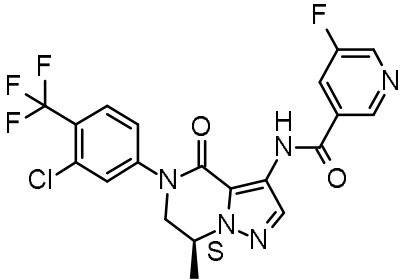
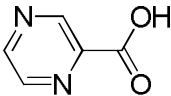
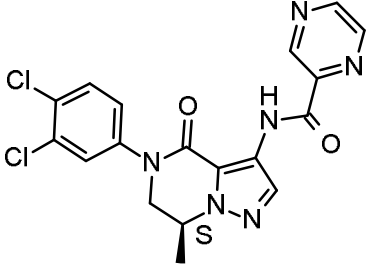
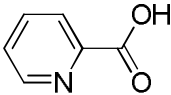
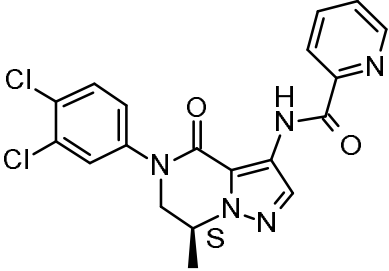
Material de partida	Reactivo	Compuesto Final
		<p data-bbox="1066 342 1241 371"><b>Comp. No. 95 y</b></p>  <p data-bbox="1075 656 1232 685"><b>Comp. No. 96</b></p>
I-91		 <p data-bbox="1075 936 1232 965"><b>Comp. No. 65</b></p>
I-73		 <p data-bbox="1075 1220 1232 1249"><b>Comp. No. 66</b></p>
I-73		 <p data-bbox="1075 1556 1232 1585"><b>Comp. No. 67</b></p>
I-92		 <p data-bbox="1075 1848 1232 1877"><b>Comp. No. 70</b></p>

Material de partida	Reactivo	Compuesto Final
I-73		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 71</b></p>
I-73		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 72</b></p>
I-73		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 73</b></p>
I-92		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 75</b></p>
I-92		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 77</b></p>

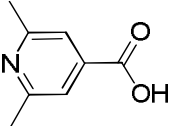
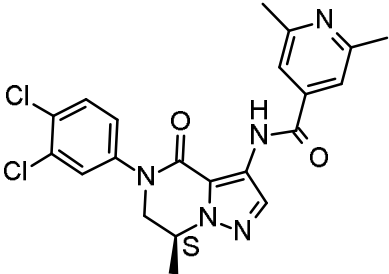
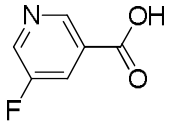
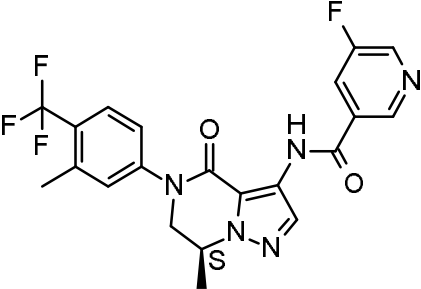
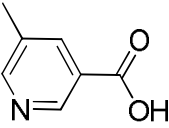
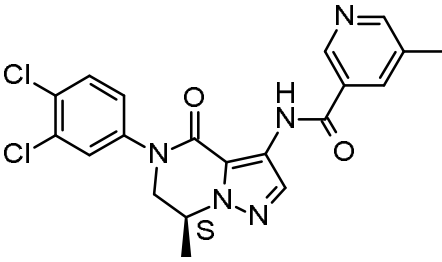
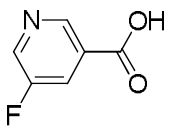
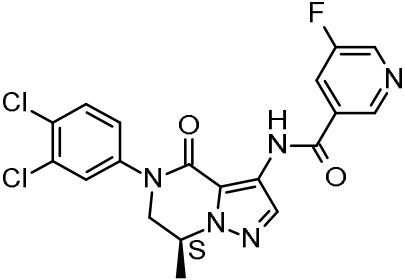
Material de partida	Reactivo	Compuesto Final
I-73		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 78</b></p>
I-73		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 81</b></p>
I-73		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 85</b></p>
I-73		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 87</b></p>
I-73		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 88</b></p>
I-73		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 89</b></p>

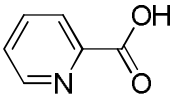
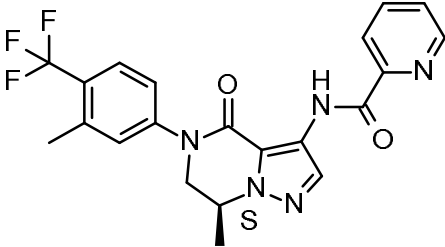
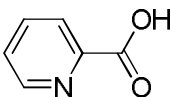
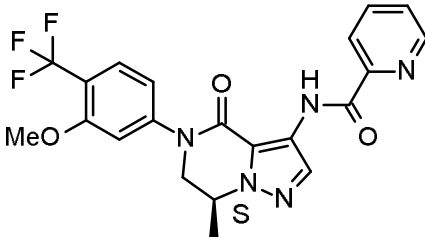
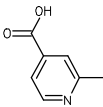
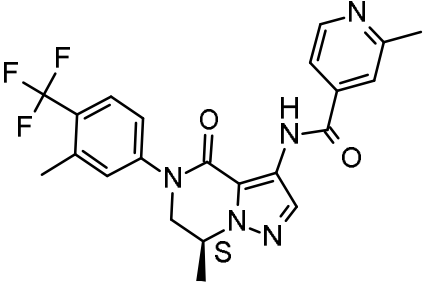
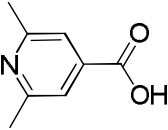
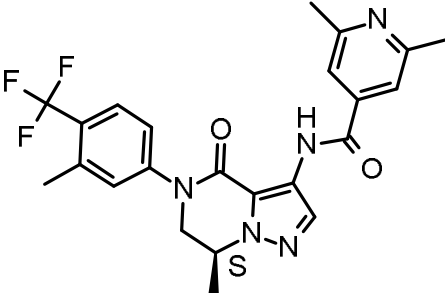
C

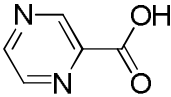
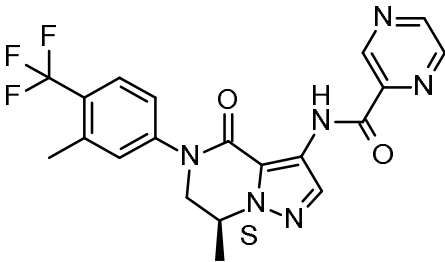
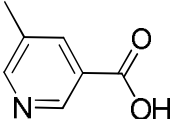
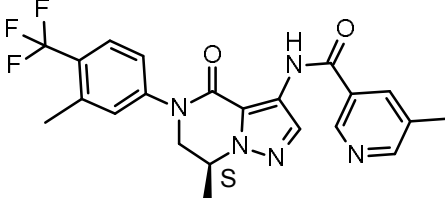
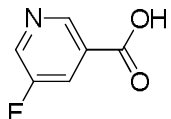
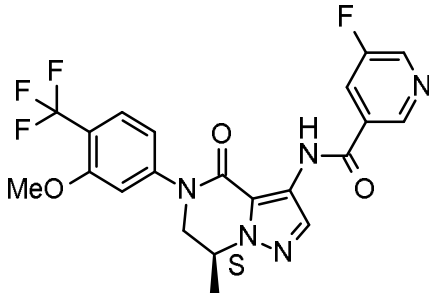
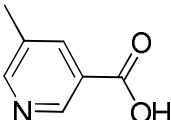
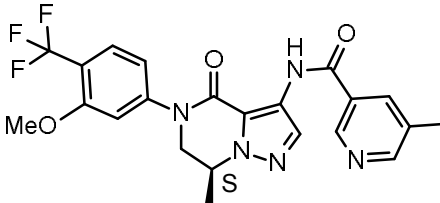
Material de partida	Reactivo	Compuesto Final
I-73		<p style="text-align: center;"><b>omp. No. 90</b></p>  <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 92</b></p>
I-73		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 93</b></p>
I-84		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 97</b></p>
I-73		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 98</b></p>
I-73		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 99</b></p>

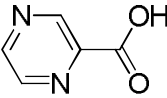
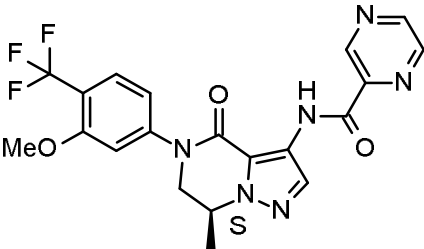
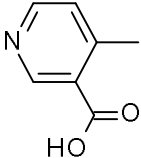
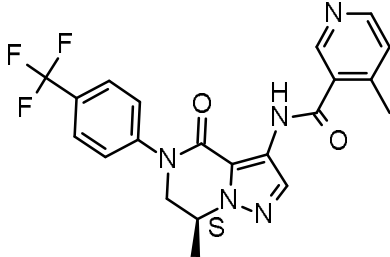
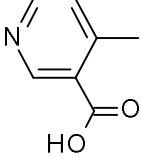
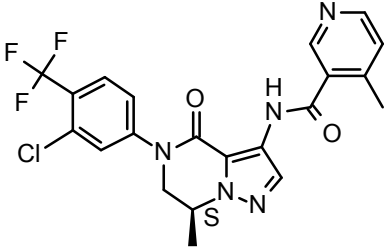
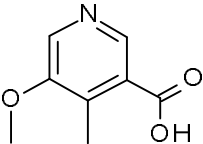
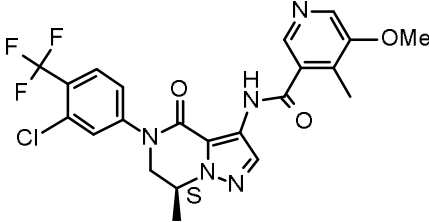
Material de partida	Reactivo	Compuesto Final
I-81		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 102</b></p>
I-81		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 103</b></p>
I-74		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 104</b></p>
I-74		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 105</b></p>

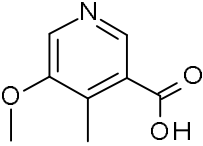
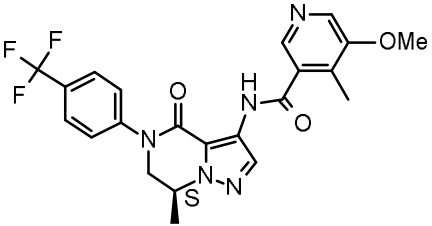
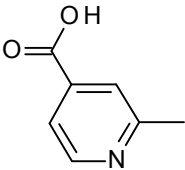
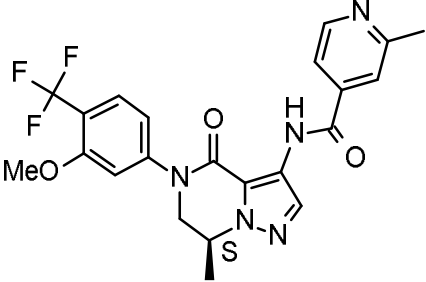
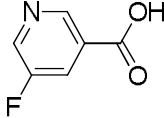
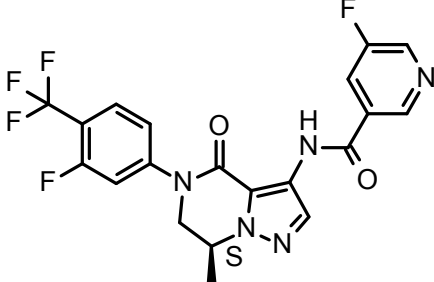
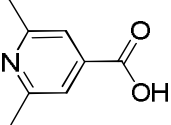
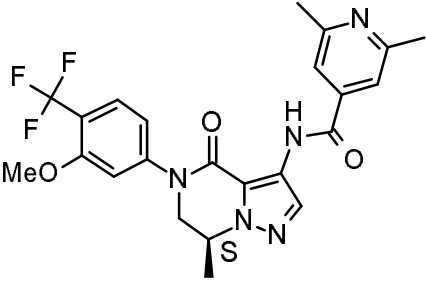


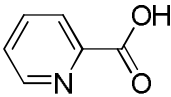
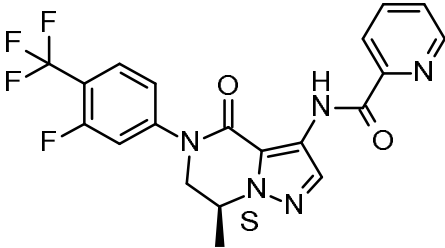
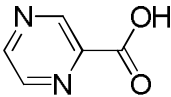
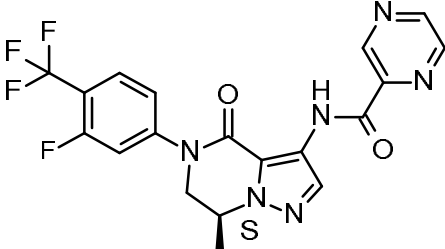
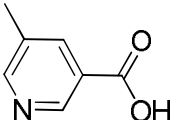
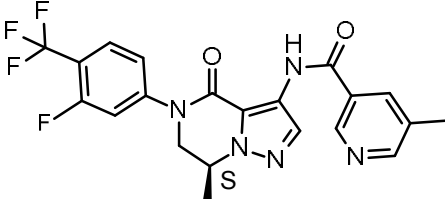
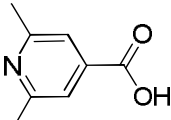
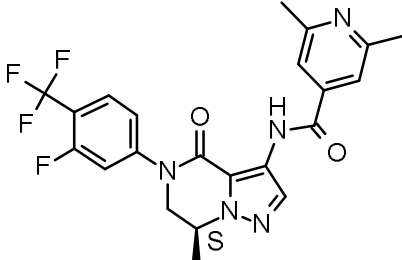
Material de partida	Reactivo	Compuesto Final
I-74		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 106</b></p>
I-71		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 107</b></p>
I-74		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 108</b></p>
I-74		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 109</b></p>

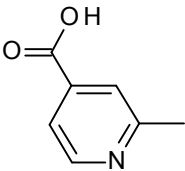
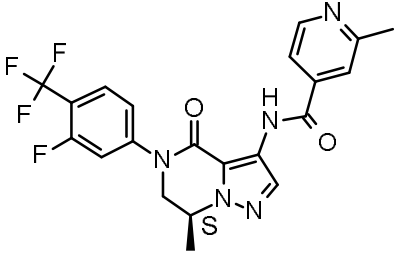
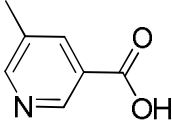
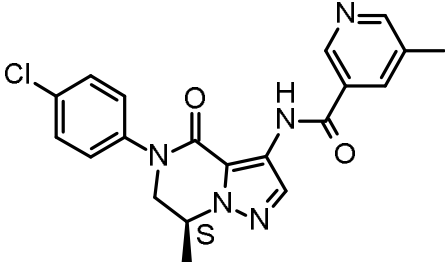
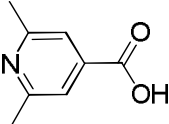
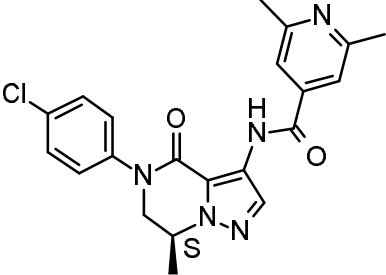
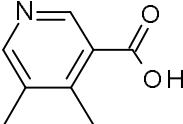
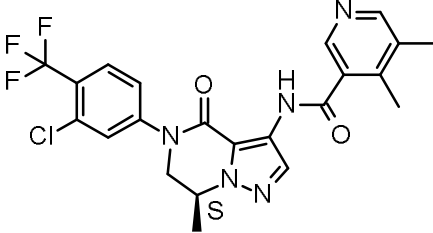
Material de partida	Reactivo	Compuesto Final
I-71		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 110</b></p>
I-77		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 111</b></p>
I-71		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 112</b></p>
I-71		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 113</b></p>

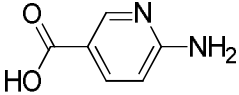
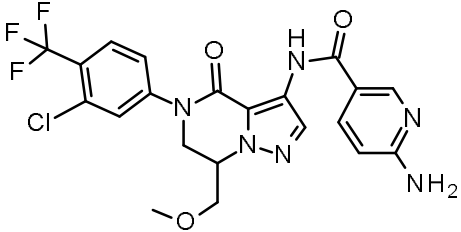
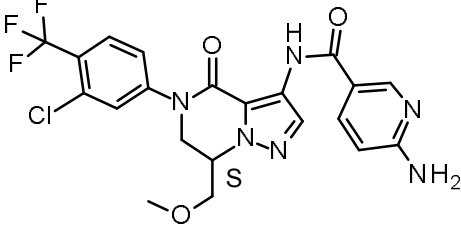
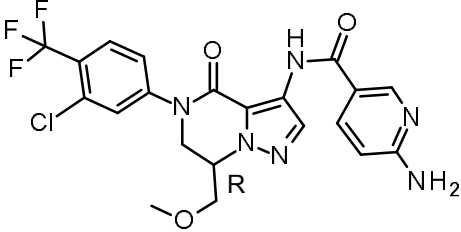
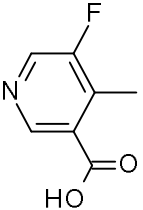
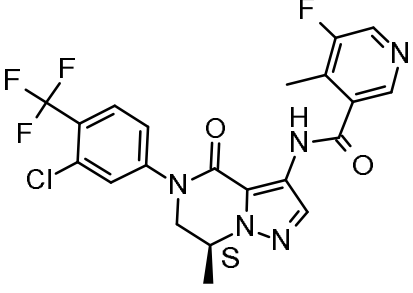
Material de partida	Reactivo	Compuesto Final
I-71		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 114</b></p>
I-71		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 115</b></p>
I-77		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 116</b></p>
I-77		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 117</b></p>

Material de partida	Reactivo	Compuesto Final
I-77		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 118</b></p>
I-73		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 119</b></p>
I-81		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 120</b></p>
I-81		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 121</b></p>

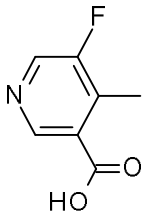
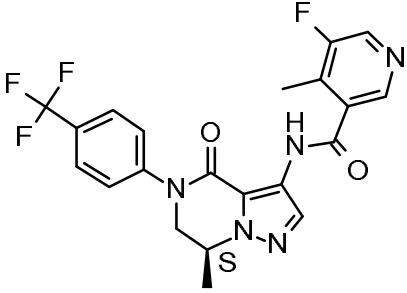
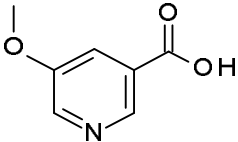
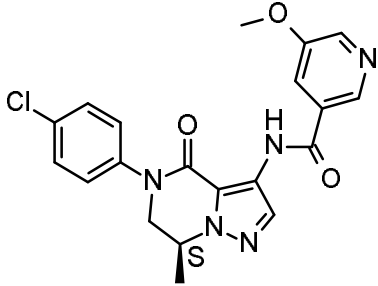
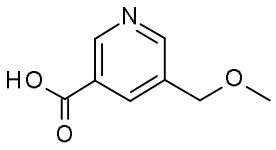
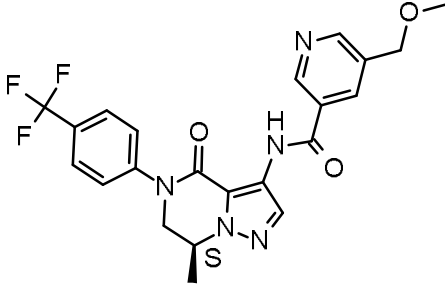
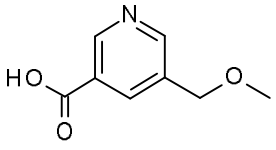
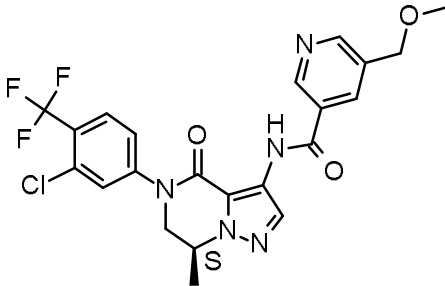
Material de partida	Reactivo	Compuesto Final
I-73		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 122</b></p>
I-77		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 123</b></p>
I-75		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 124</b></p>
I-77		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 125</b></p>

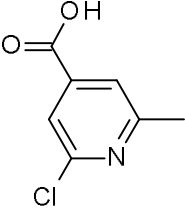
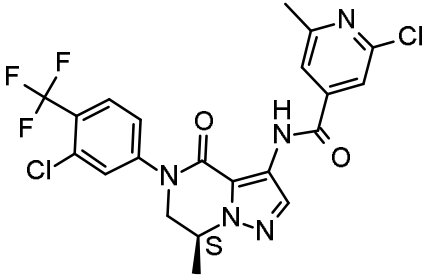
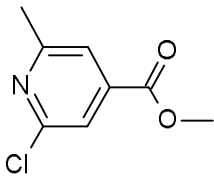
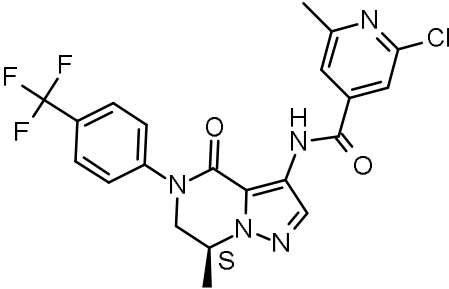
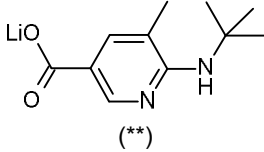
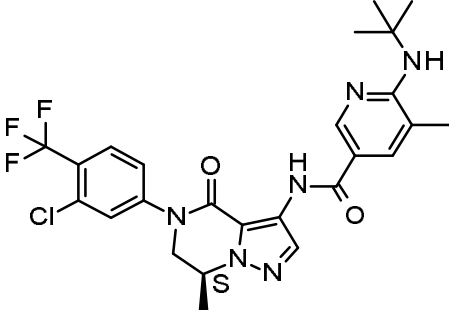
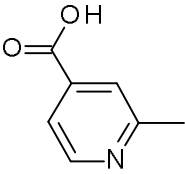
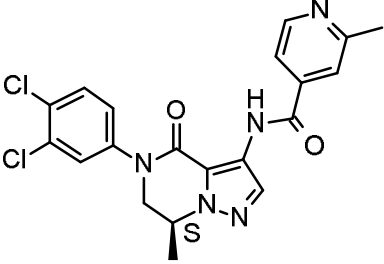
Material de partida	Reactivo	Compuesto Final
I-75		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 126</b></p>
I-75		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 127</b></p>
I-75		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 128</b></p>
I-75		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 129</b></p>

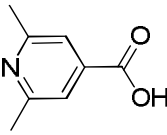
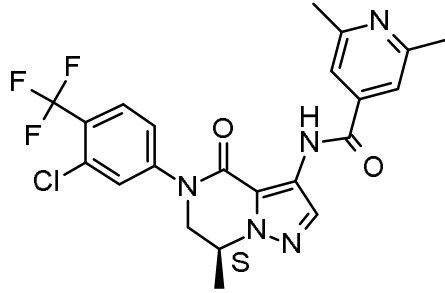
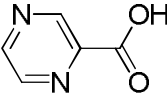
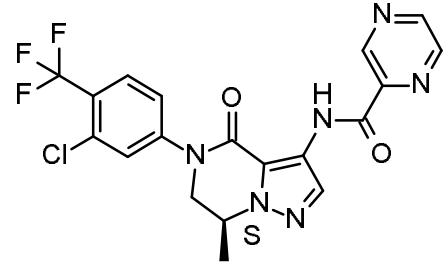
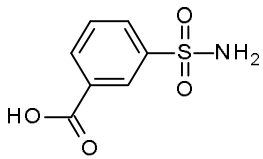
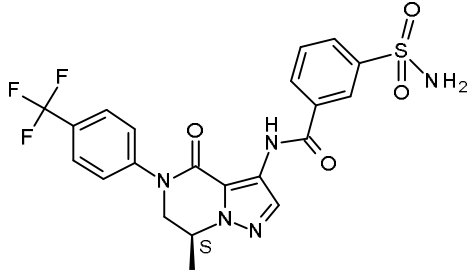
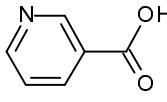
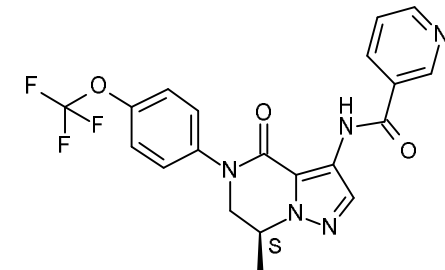
Material de partida	Reactivo	Compuesto Final
I-75		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 130</b></p>
I-76		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 131</b></p>
I-76		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 132</b></p>
I-81		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 133</b></p>

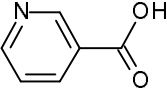
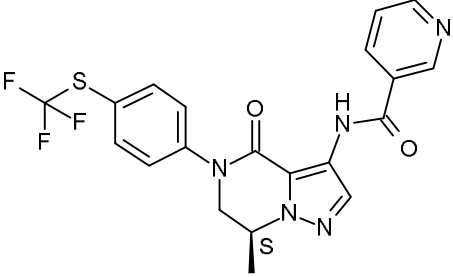
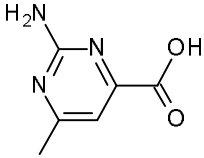
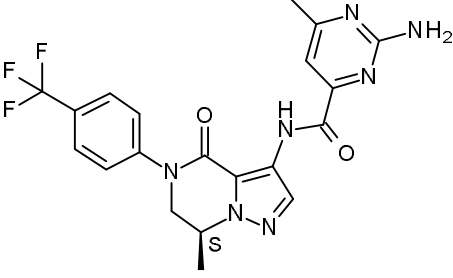
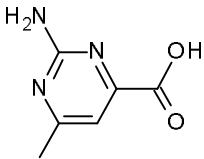
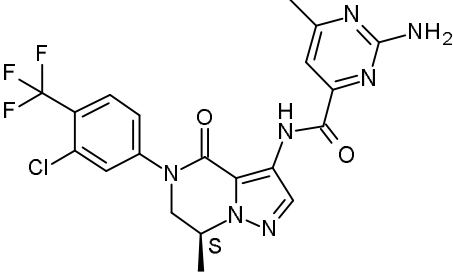
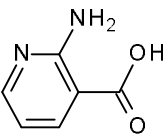
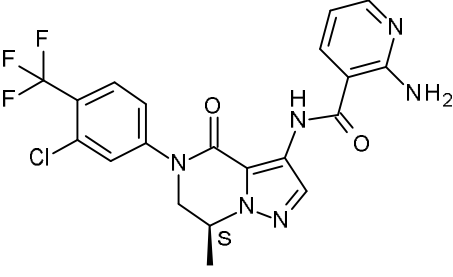
Material de partida	Reactivo	Compuesto Final
I-86		 <p><b>Comp. No. 134</b></p> <p>El <b>Comp. No. 134</b> se purificó mediante SFC quiral (Fase estacionaria: Chiralpak AD-H 5µm 250x30mm, Fase móvil: 55% CO<sub>2</sub>, 45% EtOH) para proporcionar el <b>Comp. No. 140</b> y <b>Comp. No. 141</b></p>  <p><b>Comp. No. 140 y</b></p>  <p><b>Comp. No. 141 (***)</b></p>
I-81		 <p><b>Comp. No. 135</b></p>

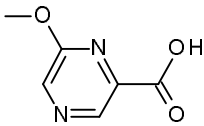
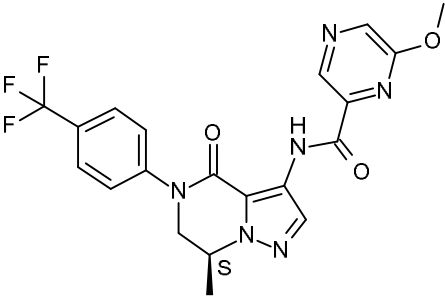
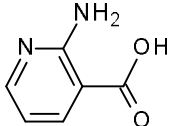
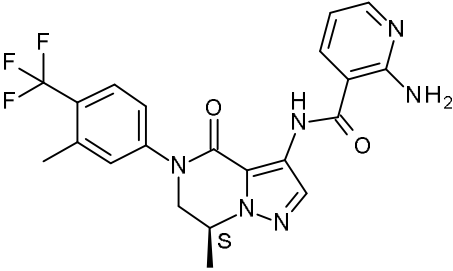
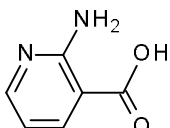
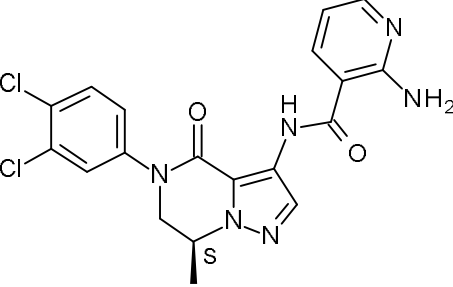
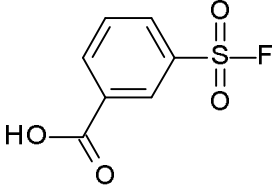
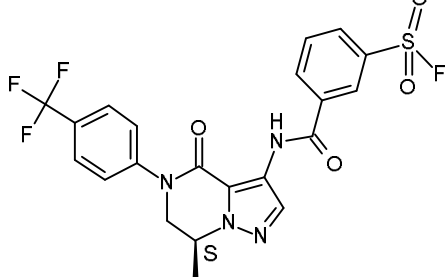


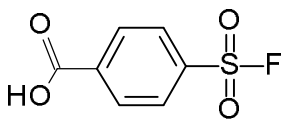
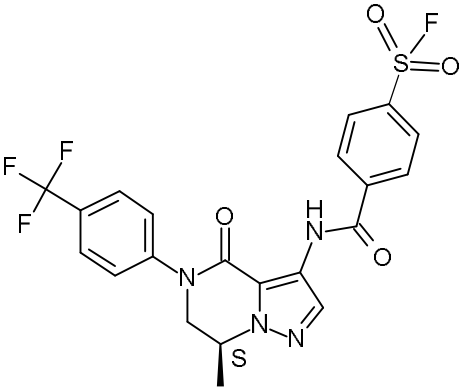
Material de partida	Reactivo	Compuesto Final
I-73		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 136</b></p>
I-76		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 137</b></p>
I-73	 <p style="text-align: center;"><b>-105</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 138</b></p>
I-81	 <p style="text-align: center;"><b>-105</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 139</b></p>

Material de partida	Reactivo	Compuesto Final
I-81		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 142</b></p>
I-73		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 143</b></p>
I-81		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 168</b></p>
I-71		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 171</b></p>

Material de partida	Reactivo	Compuesto Final
I-81		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 172</b></p>
I-81		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 176</b></p>
I-73		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 177</b></p>
I-112		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 178</b></p>

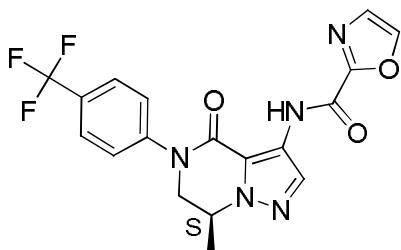
Material de partida	Reactivo	Compuesto Final
I-116		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 179</b></p>
I-73		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 180</b></p>
I-81		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 181</b></p>
I-81		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 182</b></p>

Material de partida	Reactivo	Compuesto Final
I-73		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 183</b></p>
I-88		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 184</b></p>
I-74		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 185</b></p>
I-73		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 217</b></p>

Material de partida	Reactivo	Compuesto Final
I-73		 Comp. No. 218

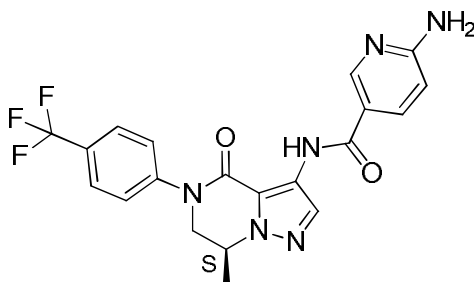
(\*) Este compuesto también se preparó de acuerdo con el procedimiento E-14 mediante reacción del compuesto **Comp. No. 165**; (\*\*) preparado mediante reacción de éster metílico de ácido 6-[(1,1-dimetiletil)amino]-5-metil-3-piridinacarboxílico con LiOH en THF/agua; (\*\*\*) este compuesto también se preparó de acuerdo con el procedimiento E-7 mediante reacción del intermediario **I-135** y 6-aminonicotinamida.

**Ejemplo 3 (E-3)** *N*-[(7*S*)-7-Metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-il]oxazol-2-carboxamida (**Comp. No. 63**)



Una mezcla del intermediario **I-73** (146 mg, 0.472 mmol), intermediario **I-106** (84 mg, 0.709 mmol) y HATU (305 mg, 0.803 mmol) en DMF (4 mL) se agitó a TA durante 20 h. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; EtOAc en heptano 30/70 a 70/30). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto final **Comp. No. 63** (62 mg, 32%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.73 (d, *J*=6.5 Hz, 3 H) 4.03 (dd, *J*=12.6, 8.0 Hz, 1 H) 4.23 (dd, *J*=12.7, 4.2 Hz, 1 H) 4.68 - 4.78 (m, 1 H) 7.28 (d, *J*=0.7 Hz, 1 H) 7.54 (d a, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.72 (d a, *J*=8.6 Hz, 2 H) 7.83 (d, *J*=0.7 Hz, 1 H) 8.43 (s, 1 H) 10.37 (s a, 1 H).

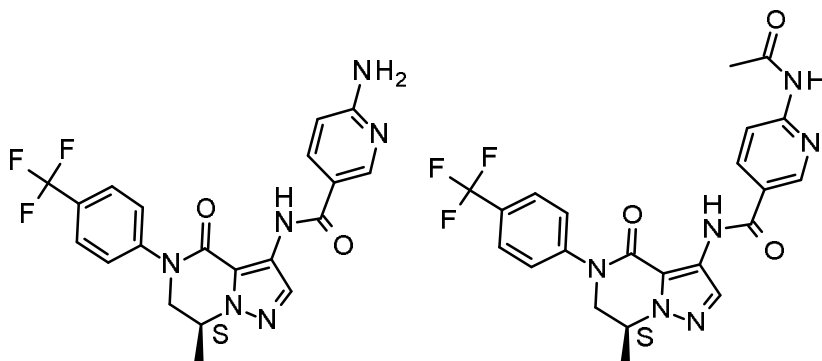
**Ejemplo 4 (E-4)** 6-Amino-*N*-[(7*S*)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida (**Comp. No. 8**)



20

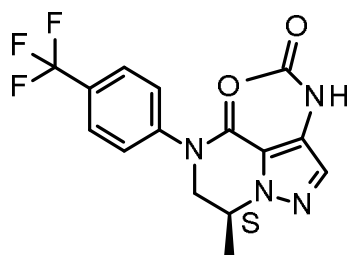
- A partir del intermediario **I-101**: se agregó HCl (4 M en dioxano, 14 mL, 56 mmol) a una solución agitada del intermediario **I-101** (3.158 g, 5.596 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL). La mezcla se agitó a 70°C durante 4 h. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se basificó con solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; EtOAc en DCM 0/100 a 100/0). Las fracciones deseadas se recogieron, los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo se trituró con Et<sub>2</sub>O y algunas gotas de DCM. La fracción impura se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; EtOAc en DCM 0/100 a 90/10). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo se trituró a partir de una mezcla de EtOAc/MeOH y se cristalizó a partir de MeOH caliente para proporcionar el compuesto final **Comp. No. 8** (1.098 g, 45%) como un algodón blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.72 (d, J=6.6 Hz, 3 H) 4.02 (dd, J=12.6, 7.9 Hz, 1 H) 4.21 (dd, J=12.4, 4.0 Hz, 1 H) 4.67 - 4.75 (m, 1 H) 4.89 (s a, 2 H) 6.48 (d, J=8.7 Hz, 1 H) 7.52 (d a, J=8.1 Hz, 2 H) 7.74 (d a, J=8.4 Hz, 2 H) 7.92 (dd, J=8.7, 2.3 Hz, 1 H) 8.45 (s, 1 H) 8.71 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 9.59 (s a, 1 H).
- A partir del compuesto **Comp. No. 159**: se disolvió el compuesto **Comp. No. 159** (1 g, 2.117 mmol) en una mezcla de HCl (4 M en dioxano, 20 mL, 80 mmol) y HCl (1 M en agua, 20 mL, 20 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante 1 h. Luego el disolvente se evaporó al vacío y el sólido resultante se disolvió en 10% solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice, solución de amoníaco 7 N en MeOH en DCM 0/100 a 100/0). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto final **Comp. No. 8** (600 mg, 66%) como un sólido amarillo claro. El sólido se trituró con MeCN y se cristalizó a partir de MeOH para proporcionar el **Comp. No. 8** como agujas blancas.
- Este compuesto también se preparó de acuerdo con el procedimiento **E-5** mediante reacción del intermediario **I-73**.

**Ejemplo 5 (E-5)** 6-Amino-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida (**Comp. No. 8**); 6-acetamido-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida (**Comp. No. 159**); y N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]acetamida (**Comp. No. 160**)



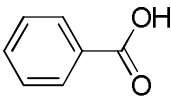
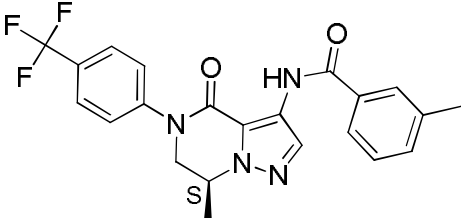
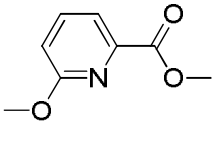
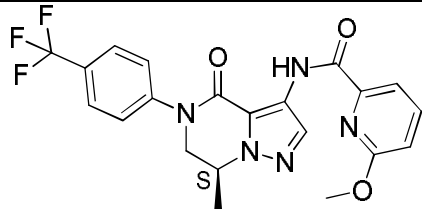
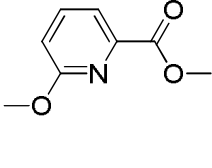
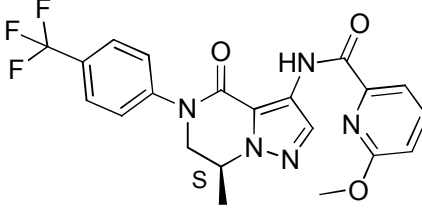
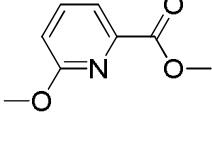
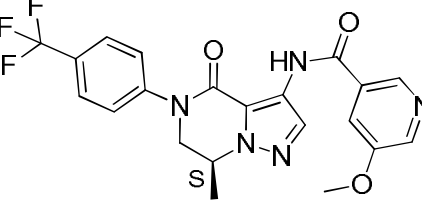
Comp. No. 8

Comp. No. 159

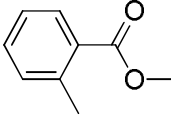
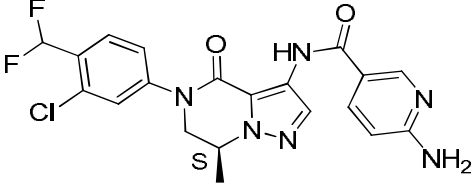
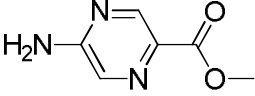
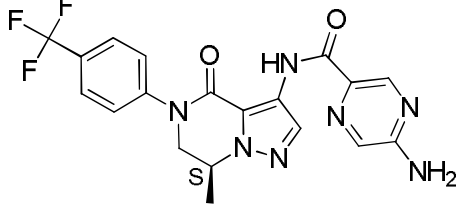
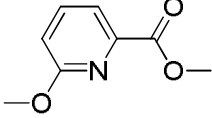
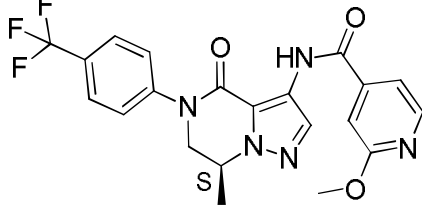
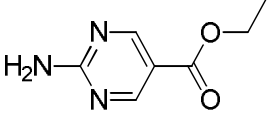
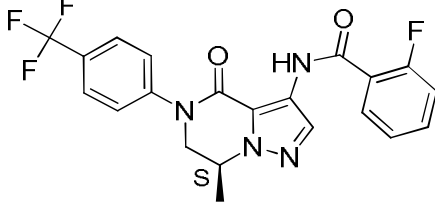
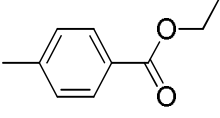
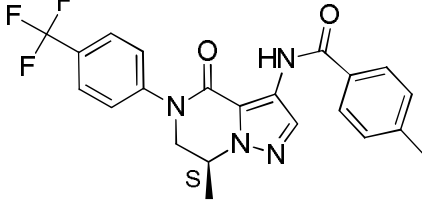
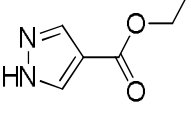
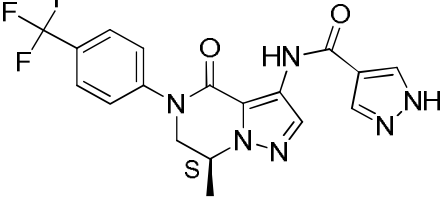


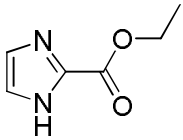
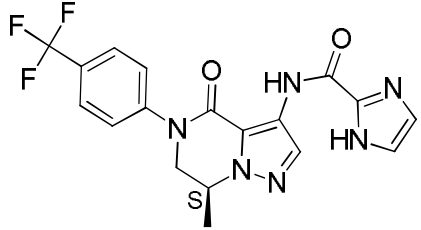
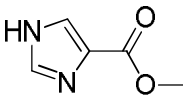
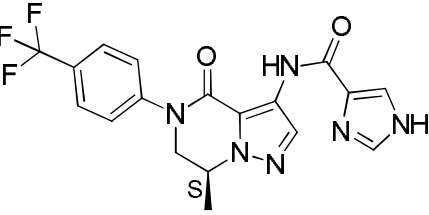
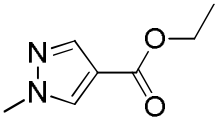
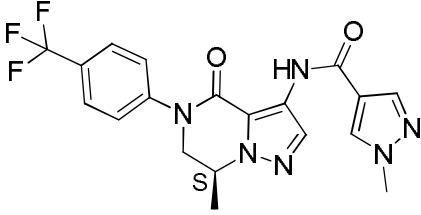
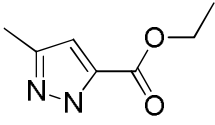
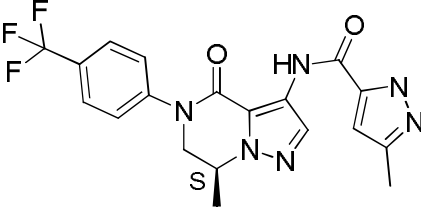
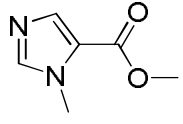
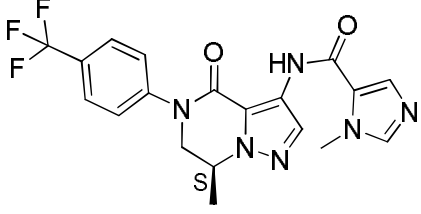
Comp. No. 160

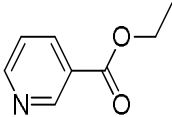
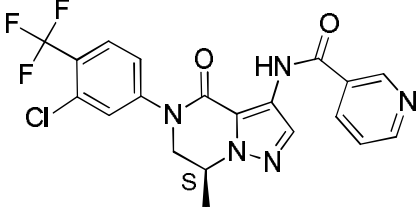
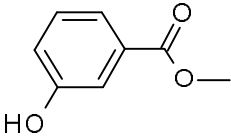
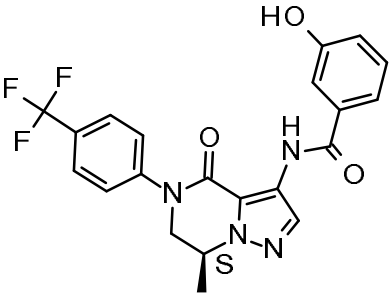
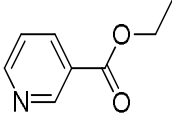
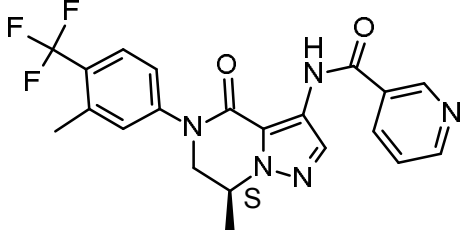
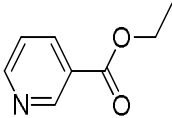
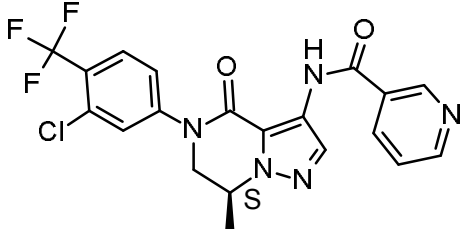
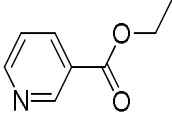
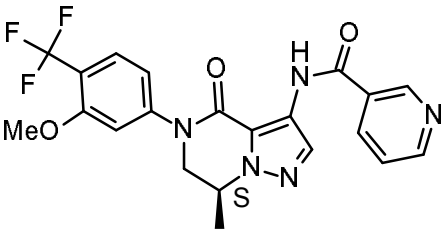
- Se agregó Bis(trimetilsilil)amida de litio (1M en THF, 19.3 mL, 19.3 mmol) a una solución agitada del intermediario **I-73** (2 g, 6.446 mmol) y metil 6-aminopiridina-3-carboxilato (980 mg, 6.446 mmol) en THF anhidro (50 mL) a 0°C y en nitrógeno. La mezcla se dejó alcanzar TA y se agitó durante 3 días. Luego la reacción se aplacó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y EtOAc. Las capas orgánicas se separaron, combinaron, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; EtOAc en DCM 20/80 a 80/20). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar los compuestos finales **Comp. No. 8** (1.2 g, 43 %), **Comp. No. 159** (1.2 g, 39 %) como un sólido blanco después de triturar con Et<sub>2</sub>O y **Comp. No. 160** (120 mg, 5 %). **Comp. No. 159**: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.73 (d, J=6.4 Hz, 3 H) 2.24 (s, 3 H) 4.03 (dd, J=12.4, 8.1 Hz, 1 H) 4.23 (dd, J=12.6, 4.2 Hz, 1 H) 4.68 - 4.77 (m, 1 H) 7.53 (d, J=8.4 Hz, 2 H) 7.75 (d, J=8.4 Hz, 2 H) 8.21 (dd, J=8.7, 2.6 Hz, 2 H) 8.29 (d, J=8.7 Hz, 1 H) 8.46 (s, 1 H) 8.85 (d, J=1.7 Hz, 1 H) 9.73 (s, 1 H). **Comp. No. 160**: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.69 (d, J=6.4 Hz, 3 H) 2.16 (s, 3 H) 3.98 (dd, J=12.6, 7.9 Hz, 1 H) 4.19 (dd, J=12.6, 4.2 Hz, 1 H) 4.63 - 4.72 (m, 1 H) 7.50 (d, J=8.4 Hz, 2 H) 7.73 (d, J=8.4 Hz, 2 H) 8.33 (s, 1 H) 8.81 (s a, 1 H).
- 15 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para **E-5**, también se sintetizaron los siguientes compuestos:

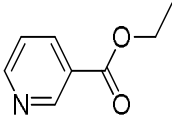
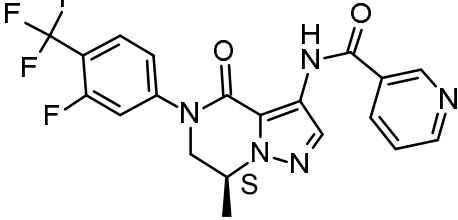
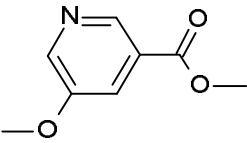
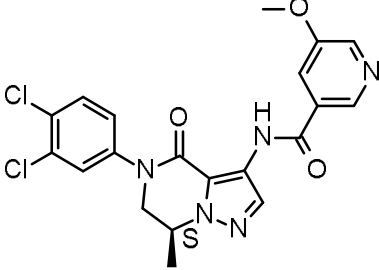
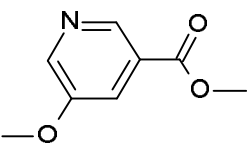
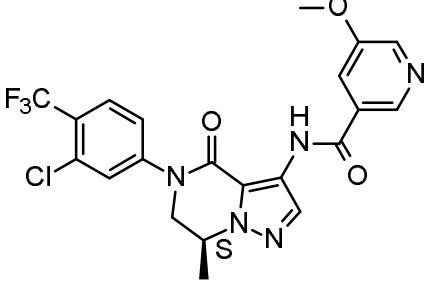
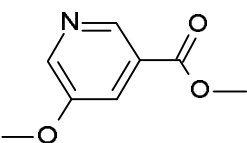
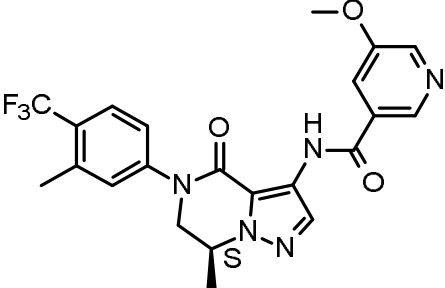
Material de partida	Reactivo	Compuesto Final
I-73		 <b>Comp. No. 9</b>
I-73		 <b>Comp. No. 20</b>
I-73		 <b>Comp. No. 21</b>
I-73		 <b>Comp. No. 32</b>

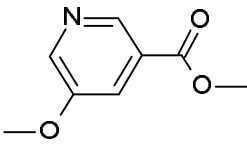
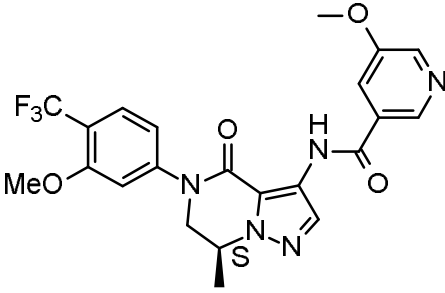
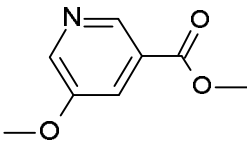
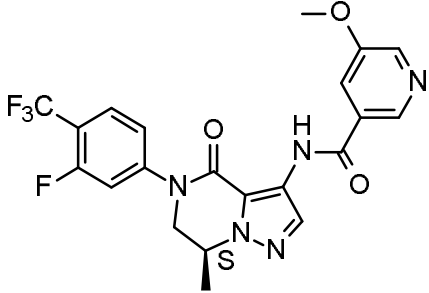
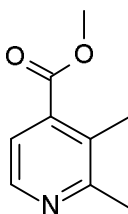
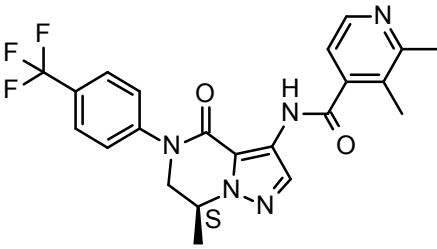
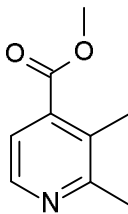
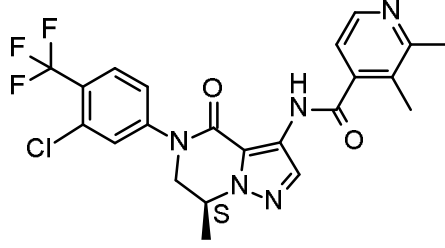


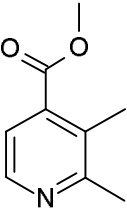
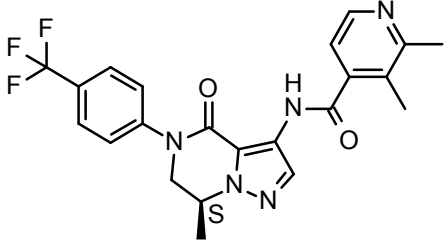
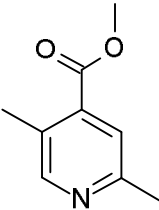
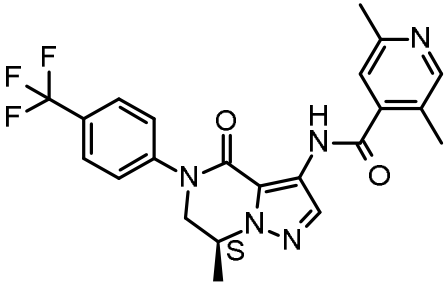
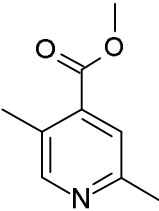
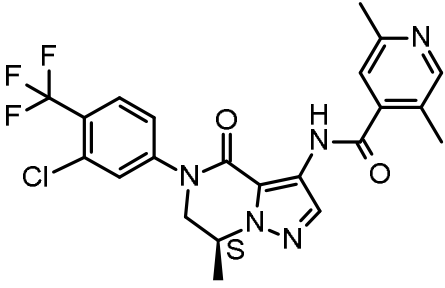
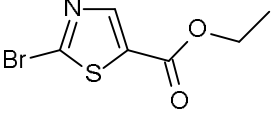
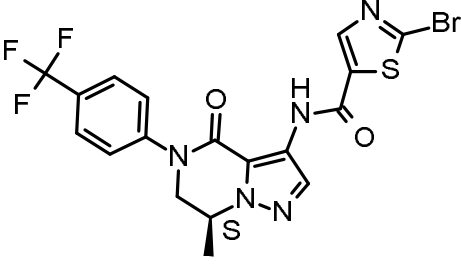
Material de partida	Reactivo	Compuesto Final
I-80		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 40</b></p>
I-73		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 45</b></p>
I-73		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 47</b></p>
I-73		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 52</b></p>
I-73		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 53</b></p>
I-73		

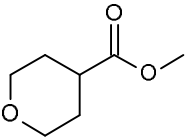
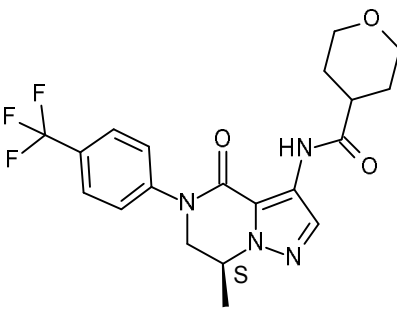
Material de partida	Reactivo	Compuesto Final
I-73		<p data-bbox="1077 342 1236 376"><b>Comp. No. 79</b></p>  <p data-bbox="1077 649 1236 683"><b>Comp. No. 80</b></p>
I-73		 <p data-bbox="1077 940 1236 974"><b>Comp. No. 83</b></p>
I-73		 <p data-bbox="1077 1232 1236 1265"><b>Comp. No. 86</b></p>
I-73		 <p data-bbox="1077 1523 1236 1556"><b>Comp. No. 89</b></p>
I-73		 <p data-bbox="1077 1814 1236 1848"><b>Comp. No. 91</b></p>

Material de partida	Reactivo	Compuesto Final
I-81		 <p data-bbox="1050 577 1257 611"><b>Comp. No. 100 (*)</b></p>
I-73		 <p data-bbox="1066 976 1241 1010"><b>Comp. No. 144</b></p>
I-71		 <p data-bbox="1066 1323 1241 1357"><b>Comp. No. 145</b></p>
I-81		 <p data-bbox="1066 1664 1241 1697"><b>Comp. No. 146</b></p>
I-77		

Material de partida	Reactivo	Compuesto Final
I-75		<p align="center"><b>Comp. No. 147</b></p>
		 <p align="center"><b>Comp. No. 148</b></p>
I-74		<p align="center"><b>Comp. No. 149</b></p>
		 <p align="center"><b>Comp. No. 149</b></p>
I-81		<p align="center"><b>Comp. No. 150</b></p>
		 <p align="center"><b>Comp. No. 150</b></p>
I-71		<p align="center"><b>Comp. No. 151</b></p>
		 <p align="center"><b>Comp. No. 151</b></p>

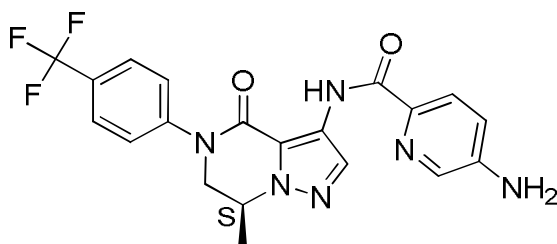
Material de partida	Reactivo	Compuesto Final
I-77		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 152</b></p>
I-75		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 153</b></p>
I-73		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 154</b></p>
I-81		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 155</b></p>

Material de partida	Reactivo	Compuesto Final
I-73		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 156</b></p>
I-73	 <p style="text-align: right;">I-107</p>	 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 157</b></p>
I-81	 <p style="text-align: right;">I-107</p>	 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 158</b></p>
I-73		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 161</b></p>

Material de partida	Reactivo	Compuesto Final
I-73		 Comp. No. 186

(\*) Este compuesto también se preparó de acuerdo con el procedimiento E-1 mediante reacción del intermediario I-81 y ácido nicotínico.

**Ejemplo 6 (E-6)** 5-Amino-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-2-carboxamida (**Comp. No. 68**)

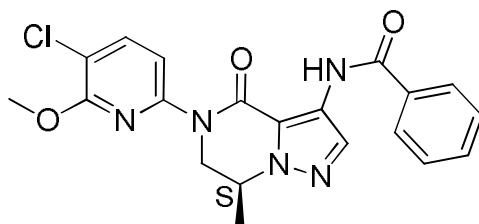


5

Una mezcla del compuesto **Comp. No. 46** (88 mg, 0.196 mmol), NaN<sub>3</sub> (25 mg, 0.391 mmol) y PPh<sub>3</sub> (103 mg, 0.391 mmol) en DMSO (1.35 mL) se agitó a 120°C durante 24 h. Luego se agregó HCl (1 M en H<sub>2</sub>O, 0.27 mL, 0.27 mmol) a la mezcla y se continuó agitando a 120°C durante una hora más. La mezcla se enfrió hasta alcanzar TA y se diluyó con HCl (1 M en H<sub>2</sub>O, 0.27 mL, 0.27 mmol). La mezcla resultante se vertió en agua destilada y la capa acuosa se lavó con EtOAc para eliminar el óxido de trifenilfosfina y la mayor parte del DMSO permitiendo de esta forma la fácil eliminación del disolvente al finalizar la preparación. La capa acuosa se neutralizó lentamente con NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y los disolventes se evaporaron al vacío. Se llevó a cabo una purificación mediante RP HPLC (Fase estacionaria: C18 Sunfire 30 x 100 mm 5 μm, Fase móvil: Gradiente de 80% Agua, 20% MeOH a 40% Agua, 60% MeOH), para proporcionar el compuesto final **Comp. No. 68** (35 mg, 42%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.71 (d, J=6.5 Hz, 3 H) 4.01 (dd, J=12.5, 7.9 Hz, 1 H) 4.06 (s a, 2 H) 4.21 (dd, J=12.5, 4.2 Hz, 1 H) 4.66 - 4.76 (m, 1 H) 7.03 (dd, J=8.6, 2.8 Hz, 1 H) 7.54 (d a, J=8.3 Hz, 2 H) 7.72 (d a, J=8.3 Hz, 2 H) 8.01 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 8.03 (d, J=8.6 Hz, 1 H) 8.53 (s, 1 H) 10.98 (s a, 1 H).

20

**Ejemplo 7 (E-7)** N-[(7S)-5-(5-Cloro-6-metoxi-2-piridil)-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]benzamida (**Comp. No. 76**)

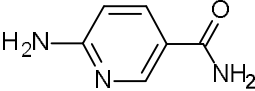
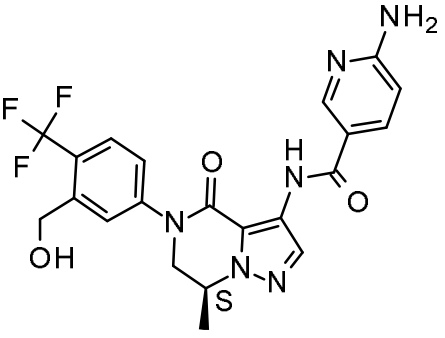
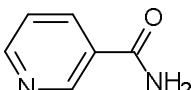
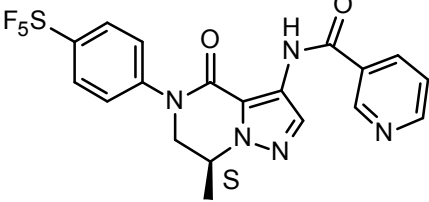
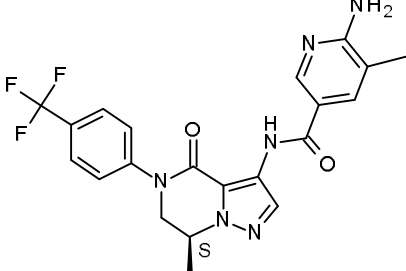


25 Se agregó yoduro de cobre(I) (34 mg, 0.179 mmol) a una suspensión agitada del intermediario I-46(125

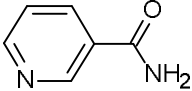
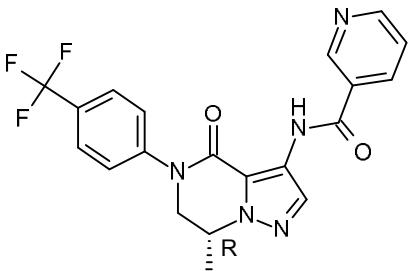
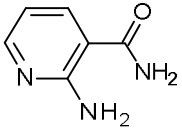
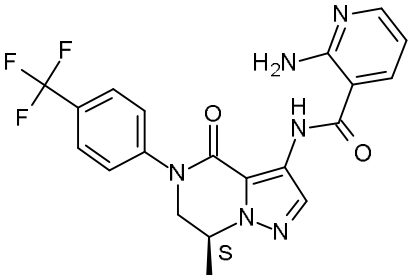
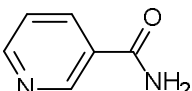
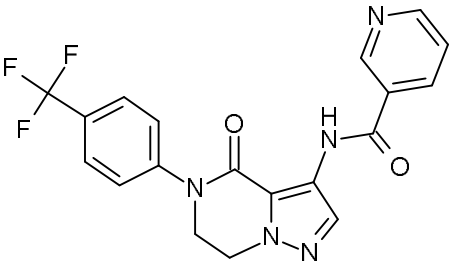
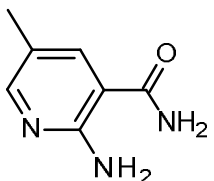
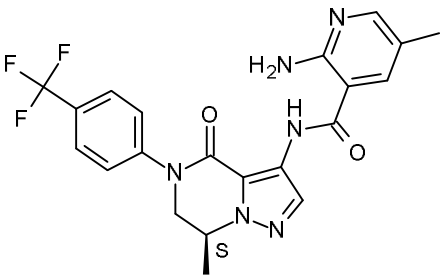
5 mg, 0.299 mmol), benzamida (54 mg, 0.448 mmol), *N,N'*-dimetiletilendiamina (19  $\mu$ L, 0.179 mmol) y  $K_2CO_3$  (103 mg, 0.746 mmol) en tolueno (1 mL) y DMF (0.5 mL), en nitrógeno y en un tubo sellado. La mezcla se agitó a 100°C durante 16 h. Luego la mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se lavó con DCM. La capa orgánica se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; EtOAc en DCM 0/100 a 20/80). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se concentraron al vacío. El producto bruto se trituró dos veces con MeOH para proporcionar el compuesto final **Comp. No. 76** (27 mg, 22%) como un sólido blanco.  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 1.70 (d,  $J=6.4$  Hz, 3 H) 4.03 (s, 3 H) 4.25 (dd,  $J=13.6, 8.1$  Hz, 1 H) 4.60 (dd,  $J=13.3, 4.0$  Hz, 1 H) 4.63 - 4.71 (m, 1 H) 7.46 - 7.53 (m, 2 H) 7.54 - 7.59 (m, 1 H) 7.62 (d,  $J=8.1$  Hz, 1 H) 7.72 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H) 7.94 - 7.99 (m, 2 H) 8.49 (s, 1 H) 9.84 (s a, 1 H).

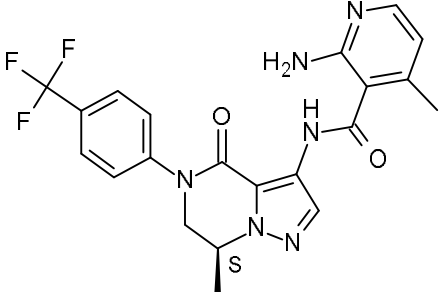
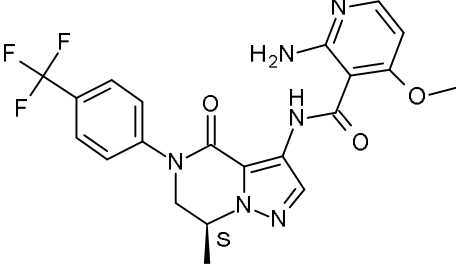
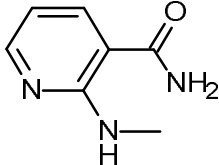
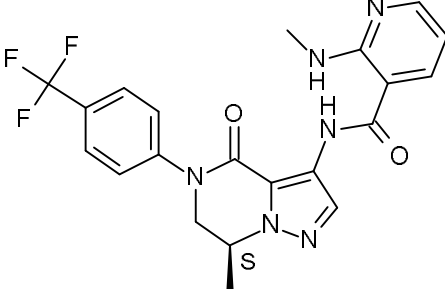
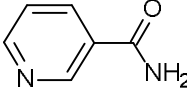
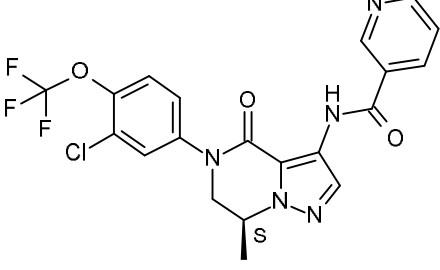
10

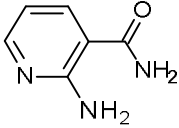
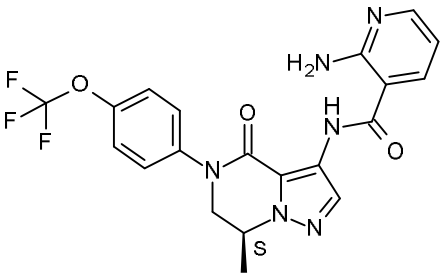
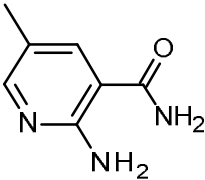
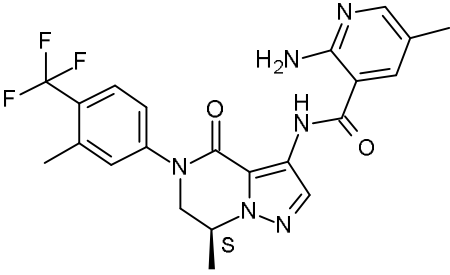
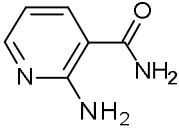
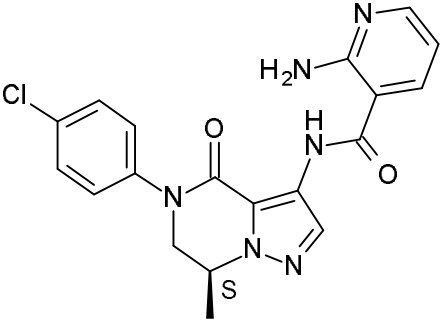
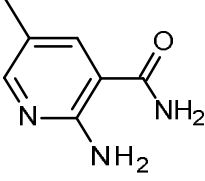
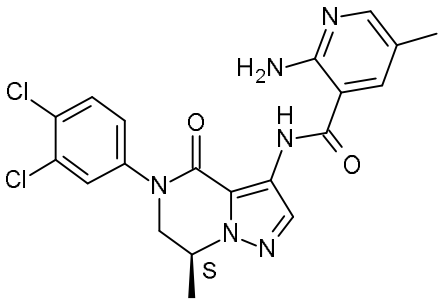
Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para **E-7**, también se sintetizaron los siguientes compuestos:

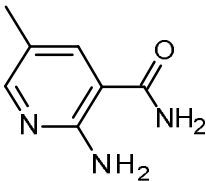
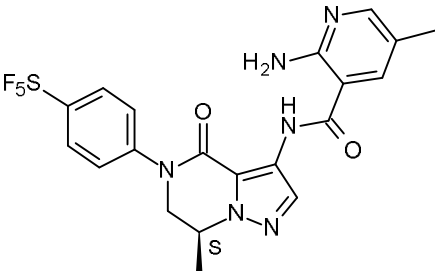
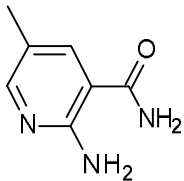
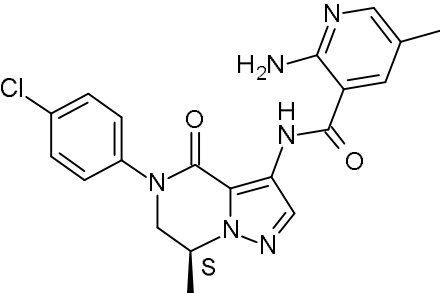
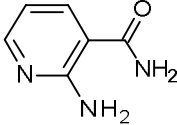
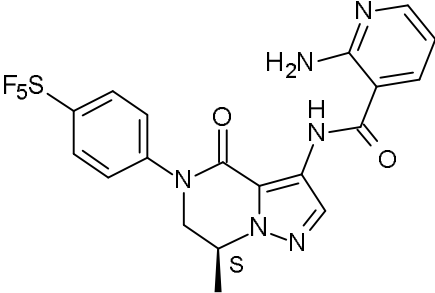
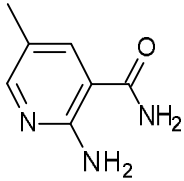
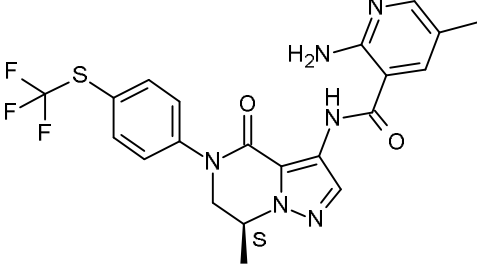
Material de partida	Reactivo	Compuesto Final
I-55	 $K_3PO_4$ , (+/-)-trans-1,2-ciclohexanodiamina, 1,4-dioxano	 <b>Comp. No. 165</b>
I-108	 $K_3PO_4$ , (+/-)-trans-1,2-ciclohexanodiamina, 1,4-dioxano	 <b>Comp. No. 175</b>
I-37	<b>I-117</b> $K_3PO_4$ , (+/-)-trans-1,2-ciclohexanodiamina, 1,4-dioxano	 <b>Comp. No. 187</b>


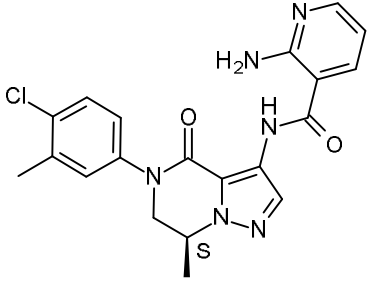
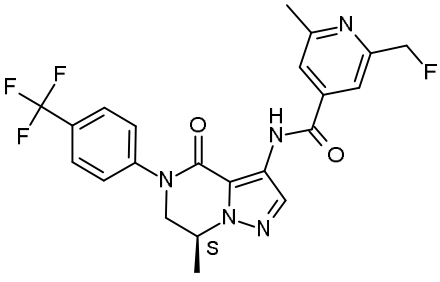

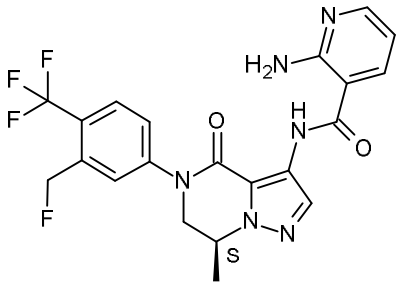
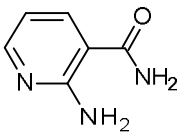
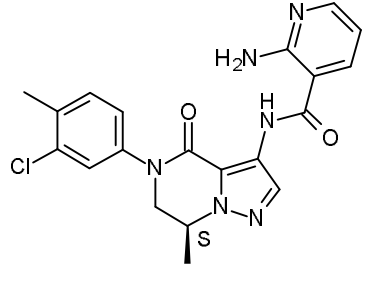


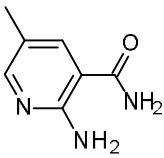
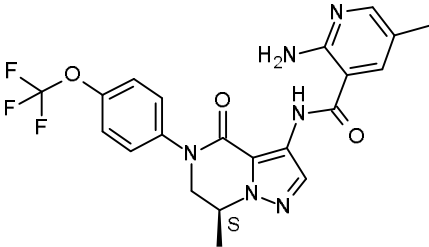
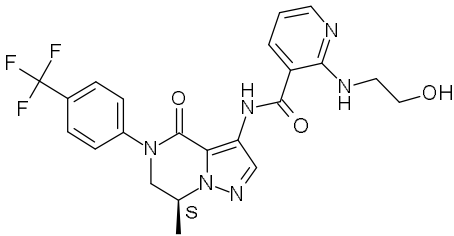
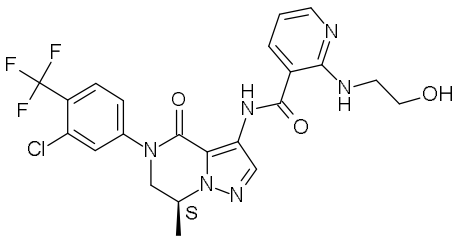
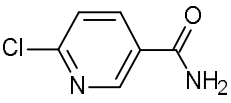
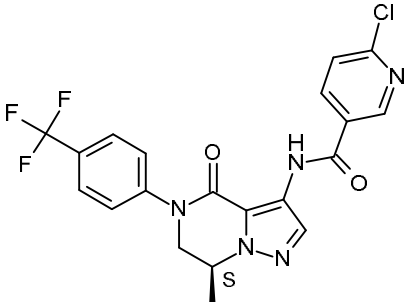
Material de partida	Reactivo	Compuesto Final
I-122	 <p>K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, (+/-)-trans-1,2-ciclohexanodiamina, 1,4-dioxano</p>	 <p><b>Comp. No. 188</b></p>
I-37	 <p>K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, (+/-)-trans-1,2-ciclohexanodiamina, 1,4-dioxano</p>	 <p><b>Comp. No. 189</b></p>
I-125	 <p>K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, (+/-)-trans-1,2-ciclohexanodiamina, 1,4-dioxano</p>	 <p><b>Comp. No. 190</b></p>
I-37	 <p>K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, (+/-)-trans-1,2-ciclohexanodiamina, 1,4-dioxano</p>	 <p><b>Comp. No. 191</b></p>

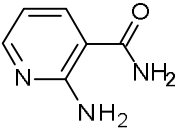
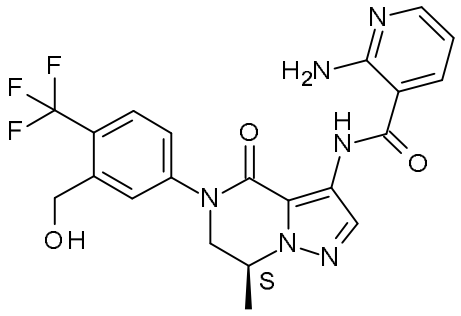
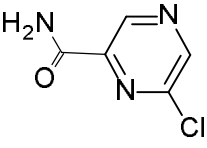
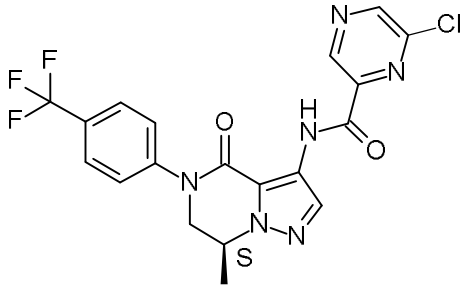
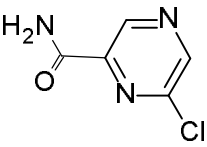
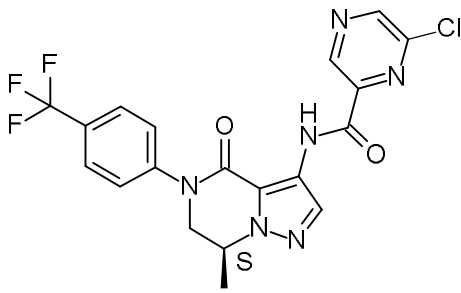
Material de partida	Reactivo	Compuesto Final
I-37	<p><b>I-126</b>  <math>K_3PO_4</math>, (+/-)-trans-1,2-ciclohexanodiamina,            1,4-dioxano</p>	 <p><b>Comp. No. 192</b></p>
I-37	<p><b>I-127</b>  <math>K_3PO_4</math>, (+/-)-trans-1,2-ciclohexanodiamina,            1,4-dioxano</p>	 <p><b>Comp. No. 193</b></p>
I-37	 <p><math>K_3PO_4</math>, (+/-)-trans-1,2-ciclohexanodiamina,            1,4-dioxano</p>	 <p><b>Comp. No. 194</b></p>
I-129	 <p><math>K_3PO_4</math>, (+/-)-trans-1,2-ciclohexanodiamina,            1,4-dioxano</p>	 <p><b>Comp. No. 195</b></p>

Material de partida	Reactivo	Compuesto Final
I-110	 <p>K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, (+/-)-trans-1,2-ciclohexanodiamina, 1,4-dioxano</p>	 <p><b>Comp. No. 196</b></p>
I-39	 <p>K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, (+/-)-trans-1,2-ciclohexanodiamina, 1,4-dioxano</p>	 <p><b>Comp. No. 197</b></p>
I-41	 <p>K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, (+/-)-trans-1,2-ciclohexanodiamina, 1,4-dioxano</p>	 <p><b>Comp. No. 198</b></p>
I-38	 <p>K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, (+/-)-trans-1,2-ciclohexanodiamina, 1,4-dioxano</p>	 <p><b>Comp. No. 199</b></p>

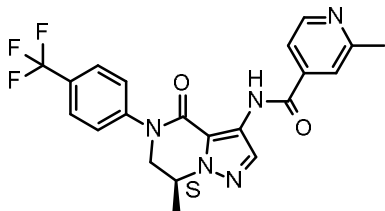
Material de partida	Reactivo	Compuesto Final
I-108	 <p>K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, (+/-)-trans-1,2-ciclohexanodiamina, 1,4-dioxano</p>	 <p><b>Comp. No. 200</b></p>
I-41	 <p>K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, (+/-)-trans-1,2-ciclohexanodiamina, 1,4-dioxano</p>	 <p><b>Comp. No. 201</b></p>
I-108	 <p>K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, (+/-)-trans-1,2-ciclohexanodiamina, 1,4-dioxano</p>	 <p><b>Comp. No. 202</b></p>
I-114	 <p>K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, (+/-)-trans-1,2-ciclohexanodiamina, 1,4-dioxano</p>	 <p><b>Comp. No. 207</b></p>

Material de partida	Reactivo	Compuesto Final
I-137	 <p>K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, (+/-)-trans-1,2-ciclohexanodiamina, 1,4-dioxano</p>	 <p><b>Comp. No. 208</b></p> <p>El <b>Comp. No. 208</b> se purificó mediante una SFC quiral (Fase estacionaria: Chiralpak IC 5µm 250x20mm, Fase móvil: 55% CO<sub>2</sub>, 45% iPrOH(0.3% iPrNH<sub>2</sub>)).</p>
I-37	<p><b>I-139</b></p> <p>K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, (+/-)-trans-1,2-ciclohexanodiamina, 1,4-dioxano</p>	 <p><b>Comp. No. 209</b></p>
I-54	 <p>K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, (+/-)-trans-1,2-ciclohexanodiamina, 1,4-dioxano</p>	 <p><b>Comp. No. 210</b></p>
I-137	 <p>K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, (+/-)-trans-1,2-ciclohexanodiamina, 1,4-dioxano</p>	 <p><b>Comp. No. 211</b></p> <p>El <b>Comp. No. 211</b> se purificó mediante una</p>

Material de partida	Reactivo	Compuesto Final
		SFC quiral (Fase estacionaria: Chiralpak IC 5µm 250x20mm, Fase móvil: 55% CO <sub>2</sub> , 45% iPrOH(0.3% iPrNH <sub>2</sub> ). (82% de pureza)
I-110	 <p>K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, (+/-)-trans-1,2-ciclohexanodiamina, 1,4-dioxano</p>	 <p><b>Comp. No. 212</b> (75-80% de pureza)</p>
I-37	<p><b>I-140</b> K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, (+/-)-trans-1,2-ciclohexanodiamina, TEA, 1,4-dioxano</p>	 <p><b>Comp. No. 213</b></p>
I-47	<p><b>I-140</b> K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, (+/-)-trans-1,2-ciclohexanodiamina, TEA, 1,4-dioxano</p>	 <p><b>Comp. No. 214</b></p>
I-37	 <p>K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, (+/-)-trans-1,2-ciclohexanodiamina, 1,4-dioxano</p>	 <p><b>Comp. No. 215</b></p>

Material de partida	Reactivo	Compuesto Final
I-55	 $K_3PO_4$ , (+/-)-trans-1,2-ciclohexanodiamina, 1,4-dioxano	 <b>Comp. No. 216</b>
I-37	 $K_3PO_4$ , (+/-)-trans-1,2-ciclohexanodiamina, 1,4-dioxano	 <b>Comp. No. 221</b>
I-38	 $K_3PO_4$ , (+/-)-trans-1,2-ciclohexanodiamina, 1,4-dioxano	 <b>Comp. No. 222</b>

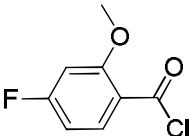
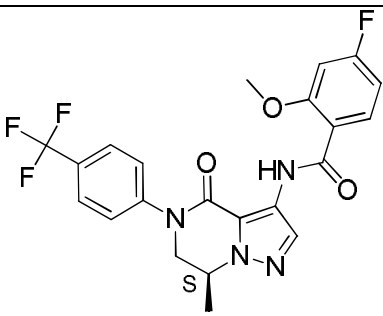
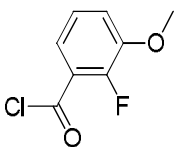
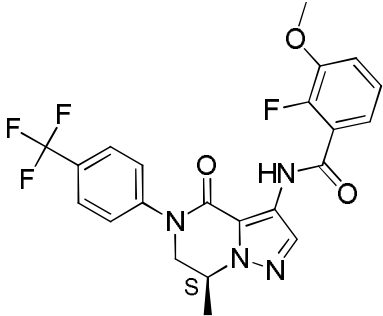
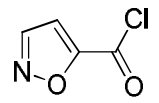
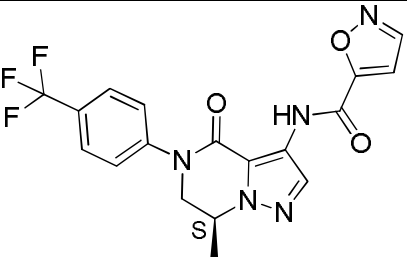
**Ejemplo 8 (E-8)** 2-Metil-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-4-carboxamida (**Comp. No. 29**)



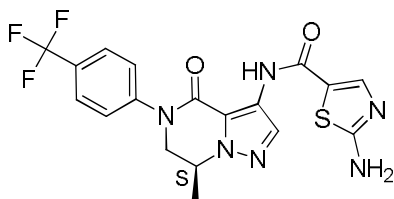
- 5 El intermediario **I-73** (130 mg, 0.419 mmol) y luego DIPEA (0.217 mL, 1.257 mmol) se agregaron a una solución agitada de cloruro de 2-metilisonicotinoilo (117 mg, 0.754 mmol) en DCM (3 mL) y DMF (1 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a TA durante 18 h. La mezcla se diluyó con solución saturada de  $NH_4Cl$  y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ( $Na_2SO_4$ ), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en

columna (sílice, EtOAc en DCM 0/100 a 80/20). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se trituró con una mezcla DIPE/heptano para proporcionar el compuesto final **Comp. No. 29** (161 mg, 89%) como una espuma blanca.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1.73 (d,  $J=6.4$  Hz, 3 H) 2.64 (s, 3 H) 4.04 (dd,  $J=12.4, 8.1$  Hz, 1 H) 4.23 (dd,  $J=12.4, 4.0$  Hz, 1 H) 4.70 - 4.78 (m, 1 H) 7.50 - 7.56 (m, 3 H) 7.61 (s, 1 H) 7.76 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H) 8.47 (s, 1 H) 8.64 (d,  $J=5.2$  Hz, 1 H) 9.81 (s a, 1 H).

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para **E-7**, también se sintetizaron los siguientes compuestos:

Material de partida	Reactivo	Compuesto Final
I-73	 Disolvente: DCM	 <b>Comp. No. 58</b>
I-73	 Disolvente: DCM	 <b>Comp. No. 59</b>
I-73	 Disolvente: DCM	 <b>Comp. No. 69</b>

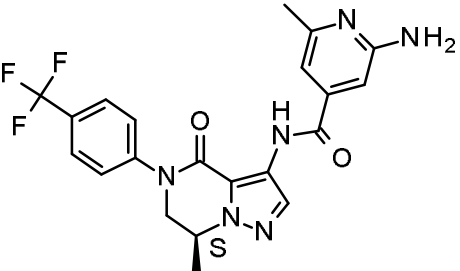
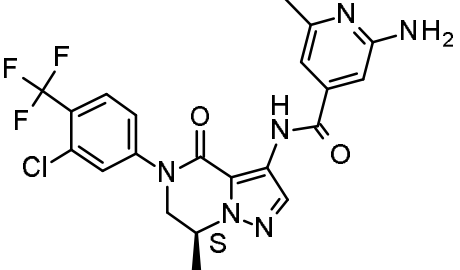
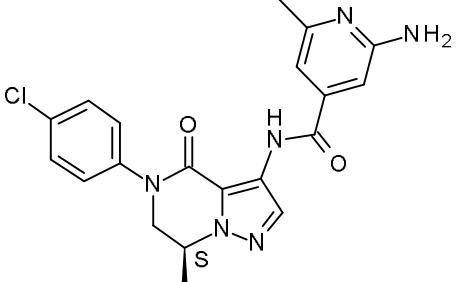
10 **Ejemplo 9 (E-9)** 2-Amino-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]tiazol-5-carboxamida (**Comp. No. 74**)



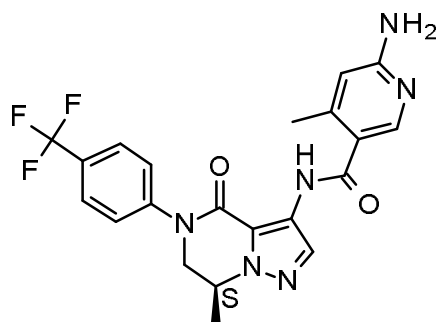


- Se agregó HCl (1 M en agua, 3.4 mL, 3.459 mmol) a una solución agitada del intermediario **I-95** (116 mg, 0.216 mmol) en dioxano (15 mL). La mezcla se agitó a 70°C durante 16 h. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se basificó con solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto bruto se trituró con Et<sub>2</sub>O para proporcionar el compuesto final **Comp. No. 74** (79 mg, 84%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.54 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H) 4.11 (dd, *J*=12.7, 8.1 Hz, 1 H) 4.33 (dd, *J*=12.7, 4.0 Hz, 1 H) 4.67 - 4.78 (m, 1 H) 7.63 (s, 1 H) 7.69 (d, *J*=8.4 Hz, 2 H) 7.78 (s a, 2 H) 7.84 (d, *J*=8.7 Hz, 2 H) 8.05 (s, 1 H) 9.35 (s a, 1 H).

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para **E-9**, también se sintetizó el siguiente compuesto:

Material de partida	Compuesto Final
I-100	 <p>Comp. No. 162</p>
I-102	 <p>Comp. No. 174</p>
I-130	 <p>Comp. No. 203</p>

- 10 **Ejemplo 10 (E-10)** 6-Amino-4-metil-*N*-[(7*S*)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida (**Comp. No. 163**)

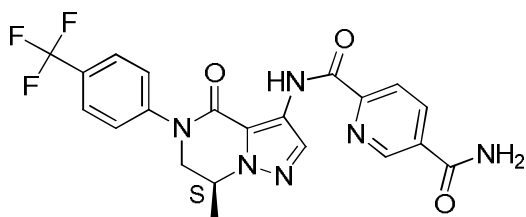


Se agregó HCl (4 M en 1,4-dioxano, 1.3 mL, 5.209 mmol) a una solución agitada del intermediario **I-99** (183 mg, 0.336 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL). La mezcla se agitó a 70°C durante 3 h. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se basificó con solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; EtOAc en DCM 0/100 a 100/0). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo se trituro con Et<sub>2</sub>O para proporcionar el compuesto final **Comp. No. 163** (130 mg, 87%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.71 (d, J=6.5 Hz, 3 H) 2.50 (d, J=0.5 Hz, 3 H) 4.00 (dd, J=12.6, 8.0 Hz, 1 H) 4.21 (dd, J=12.5, 4.2 Hz, 1 H) 4.66 - 4.75 (m, 1 H) 4.89 (s a, 2 H) 6.36 (s, 1 H) 7.50 (d a, J=8.3 Hz, 2 H) 7.72 (d a, J=8.3 Hz, 2 H) 8.33 (s, 1 H) 8.44 (s, 1 H) 9.30 (s a, 1 H).

Seguendo un procedimiento análogo al descrito para **E-10**, también se sintetizaron los siguientes compuestos:

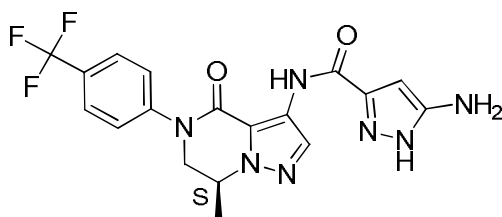
Material de partida	Compuesto Final
<b>I-98</b>	 <b>Comp. No. 164</b>
<b>I-131</b>	 <b>Comp. No. 204</b>

**Ejemplo 11 (E-11)** N2-[(7S)-7-Metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolol[1,5-a]pirazin-3-il]piridina-2,5-dicarboxamida (**Comp. No. 82**)



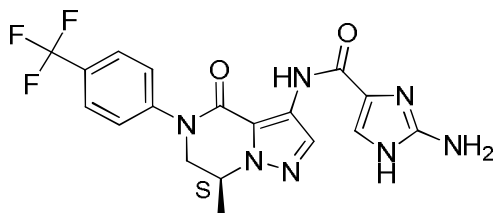
Se agregó  $K_2CO_3$  (7.532 mg, 0.0545 mmol) a una suspensión agitada del compuesto **Comp. No. 85** (80 mg, 0.182 mmol) en EtOH (6.7 mL). La mezcla se agitó a TA durante 36 h. La reacción se aplacó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó ( $Na_2SO_4$ ), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar una fracción que se purificó mediante RP HPLC (Fase estacionaria: C18 XBridge® 30 x 100 mm 5  $\mu$ m; fase móvil: Gradiente de 67% de solución al 0.1% de  $NH_4CO_3H/NH_4OH$  pH 9 en agua, 33% de MeCN a 50% de solución al 0.1% de  $NH_4CO_3H/NH_4OH$  pH 9 en agua, 50% de MeCN), para proporcionar el compuesto final **Comp. No. 82** (40 mg, 48%) como un sólido blanco.  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.57 (d,  $J=6.5$  Hz, 3 H) 4.15 (dd,  $J=12.7$ , 8.6 Hz, 1 H) 4.36 (dd,  $J=12.7$ , 4.2 Hz, 1 H) 4.73 - 4.84 (m, 1 H) 7.73 (d a,  $J=8.6$  Hz, 2 H) 7.82 (s, 1 H) 7.86 (d a,  $J=8.8$  Hz, 2 H) 8.25 (dd,  $J=8.1$ , 0.5 Hz, 1 H) 8.33 (s a, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 8.46 (dd,  $J=8.1$ , 2.1 Hz, 1 H) 9.07 (d,  $J=1.4$  Hz, 1 H) 11.09 (s, 1 H).

**Ejemplo 12 (E-12)** 5-Amino-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-1H-pirazol-3-carboxamida (**Comp. No. 84**)



Una solución 0.05 M del intermediario I-102 (80 mg, 0.178 mmol) en EtOH (3.529 mL) se hidrogenó en un reactor H-Cube® (1.0 ml/min, cartucho de Pd/C 10%, modo H2 completo, 20°C, 1 ciclo). Luego, el disolvente se evaporó al vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; 90% DCM y 10%  $NH_4OH/MeOH$  en heptano 0/100 a 100/0). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se trituroó con Et $_2$ O para proporcionar el compuesto final **Comp. No. 84** (28 mg, 38%) como un sólido blanco.  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.55 (d,  $J=6.5$  Hz, 3 H) 4.11 (dd,  $J=12.7$ , 8.3 Hz, 1 H) 4.32 (dd,  $J=12.7$ , 4.2 Hz, 1 H) 4.67 - 4.78 (m, 1 H) 5.28 (s a, 2 H) 5.70 (d,  $J=1.8$  Hz, 1 H) 7.70 (d a,  $J=8.6$  Hz, 2 H) 7.83 (d a,  $J=8.6$  Hz, 2 H) 8.20 (s, 1 H) 10.05 (s a, 1 H) 12.09 (d,  $J=1.6$  Hz, 1 H).

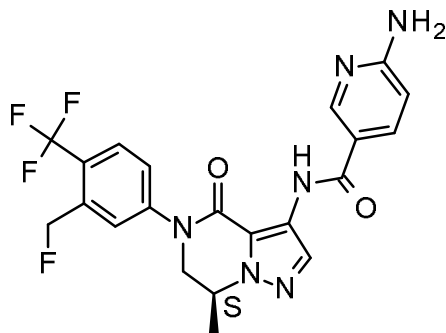
**Ejemplo 13 (E-13)** 2-Amino-N-[(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-1H-imidazol-4-carboxamida (**Comp. No. 94**)



A una solución agitada del intermediario I-103 (177 mg, 0.388 mmol) en EtOH (5 mL) se agregó monohidrato de hidrazina (23  $\mu$ L, 0.465 mmol). La mezcla se agitó a 75°C durante 5 h en un tubo sellado. Luego el disolvente se evaporó al vacío y el residuo se trituroó con Et $_2$ O para proporcionar un sólido amarillo, que luego se purificó mediante RP HPLC (Fase estacionaria: C18 XBridge® 30 x 100 mm 5  $\mu$ m; fase móvil: Gradiente de 67% de solución al 0.1% de  $NH_4CO_3H/NH_4OH$  pH 9 en agua, 33% de MeCN a 50% de solución al 0.1% de  $NH_4CO_3H/NH_4OH$  pH 9 en agua, 50% de MeCN), para proporcionar el compuesto final **Comp. No. 94** (87 mg, 54%) como un sólido blanco.  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.54 (d,  $J=6.5$  Hz, 3 H) 4.10 (dd,  $J=12.6$ , 8.4 Hz, 1 H) 4.31 (dd,  $J=12.7$ , 4.2 Hz, 1 H) 4.66 - 4.77 (m, 1 H) 5.55 (s a, 2 H) 7.21 (s, 1 H) 7.69 (d a,  $J=8.3$  Hz, 2 H) 7.83 (d a,  $J=8.6$  Hz, 2 H) 8.22 (s, 1 H) 9.96 (s a, 1 H)

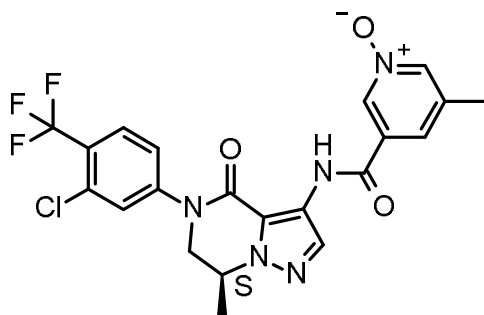
10.88 (s a, 1 H).

**Ejemplo 14 (E-14)** 6-Amino-*N*-[(7*S*)-5-[3-(fluorometil)-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-il]piridina-3-carboxamida (**Comp. No. 5**)



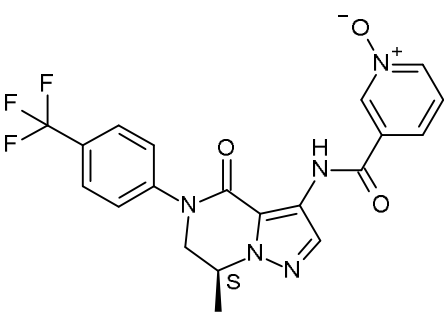
- 5 Se agregó por goteo trifluoruro de dietilaminosulfuro (80  $\mu$ L, 0.651 mmol) a una solución agitada del compuesto **Comp. No. 165** (100 mg, 0.217 mmol) en DCM (2 mL) a 0°C y en nitrógeno. La mezcla se dejó entibiar hasta TA y se agitó durante 30 min. La mezcla se trató con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; MeOH en DCM 0/100 a 3/97). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío y luego se purificaron nuevamente mediante RP HPLC (Fase estacionaria: C18 XBridge® 30 x 100 mm 5  $\mu$ m, Fase móvil: Gradiente de 67% de solución de NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub>H 10 mM pH 9 en agua, 33% de MeCN a 50% de solución de NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub>H 10mM pH 9 en agua, 50% de MeCN). Este residuo se trituró con Et<sub>2</sub>O para proporcionar el compuesto final **Comp. No. 5** (17 mg, 17%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 1.73 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H) 4.04 (dd, *J*=12.4, 8.1 Hz, 1 H) 4.23 (dd, *J*=12.6, 4.2 Hz, 1 H) 4.68 - 4.76 (m, 1 H) 5.26 (s a, 2 H) 5.66 (d, *J*=46.8 Hz, 2 H) 6.56 (d, *J*=8.7 Hz, 1 H) 7.50 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.68 (s a, 1 H) 7.78 (d, *J*=8.7 Hz, 1 H) 7.98 (dd, *J*=8.7, 2.3 Hz, 1 H) 8.44 (s, 1 H) 8.67 (s a, 1 H) 9.60 (s, 1 H).

- 20 **Ejemplo 15 (E-15)** *N*-[(7*S*)-5-[3-Cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-il]-5-metil-1-oxido-piridin-1-*io*-3-carboxamida (**Comp. No. 166**)

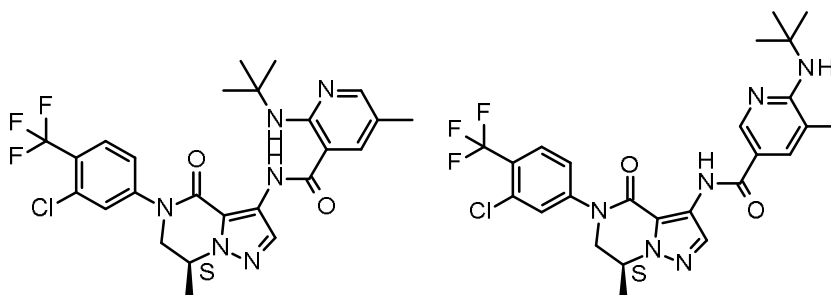


- 25 Se agregó metiltrióxorenio(VII) (1 mg, 0.005 mmol) a una solución del compuesto **Comp. No. 101** (100 mg, 0.215 mmol) en H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30% sol., 0.5 mL) y DCM (1.5 mL) en nitrógeno. La mezcla se agitó a TA durante 3 h. Luego la mezcla se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y el disolvente se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto final **Comp. No. 166** (103 mg, cuant.) como un sólido amarillo.

Seguendo un procedimiento análogo al descrito para **E-15**, también se sintetizó el siguiente compuesto:

Material de partida	Compuesto Final
Comp. No. 28	 Comp. No. 205

**Ejemplo 16 (E-16)** 2-(*tert*-butilamino)-*N*-[(7*S*)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-il]-5-metil-piridina-3-carboxamida y 6-(*tert*-butilamino)-*N*-[(7*S*)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-il]-5-metil-piridina-3-carboxamida (**Comp. No. 167** y **Comp. No. 168**)



5

**Comp. No. 167****Comp. No. 168 (\*)**

Se agregó PyBroP® (130 mg, 0.280 mmol) a una solución agitada del compuesto **Comp. No. 166** (103 mg, 0.215 mmol), *tert*-butilamina (28  $\mu$ L, 0.269 mmol) y DIPEA (139  $\mu$ L, 0.808 mmol) en DCM (2 mL). La mezcla se agitó a TA durante 16 h. Luego se agregaron más *tert*-butilamina (28  $\mu$ L, 269 mmol), DIPEA (139  $\mu$ L, 0.808 mmol) y PyBroP® (130 mg, 0.280 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 48 h. Luego la mezcla se vertió en NaHCO<sub>3</sub> sat. y se extrajo con DCM. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (EtOAc en DCM 0/100 a 20/80). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto final **Comp. No. 167** (15 mg, 13%) como un sólido amarillo y el compuesto final **Comp. No. 168** (38 mg, 33%) como un aceite incoloro. **Comp. No. 167**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 1.50 (s, 9 H) 1.72 (d, *J*=6.7 Hz, 3 H) 2.18 (s, 3 H) 4.00 (dd, *J*=12.5, 7.9 Hz, 1 H) 4.20 (dd, *J*=12.5, 4.2 Hz, 1 H) 4.66 - 4.75 (m, 1 H) 7.42 (dd, *J*=8.4, 1.5 Hz, 1 H) 7.49 (d, *J*=2.1 Hz, 1 H) 7.59 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H) 7.79 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 8.09 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H) 8.21 (s a, 1 H) 8.43 (s, 1 H) 9.54 (s a, 1 H). **Comp. No. 168**: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 1.50 (s, 9 H) 1.71 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H) 2.08 (s, 3 H) 4.00 (dd, *J*=12.4, 8.1 Hz, 1 H) 4.19 (dd, *J*=12.4, 4.0 Hz, 1 H) 4.43 (s a, 1 H) 4.64 - 4.74 (m, 1 H) 7.42 (dd, *J*=8.4, 1.2 Hz, 1 H) 7.59 (d, *J*=1.4 Hz, 1 H) 7.71 (d, *J*=1.4 Hz, 1 H) 7.78 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H) 8.46 (s, 1 H) 8.61 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 9.53 (s a, 1 H).

10

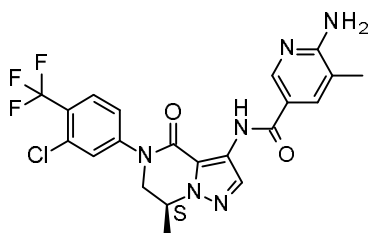
15

20

(\*) El **Comp. No. 168** también se preparó de acuerdo con el procedimiento **E-2** mediante reacción del intermediario **I-81** con ácido 6-(*tert*-butilamino)-5-metil-piridina-3-carboxílico.

25

**Ejemplo 17 (E-17)** 6-Amino-*N*-[(7*S*)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-il]-5-metil-piridina-3-carboxamida (**Comp. No. 169**)

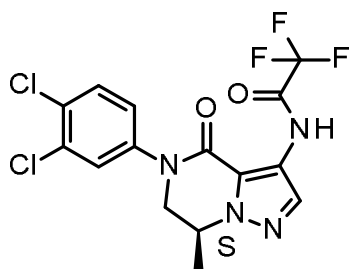
.O(CO)CF<sub>3</sub>

- El compuesto **Comp. No. 168** (38 mg, 0.071 mmol) en ácido trifluoroacético (1 mL) y 1,2-dicloroetano (1 mL) se agitó dos veces a 120°C durante 10 min con irradiación por microondas. Los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se trituró con Et<sub>2</sub>O. El sólido se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto final **Comp. No. 169** (10 mg, 24%) como un sólido blancuzco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.56 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H) 2.18 (s, 3 H) 3.73 (s a, 1 H) 4.14 (dd, *J*=12.7, 8.1 Hz, 1 H) 4.38 (dd, *J*=12.7, 4.0 Hz, 1 H) 4.72 - 4.80 (m, 1 H) 7.67 (s a, 2 H) 7.66 (dd, *J*=8.5, 1.6 Hz, 1 H) 7.90 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) 7.94 - 7.99 (m, 2 H) 8.15 (s, 1 H) 8.38 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 9.74 (s a, 1 H).

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para **E-17**, también se sintetizó el siguiente compuesto:

Material de partida	Compuesto Final
<b>Comp. No. 167</b>	<p style="text-align: center;">.O(CO)CF<sub>3</sub></p> <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 170</b></p>

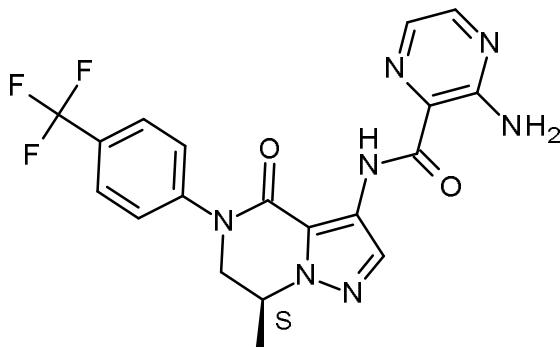
- 10 **Ejemplo 18 (E-18)** *N*-[(7*S*)-5-(3,4-Diclorofenil)-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-il]-2,2,2-trifluoro-acetamida (**Comp. No. 173**)



- 15 Se agregó lentamente pentafluorofenilo trifluoroacetato (0.126 mL, 0.723 mmol) a una solución de ácido 5-metilnicotínico (66 mg, 0.482 mmol) y DIPEA (0.183 mL, 1.060 mmol) en DMF (3 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min. Luego se agregó una solución del intermediario **I-74** (150 mg, 0.482 mmol) en DMF (2 mL) y la mezcla se agitó a TA durante 10 días. El disolvente se evaporó al vacío. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó primero con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y luego con 10% sol de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Las capas orgánicas se separaron, combinaron, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; EtOAc en heptano 0/100 a 80/20). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar una fracción impura que se llevó a cabo mediante RP HPLC (Fase estacionaria: C18 XSelect 19 x 100 mm 5 μm, Fase móvil: Gradiente de 60% de solución de NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub>H 10mM pH 9 en agua, 40% de MeCN a 0% de solución de NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub>H 10mM pH 9 en agua, 100% de MeCN), para proporcionar el compuesto final **Comp. No. 173** (22 mg, 11%). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz,

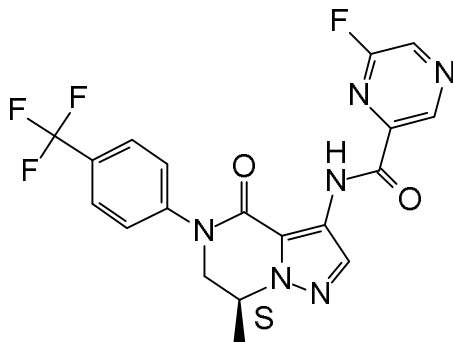
CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.71 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H) 3.96 (dd, *J*=12.7, 8.1 Hz, 1 H) 4.17 (dd, *J*=12.7, 4.3 Hz, 1 H) 4.67 - 4.75 (m, 1 H) 7.24 (dd, *J*=8.5, 2.5 Hz, 1 H) 7.49 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H) 7.54 (d, *J*=8.7 Hz, 1 H) 8.30 (s, 1 H) 9.68 (s a, 1 H).

**Ejemplo 19 (E-19)** 3-Amino-N-[(7*S*)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-  
5 a]pirazin-3-il]pirazina-2-carboxamida (**Comp. No. 206**)



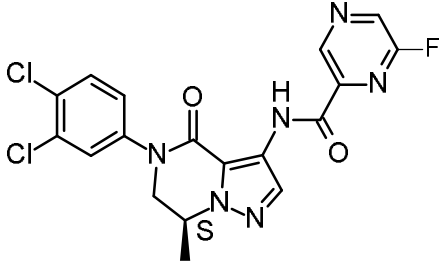
Se agregó lentamente solución de complejo de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio (1.3 M, 0.446 mL, 0.58 mmol) a una solución del intermediario **I-73** (150 mg, 0.48 mmol) y metil 3-aminopirazina-2-carboxilato (74 mg, 0.48 mmol) en THF (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h y a 60°C durante 18 h. La mezcla se diluyó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; MeOH en DCM 0/100 a 3/97). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo luego se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; EtOAc en DCM 0/100 a 80/20). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto impuro se llevó a cabo mediante RP HPLC (Fase estacionaria: C18 XBridge® 30 x 100 mm 5 μm, Fase móvil: Gradiente de 60% de solución al 0.1% de NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub>H/NH<sub>4</sub>OH pH 9 en agua, 40% de MeCN a 43% de solución al 0.1% de NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub>H/NH<sub>4</sub>OH pH 9 en agua, 57% de MeCN), para proporcionar el compuesto final **Comp. No. 206** (46 mg, 22%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.59 (d, *J*=6.5 Hz, 3 H) 4.16 (dd, *J*=13.2, 8.8 Hz, 1 H) 4.37 (dd, *J*=12.7, 4.2 Hz, 1 H) 4.74 - 4.87 (m, 1 H) 7.68 (s a, 2 H) 7.72 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.85 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H) 8.05 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 8.37 (d, *J*=2.1 Hz, 1 H) 8.48 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H) 8.75 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H) 11.22 (s, 1 H) 13.14 (s, 1 H).

**Ejemplo 20 (E-20)** 6-fluoro-N-[(7*S*)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]pirazina-2-carboxamida (**Comp. No. 219**)



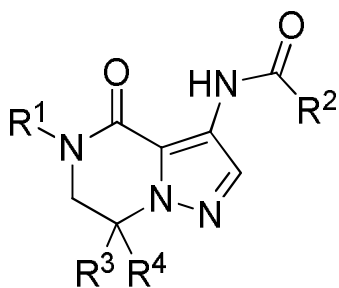
Se agregó fluoruro de potasio (31.393 mg; 0.54 mmol) a una solución agitada de **Comp. No. 221** (preparado de acuerdo con E-7) (81.2 mg; 0.18 mmol) en DMSO (8 mL). La mezcla se agitó a 150°C durante 15 minutos con irradiación por microondas. La mezcla se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; acetato de etilo en DCM 0/100 a 30/70). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío. El producto se trituró con diisopropil éter para proporcionar el **Comp. No. 219** (47.9 mg; 61%) como un sólido blanco.

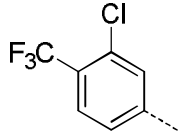
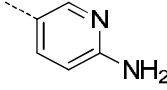
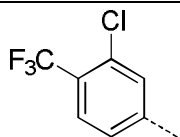
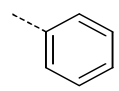
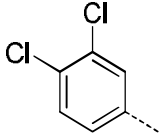
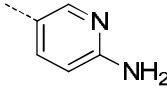
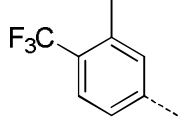
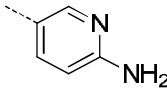
Seguendo un procedimiento análogo al descrito para **E-20**, también se sintetizó el siguiente compuesto:

Material de partida	Compuesto Final
Comp. No. 222	 Comp. No. 220

La Tabla 1 a continuación muestra compuestos adicionales de Fórmula (I).

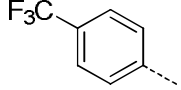
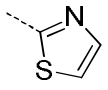
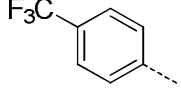
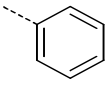
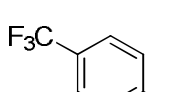
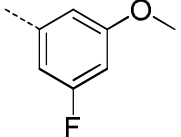
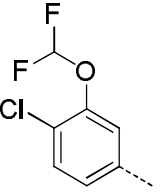
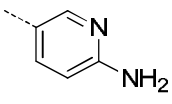
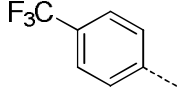
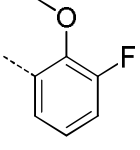
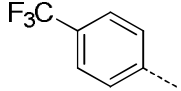
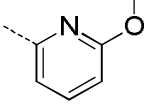
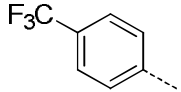
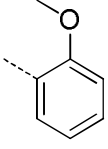
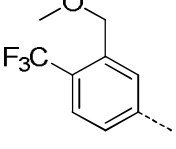
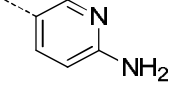
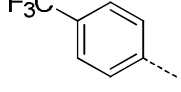
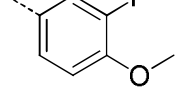
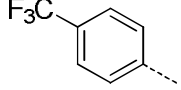
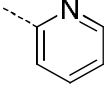
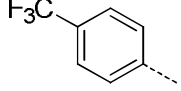
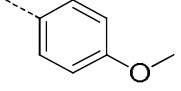
- Tabla 1.** Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo los métodos ejemplificados en la Parte Experimental (Ej. No.). Para algunos compuestos la configuración estereoquímica se ha designado como \*R o \*S cuando la estereoquímica absoluta no es determinada, aunque el compuesto en sí mismo se ha aislado como un estereoisómero solo y es enantioméricamente puro.



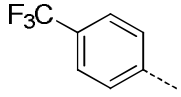
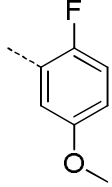
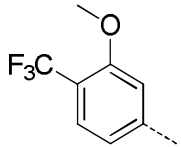
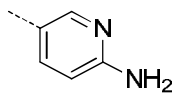
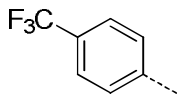
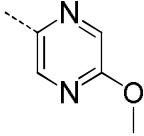
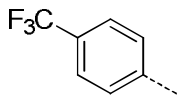
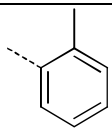
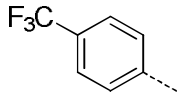
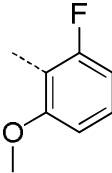
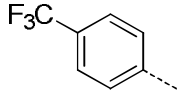
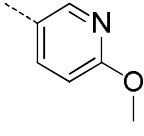
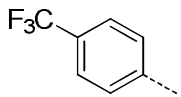
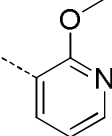
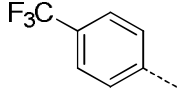
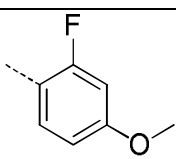
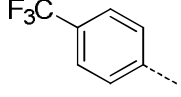
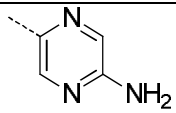
Comp. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	>CR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Forma de sal
1			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
2			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
3			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
4			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	

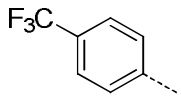
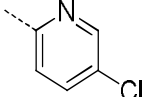
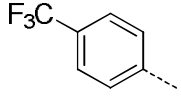
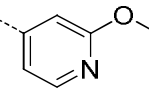
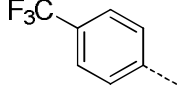
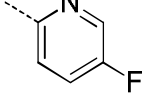
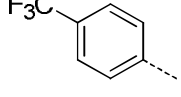
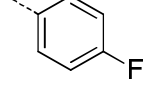
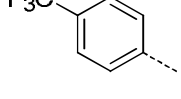
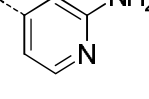
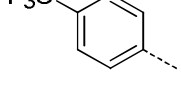
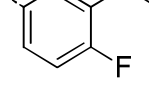
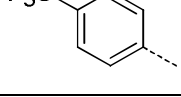
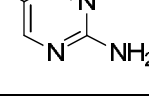
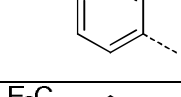
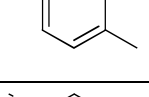
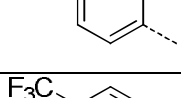
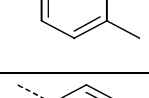
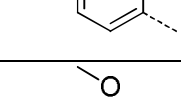
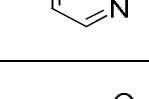
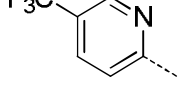
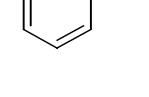
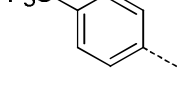
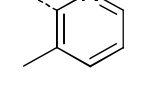


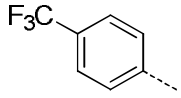
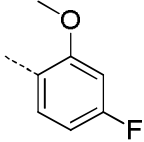
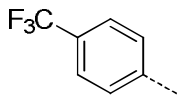
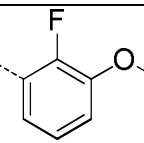
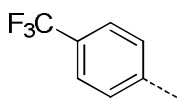
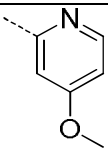
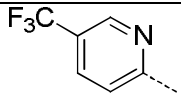
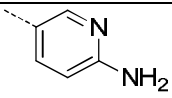
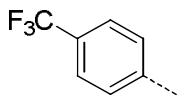
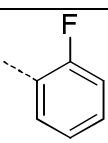
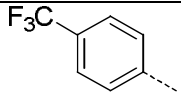
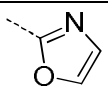
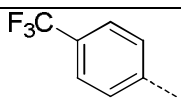
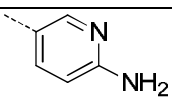
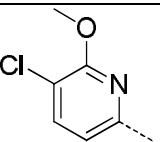
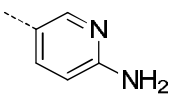
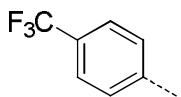
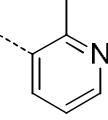
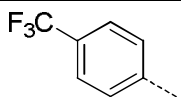
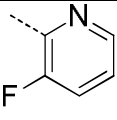
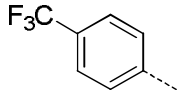
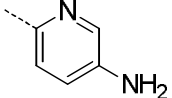
Comp. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	>CR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Forma de sal
5			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
6			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
7			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
8			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
9			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
10			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
11			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
12			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
13			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
14			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	

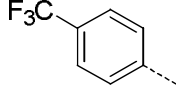
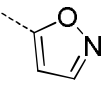
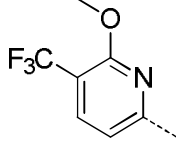
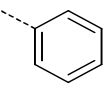
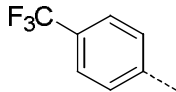
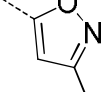
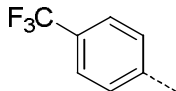
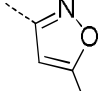
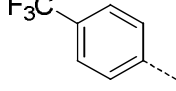
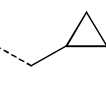
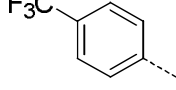
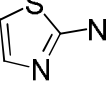
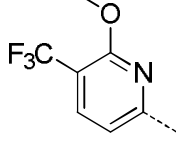
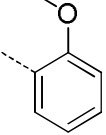
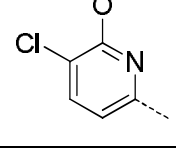
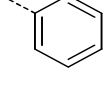
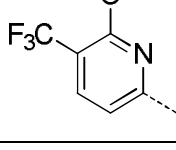
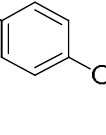
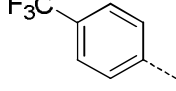
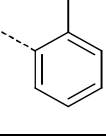
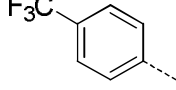
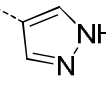
Comp. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	>CR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Forma de sal
15			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
16			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
17			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
18			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
19			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
20			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
21			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
22			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
23			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
24			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
25			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	

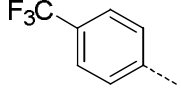

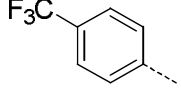
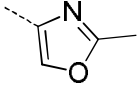
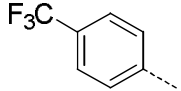
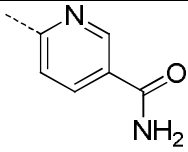
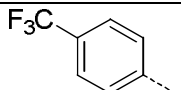
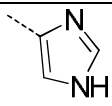
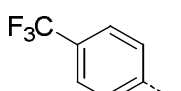
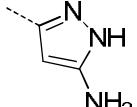
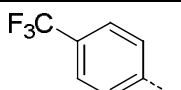
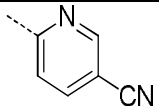
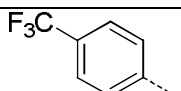
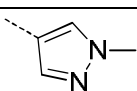
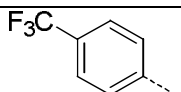
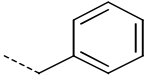
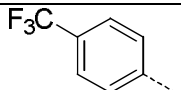
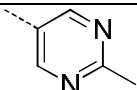
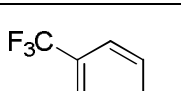
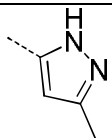
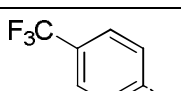
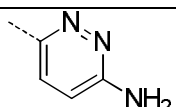
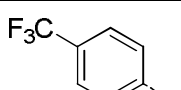
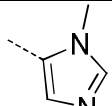
Comp. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	>CR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Forma de sal
26			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
27			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
28			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
29			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
30			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
31			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
32			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
33			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
34			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
35			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
36			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	

Comp. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	>CR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Forma de sal
37			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
38			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
39			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
40			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
41			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
42			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
43			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
44			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
45			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	

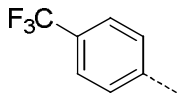
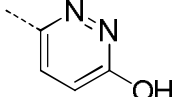
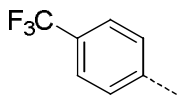
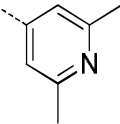
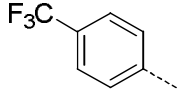
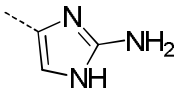
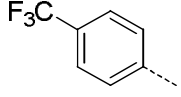
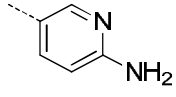
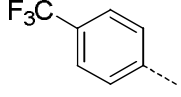
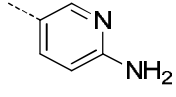
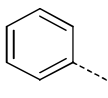
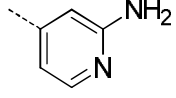
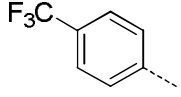
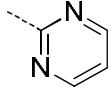
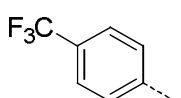
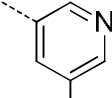
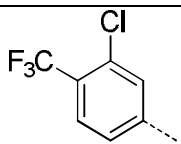
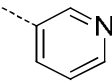
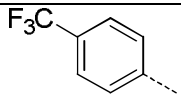
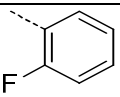
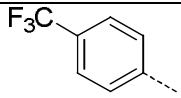
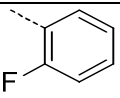
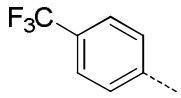
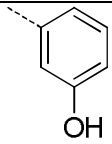
Comp. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	>CR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Forma de sal
46			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
47			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
48			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
49			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
50			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
51			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
52			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
53			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
54			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
55			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
56			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
57			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	

Comp. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	>CR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Forma de sal
58			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
59			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
60			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
61			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
62			>CH(CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> )	
63			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
64			>CH(CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> )	
65			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
66			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
67			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
68			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	

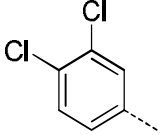
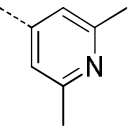
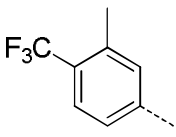
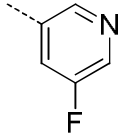
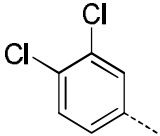
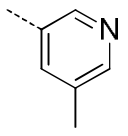
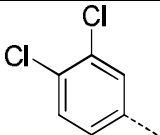
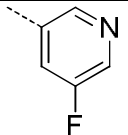
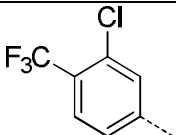
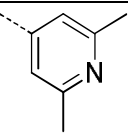
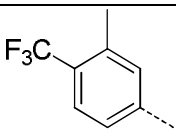
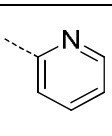
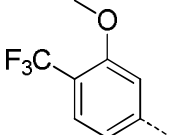
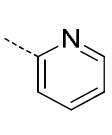
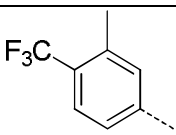
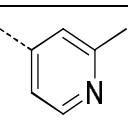
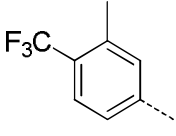
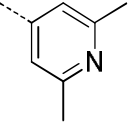
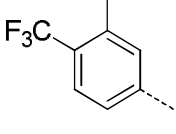
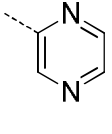
Comp. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	>CR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Forma de sal
69			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
70			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
71			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
72			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
73			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
74			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
75			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
76			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
77			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
78			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
79			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	

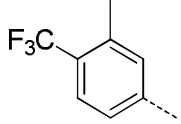
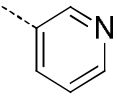
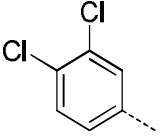

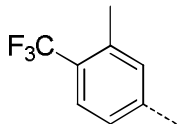
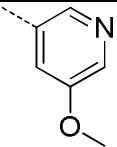
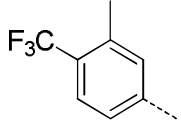
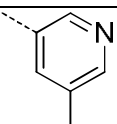
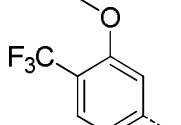
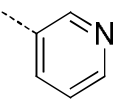
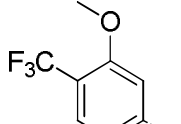
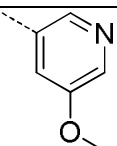
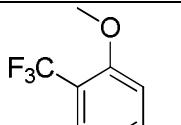
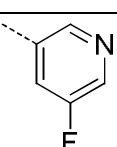
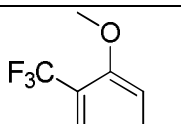
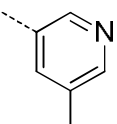
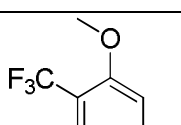
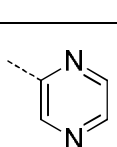
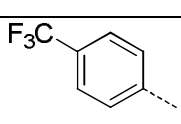
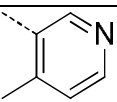
Comp. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	>CR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Forma de sal
80			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
81			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
82			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
83			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
84			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
85			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
86			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
87			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
88			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
89			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
90			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
91			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	



Comp. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	>CR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Forma de sal
92			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
93			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
94			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
95			>CH(CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ) (*S)	
96			>CH(CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ) (*R)	
97			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
98			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
99			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
100			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
62a			>CH(CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ) (*R)	
62b			>CH(CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ) (*S)	
144			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	

Comp. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	>CR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Forma de sal
102			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
101			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
103			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
150			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
149			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
146			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
146a				. HCl
176			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
104			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
105			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	

Comp. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	>CR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Forma de sal
106			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
107			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
108			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
109			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
172			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
110			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
111			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
112			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
113			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
114			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	

Comp. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	>CR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Forma de sal
145			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
173			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
151			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
115			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
147			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
152			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
116			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
117			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
118			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
119			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	

Comp. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	>CR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Forma de sal
120			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
154			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
154a				. HCl
121			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
122			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
123			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
157			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
158			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
148			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
153			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
124			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	

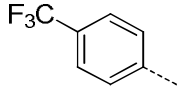
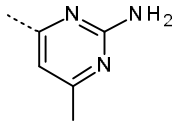
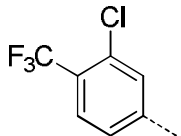
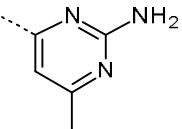
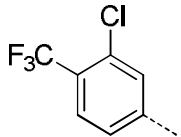
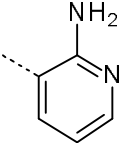
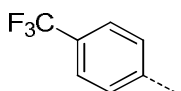
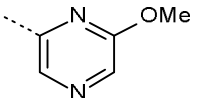
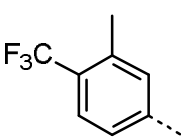
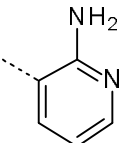
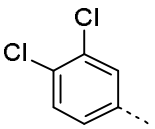
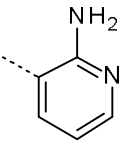
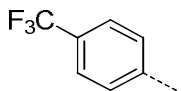
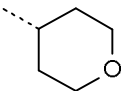
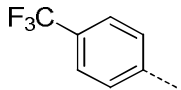
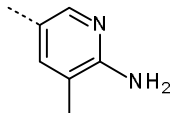
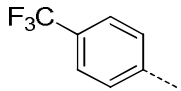
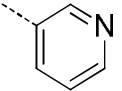
Comp. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	>CR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Forma de sal
155			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
125			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
126			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
127			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
171			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
128			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
159			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
160			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
129			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
130			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	

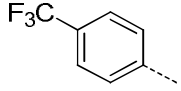
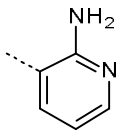
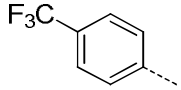
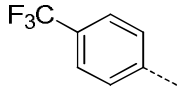
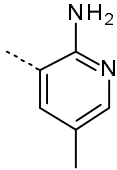
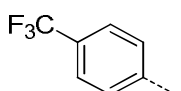
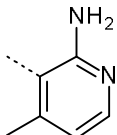
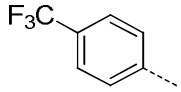
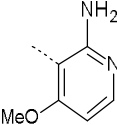
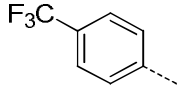
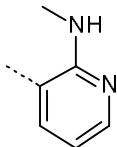
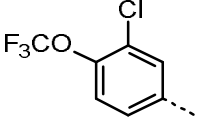
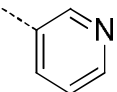
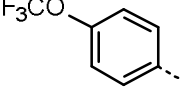
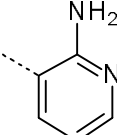
Comp. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	>CR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Forma de sal
165			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
156			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
131			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
142			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
162			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
163			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
167			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
132			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
174			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
133			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	

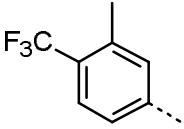
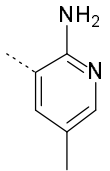
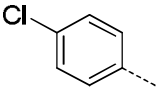
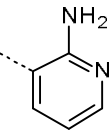
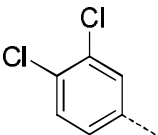
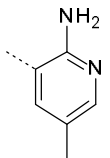
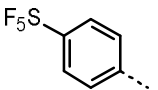
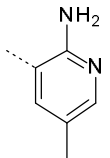
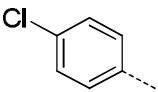
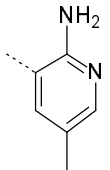
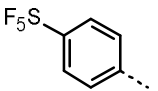
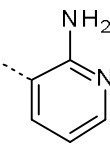
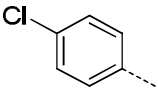
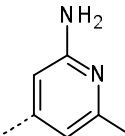
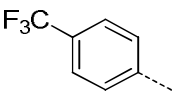
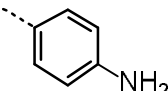
Comp. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	>CR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Forma de sal
134			>CH(CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> )	
168			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
135			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
164			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
170			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	.O(CO)CF <sub>3</sub>
169			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	.O(CO)CF <sub>3</sub>
136			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
137			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
138			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	

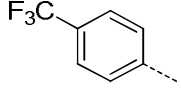
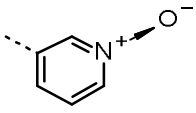
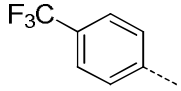
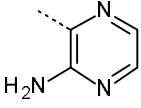
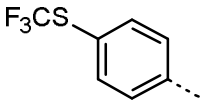
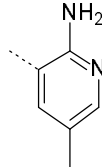
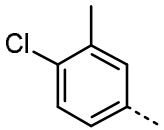
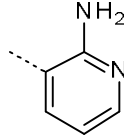
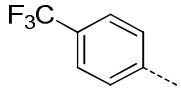
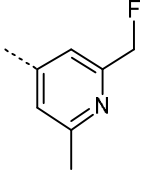
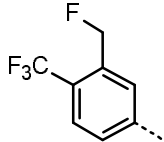
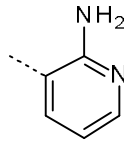
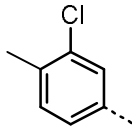
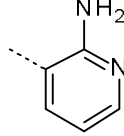
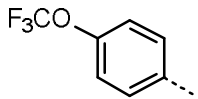
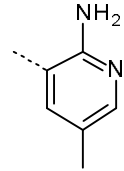


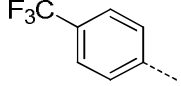
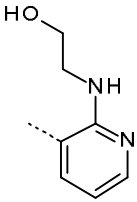
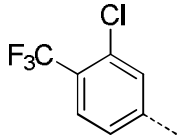
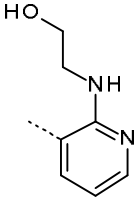
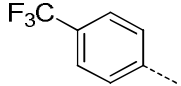
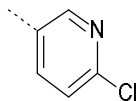
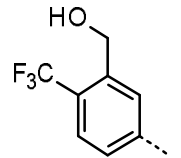
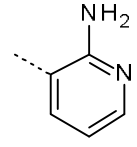
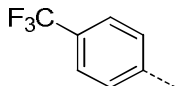
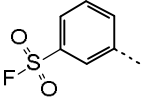
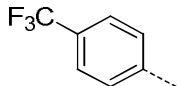
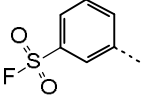
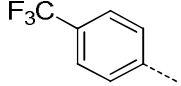
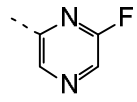
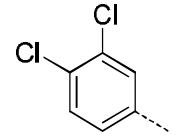
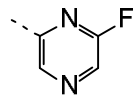
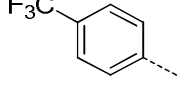
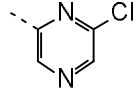
Comp. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	>CR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Forma de sal
139			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
140			>CH(CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ) (S)	
141			>CH(CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ) (R)	
143			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
175			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
161			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
166			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
177			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
178			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
179			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	

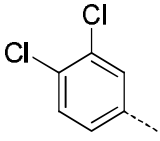
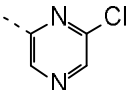
Comp. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	>CR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Forma de sal
180			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
181			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
182			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
183			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
184			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
185			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
186			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
187			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
188			>CH(CH <sub>3</sub> ) (R)	

Comp. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	>CR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Forma de sal
189			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
190			>CH <sub>2</sub>	
191			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
192			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
193			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
194			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
195			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
196			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	

Comp. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	>CR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Forma de sal
197			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
198			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
199			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
200			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
201			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
202			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
203			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
204			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	

Comp. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	>CR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Forma de sal
205			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
206			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
207			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
208			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
209			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
210			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
211			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
212			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	

Comp. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	>CR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Forma de sal
213			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
214			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
215			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
216			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
217			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
218			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
219			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
220			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
221			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	

Comp. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	>CR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Forma de sal
222			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	

Los valores de la estequiometría salina o contenido ácido en los compuestos tal como se proporcionan en la presente son aquellos obtenidos experimentalmente y pueden variar usando diferentes métodos analíticos. El contenido de ácido clorhídrico que se reporta en la presente se determinó mediante integración por <sup>1</sup>H NMR y/o análisis elemental.

## 5 PARTE ANALÍTICA

### Puntos de fusión

Los valores son valores pico y se obtienen con incertidumbres experimentales que comúnmente se asocian con este método analítico.

10 DSC823e (A): 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 de 300°C. Se registraron los valores de los picos.

15 Aparato Mettler FP 81HT / FP90 (B): Para varios compuestos, los puntos de fusión se determinaron en tubos capilares abiertos en un Aparato Mettler FP 81HT / FP90. Los puntos de fusión se midieron con una temperatura en gradiente de 1, 3, 5 o 10°C/min. La temperatura máxima fue de 300°C. El punto de fusión se leyó en una pantalla digital.

### LCMS

#### Procedimiento general

20 La medición de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) se llevó a cabo utilizando una bomba de LC, un haz de diodos (DAD) o un detector de UV y una columna, según se especifica en los métodos respectivos. Cuando fue necesario, se incluyeron detectores adicionales (remitirse a la tabla y a los métodos a continuación).

25 El flujo procedente de la columna se introdujo en un espectrómetro de masas (MS), el cual se configuró con una fuente de iones a presión atmosférica. Un experto en la técnica será capaz de fijar los parámetros ajustados (por ejemplo, intervalo de barrido, tiempo de permanencia) para obtener iones que permitan la identificación del peso molecular monoisotópico nominal del compuesto (MW) y/o el peso molecular monoisotópico de masa exacto. La adquisición de datos se llevó a cabo con el software adecuado.

30 Los compuestos se describen según sus tiempos de retención experimentales (R<sub>t</sub>) y iones. Si no se especifica de otro modo en la tabla de datos, el ión molecular descrito corresponde a [M+H]<sup>+</sup> (molécula protonada) y/o [M-H]<sup>-</sup> (molécula desprotonada). Para moléculas con múltiples patrones isotópicos (Br, Cl), el valor informado es el que se obtiene para la masa de isótopos más baja. Todos los resultados se obtuvieron con incertidumbres experimentales que se asocian habitualmente con el método utilizado.

**Tabla 2.** Métodos de LCMS (Flujo expresado en mL/min; temperatura de columna (T) en °C; Tiempo de ejecución en minutos).

Método	Instru-mento	Columna	Fase móvil	Gradiente	Flujo	Tiempo de ejecu-ción
					T Col	
1	Waters: Acquity® UPLC® - DAD/SQD	Waters: CSH™ C18 (1.7µm, 2.1x50mm)	A: 95% CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> 6.5mM + 5% CH <sub>3</sub> CN, B: CH <sub>3</sub> CN	De 95% A a 5% A en 4.6min, mantenido durante 0.4min	1 ----- 50	5
2	Waters: Acquity® IClas UPLC® -DAD / Xevo G2-S QTOF	Waters: CSH™ C18 (1.7µm, 2.1x50mm)	A: 95% CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> 6.5mM + 5% CH <sub>3</sub> CN, B: CH <sub>3</sub> CN	De 95% A a 5% A en 4.6min, mantenido durante 0.4min	1 ----- 50	5
3	Waters: Acquity® IClas UPLC® - DAD/SQD	Waters: CSH™ C18 (1.7µm, 2.1x50mm)	A: 95% CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> 6.5mM + 5% CH <sub>3</sub> CN, B: CH <sub>3</sub> CN	De 95% A a 5% A en 4.6min, mantenido durante 0.4min	1 ----- 50	5
4	Agilent: HP1100-DAD, MSD G1956B	Agilent: Eclipse Plus C18 (3.5µm, 2.1x30mm)	A: 95% CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> 6.5mM + 5% CH <sub>3</sub> CN, B: CH <sub>3</sub> CN	95% A durante 0.2 min, a 0% A en 2.8min, mantenido durante 0.15min, de vuelta a 95% A en 0.15min, mantenido durante 1.7min	----- 60	5
5	Waters: Acquity® IClas UPLC® -DAD/ Xevo G2-S QTOF	Waters: CSH™ C18 (1.7µm, 2.1x50mm)	A: 95% CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> 6.5mM + 5% CH <sub>3</sub> CN, B: CH <sub>3</sub> CN	De 95% A a 40% A en 1.2min, a 5% A en 0.6min, mantenido durante 0.2min	1 ----- 50	2
6	Agilent: HP1100-DAD, Waters: SQD	Agilent: Eclipse Plus C18 (3.5µm, 2.1x30mm)	A: 95% CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> 6.5mM + 5% CH <sub>3</sub> CN, B: 1/1 CH <sub>3</sub> CN/ CH <sub>3</sub> OH	95% A mantenido durante 0.2 min, a 0% A en 2.8min, mantenido durante 0.15min, de vuelta a 95% A en 0.15min, mantenido durante 1.7min	1 ----- 60	5
7	Waters: Acquity UPLC® - DAD / Quattro Micro™	Waters: BEH C18 (1.7µm, 2.1x100mm)	A: 95% CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> 7mM / 5% CH <sub>3</sub> CN, B: CH <sub>3</sub> CN	84.2% A durante 0.49min, a 10.5% A en 2.18min, mantenido durante 1.94min, de vuelta a 84.2% A en 0.73min, mantenido durante 0.73min.	0.343 ----- 40	6.2



Método	Instru-mento	Columna	Fase móvil	Gradiente	Flujo	Tiempo de ejecu-ción
					T Col	
8	Waters: Acquity® UPLC® -DAD/SQD	Waters: CSH™ C18 (1.7µm, 2.1x50mm)	A: 95% CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> 6.5mM + 5% CH <sub>3</sub> CN, B: CH <sub>3</sub> CN	De 95% A a 40% A en 1.2min, a 5% A en 0.6min, mantenido durante 0.2min	1 ----- 50	2
9	Waters: Acquity® ICلاس UPLC® -DAD/ Xevo G2-S QTOF	Waters: CSH™ C18 (1.7µm, 2.1x50mm)	A: 95% CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> 6.5mM + 5% CH <sub>3</sub> CN, B: CH <sub>3</sub> CN	De 95% A a 5% A en 4.6min, mantenido durante 0.4min	1 ----- 50	5
10	Waters: Acquity® ICلاس UPLC® -DAD y SQD	Waters: CSH™ C18 (1.7µm, 2.1x50mm)	A: 95% CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> 6.5mM + 5% CH <sub>3</sub> CN, B: CH <sub>3</sub> CN	De 95% A a 40 % A en 1.2min, a 5% A en 0.6min, mantenido durante 0.2min	1 ----- 50	2
11	Waters: Acquity® ICلاس UPLC® -DAD/Xevo G2-S QTOF	Waters: HS T3 (1.7µm, 2.1x50mm)	A: 98% CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> NH <sub>4</sub> 6.5mM + 2% CH <sub>3</sub> CN, B: CH <sub>3</sub> CN	99% A mantenido durante 1.0min a 0% A en 1.8min, mantenido durante 1.2min	1 ----- 50	5
12	Waters: Acquity® ICلاس UPLC® -DAD / Xevo G2-S QTOF	Waters: CSH™ C18 (1.7µm, 2.1x50mm)	A: 95% CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> 6.5mM + 5% CH <sub>3</sub> CN, B: CH <sub>3</sub> CN	De 95% A a 5% A en 4.6min, mantenido durante 0.4min	1 ----- 50	5

(\*) Diferentes parámetros de ajuste de MS entre métodos S7\*

**Tabla 3.** Datos analíticos - punto de fusión (P.f.) y LCMS: [M+H]<sup>+</sup> significa la masa protonada de la base libre del compuesto, R<sub>t</sub> significa tiempo de retención (en min), método se refiere al método utilizado para LCMS. Para algunos compuestos se determinó la masa exacta de alta resolución.

Comp. No.	P.f. (°C)	[M+H] <sup>+</sup>	R <sub>t</sub>	Método de LCMS
1	219.62 (A)	465	2.11	1
2	161.54 (A)	449	2.87	1
3	189.94 (A)	431	1.95	1
4	202.24 (A)	445	2.03	1
5	n.d.	463.1506 (+0.1mDa)	2.08	2
6	177.00 (A)	447	2.02	1
7	154.53 (A)	429	2.88	2
8	240.39 (A)	431	1.85	1
9	147.40 (A)	429	2.85	1

## ES 2 705 425 T3

Comp. No.	P.f. (°C)	[M+H] <sup>+</sup>	R <sub>t</sub>	Método de LCMS
10	204.35 (A)	463	2.81	1
11	241.79 (A)	433	2.63	1
12	159.96 (A)	464.1106 (+0.5mDa)	2.48	2
13	207.25 (A)	449	1.96	1
14	161.84 (A)	433	2.74	1
15	213.94 (A)	422	2.61	2
16	201.48 (A)	415	2.63	1
17	136.53 (A)	463	2.84	1
18	n.d.	463.1096 (-0.1mDa)	1.91	2
19	170.98 (A)	463	2.87	1
20	190.00 (A)	446	2.77	1
21	199.24 (A)	445	2.73	1
22	213.77 (A)	475	2.09	1
23	152.43 (A)	463	2.81	2
24	n.d.	416	2.44	1
25	164.82 (A)	445	2.65	1
26	216.96 (A)	456	1.75	1
27	136.91 (A)	445	2.70	1
28	152.59 (A)	415	2.04	1
29	145.1 (B)	430	2.21	1
30	160.03 (A)	459	2.63	2
31	185.29 (A)	434.1240 (-0.0mDa)	2.3	2
32	174.59 (A)	446	2.2	1
33	250.03 (A)	462	2.31	1
34	214.97 (A)	430	2.64	1
35	219.91 (A)	417.1285 (-0.2mDa)	2.23	2
36	n.d.	397	1.64	1
37	185.41 (A)	463	2.77	1
38	179.66 (A)	461	1.9	1
39	191.33 (A)	447	2.56	1
40	133.34 (A)	429	2.63	1
41	n.d.	463	2.55	1

## ES 2 705 425 T3

Comp. No.	P.f. (°C)	[M+H] <sup>+</sup>	R <sub>t</sub>	Método de LCMS
42	127.02 (A)	446	2.48	1
43	213.83 (A)	446	2.64	2
44	214.58 (A)	463	2.74	1
45	287.45 (A)	432	1.97	1
46	237.65 (A)	450	2.77	1
47	128.68 (A)	446	2.52	1
48	221.22 (A)	434	2.55	1
49	119.36 (A)	433	2.71	1
50	225.63 (A)	431	2.49	4
51	140.98 (A)	463	2.73	1
52	n.d.	432	1.6	1
53	198.98 (A)	429	2.83	1
54	175.17 (A)	430	2.66	4
55	145.26 (A)	416	2.04	1
56	160.66 (A)	476	3.12	1
57	292.16 (A)	430	2.7	1
58	240.77 (A)	463	2.94	2
59	205.32 (A)	463	2.66	1
60	227.69 (A)	446.1439 (-0.1mDa)	2.61	2
61	223.46 (A)	432	1.95	1
62	n.d.	463	2.65	1
63	204.97 (A)	406	2.07	1
64	n.d.	461.1550 (+0.1mDa)	1.11	5
65	n.d.	428	2.09	1
66	120.37 (A)	430	2.06	1
67	n.d.	434	2.38	1
68	289.40 (A)	431	2.13	1
69	n.d.	406	2.68	4
70	201.06 (A)	446	3.07	1
71	243.14 (A)	420	2.38	1
72	209.27 (A)	420	2.53	1
73	152.20 (A)	393	2.34	1

## ES 2 705 425 T3

Comp. No.	P.f. (°C)	[M+H] <sup>+</sup>	R <sub>t</sub>	Método de LCMS
74	283.48 (A)	437	1.84	1
75	231.11 (A)	476	3.17	1
76	188.77 (A)	412	2.81	1
77	194.90 (A)	476	3.06	1
78	88.18 (A)	459.1651 (+0.7mDa)	2.61	2
79	240.10 (A)	405	1.88	2
80	275.03 (A)	405	2.01	1
81	189.92 (A)	420	2.34	1
82	278.58 (A)	459	1.93	1
83	277.42 (A)	405	1.80	1
84	n.d.	420	1.73	1
85	291.58 (A)	441	2.5	1
86	167.59 (A)	419	2.72	6
87	135.05 (A)	429	2.52	1
88	231.10 (A)	431	1.96	1
89	285.92 (A)	419	2.10	1
90	n.d.	432	1.74	1
91	162.27 (A)	419	1.87	1
92	n.d.	431 [M-H] <sup>(**)</sup>	1.79	1
93	154.26 (A)	444	2.41	2
94	272.72 (A)	420	1.66	2
95	225.94 (A)	461	2.59	7
96	225.83 (A)	461	2.59	7
97	153.01 (A)	363.1570 (+0.1mDa)	1.45	2
98	n.d.	417.1288 (0.1mDa)	1.98	2
99	165.21 (A)	430	2.2	1
100	157.47 (A)	450.0950 (+0.6mDa)	2.36	2
62a	162.59 (A)	463	3.21	7
62b	162.51 (A)	463	3.21	7
144	240.46 (A)	431.1334 (+0.3mDa)	2.32	2
102	216.62 (A)	450.0950 (+0.6mDa)	2.83	2
101	160.38 (A)	464.1108 (+0.7mDa)	2.56	2

## ES 2 705 425 T3

Comp. No.	P.f. (°C)	[M+H] <sup>+</sup>	R <sub>t</sub>	Método de LCMS
103	198.12 (A)	466 [M-H] <sup>-</sup> (**)	2.59	2
150	133.07 (A)	480.1061 (+1.1mDa)	2.54	2
149	184.46 (A)	446.0788 (+0.2mDa)	2.41	2
146	n.d.	416.0681 (+0.0mDa)	2.23	2
146a	196.42 (A)	416.0685 (+0.4mDa)	2.2	2
176	230.53 (A)	451.0899(+0.2mDa)	2.56	2
104	201.39 (A)	417.0634 (+0.1mDa)	2.37	2
105	155.04 (A)	448.1399 (+0.3mDa)	2.51	2
106	186.11 (A)	444.1000 (+0.6mDa)	2.49	2
107	155.04 (A)	448.1399 (+0.3mDa)	2.51	2
108	185.71 (A)	430.0844 (+0.7mDa)	2.4	2
109	128.16 (A)	434.0589 (+0.2mDa)	2.4	2
172	n.d.	478.1270 (+1.3mDa)	2.65	2
110	217.95 (A)	446.1448 (+0.8mDa)	2.57	2
111	217.95 (A)	446.1448 (+0.8mDa)	2.57	2
112	128.97 (A)	444.1644 (-0.3mDa)	2.45	2
113	164.61 (A)	458.1805 (+0.1mDa)	2.6	2
114	225.49 (A)	431	2.41	3
145	120.33 (A)	430	2.23	3
173	n.d.	405 [M-H] <sup>-</sup> (**)	2.74	2
151	135.98 (A)	460	2.39	3
115	151.53 (A)	444.1650 (+0.3mDa)	2.45	2
147	186.11 (A)	446.1444 (+0.4mDa)	2.14	2
152	115.19 (A)	476.1547 (+0.2mDa)	2.28	2
116	162.96 (A)	464.1344 (-0.2mDa)	2.35	2
117	166.32 (A)	460.1602 (+0.6mDa)	2.32	2
118	191.55 (A)	447	2.25	3
119	200.30 (A)	430.1493 (+0.2mDa)	2.14	2
120	145.92 (A)	464.1107 (+0.6mDa)	2.4	2
154	n.d.	444	2.18	3
154a	n.d.	444.1646 (-0.1 mDa)	2.24	2
121	160.45 (A)	494.1215 (+0.9mDa)	2.55	2

## ES 2 705 425 T3

Comp. No.	P.f. (°C)	[M+H] <sup>+</sup>	R <sub>t</sub>	Método de LCMS
122	181.87 (A)	460.1596 (+0.0mDa)	2.31	2
123	157.12 (A)	460.1608 (+1.2mDa)	2.3	2
157	n.d.	444.1647 (+0.0mDa)	2.3	2
158	130.79 (A)	478.1262 (+0.5mDa)	2.55	2
148	166.06 (A)	434.1244 (+0.4mDa)	2.2	2
153	143.17 (A)	464.1350 (+0.4mDa)	2.36	2
124	217.01 (A)	452.1148 (+0.2mDa)	2.41	2
155	n.d.	478.1266 (+0.9mDa)	2.51	2
125	226.99 (A)	474.1754 (+0.1mDa)	2.44	2
126	226.14 (A)	434.1241(+0.1mDa)	2.65	2
127	236.55 (A)	435.1193 (+0.1mDa)	2.38	2
171	108.41 (A)	430.0837 (0.0mDa)	2.38	2
128	163.67 (A)	446.1242 (+0.2mDa)	2.4	2
159	265 (A)	473.1547 (-0.2mDa)	2.09	2
160	142.82 (A)	353.1224 (-0.1mDa)	1.87	2
129	148.36 (A)	462.1552 (-0.1mDa)	2.51	2
130	134.44 (A)	448.1394 (-0.2mDa)	2.35	2
165	238.83 (A)	461.1553 (+0.4mDa)	1.58	2
156	182.69 (A)	444.1653 (+0.6mDa)	2.29	2
131	n.d.	396.1234 (+0.7mDa)	2.1	2
142	124.01 (A)	498.0713 (+0.2mDa)	2.99	2
162	196.39 (A)	445.1605 (+0.5mDa)	2.15	2
163	226.06 (A)	445.16 (+0.0mDa)	1.99	2
167	n.d.	535.1848 (+1.2mDa)	3.91	2
132	n.d.	410	2.18	3
174	192.47 (A)	479.1216 (+0.6mDa)	2.37	3
133	172.80 (A)	478	2.48	3
134	n.d.	495	2.12	3
168	n.d.	535.1839 (+0.3mDa)	3.51	2
135	97.90 (A)	482.1009 (+0.2mDa)	2.63	2
164	233.32 (A)	479.1205 (-0.6mDa)	2.25	2
170	n.d.	479.1216 (+0.6mDa)	2.67	2

## ES 2 705 425 T3

Comp. No.	P.f. (°C)	[M+H] <sup>+</sup>	R <sub>t</sub>	Método de LCMS
169	n.d.	479.1211 (+0.1mDa)	2.31	2
136	89.55 (A)	448.1398 (+0.2mDa)	2.37	2
137	153.40 (A)	412.1183 (+0.7mDa)	2.09	2
138	149.93 (A)	460.1606 (+1.0mDa)	2.21	2
139	170.75 (A)	492 [M-H] <sup>+</sup> (**)	2.45	9
140	230.27 (A)	495.1156 (-0.3mDa)	2.16	2
141	230.40 (A)	495.1162 (+0.3mDa)	2.18	2
143	n.d.	464	1.46	8
175	205.19 (A)	474.1026 (0.3mDa)	2.28	2
161	n.d.	n.d.	n.d.	
166	n.d.	480	1.09	10
177	280.43 (A)	494.1109 (-0.1mDa)	2.11	2
178	125.45 (A)	432	2.15	1
179	110.73 (A)	448.1061 (+0.6mDa)	2.35	2
180	265.47 (A)	446.1557 (+0.5mDa)	2.17	2
181	258.12 (A)	480.1167 (+0.5mDa)	2.40	2
182	142.58 (A)	465.1058 (+0.5mDa)	2.52	2
183	185.23 (A)	447.1393 (+0.1mDa)	2.55	2
184	175.63 (A)	445.1604 (+0.4mDa)	2.43	2
185	193.17 (A)	431.0788 (-0.2mDa)	2.37	2
186	142.94 (A)	423.1644 (0.0mDa)	2.07	2
187	277.76 (A)	445.1604 (+0.4mDa)	2.05	2
188	152.20 (A)	416.1335 (+0.1mDa)	2.09	2
189	214.96 (A)	431.1452 (+0.9mDa)	2.25	2
190	162.12 (A)	402.1181 (+0.4mDa)	1.87	2
191	222.34 (A)	445.1605 (+0.5mDa)	2.42	2
192	122.92, 177.39 (A)-(*)	445.1604 (+0.4mDa)	2.21	2
193	248.21 (A)	461.1552 (+0.3mDa)	2.38	2
194	161.97 (A)	445.1607 (+0.7mDa)	2.62	2
195	181.21 (A)	466.0901 (+0.7mDa)	2.43	2
196	188.46 (A)	447.1396 (+0.4mDa)	2.33	2

ES 2 705 425 T3

Comp. No.	P.f. (°C)	[M+H] <sup>+</sup>	R <sub>t</sub>	Método de LCMS
197	190.13 (A)	459.1764 (+0.8mDa)	2.60	2
198	209.11 (A)	397.1184 (+0.4mDa)	2.07	2
199	220.49 (A)	445.0947 (+0.1mDa)	2.52	2
200	197.51 (A)	503.1291 (+0.3mDa)	2.60	2
201	n. d.	411.1340 (+0.4mDa)	2.25	2
202	223.96 (A)	489.1143 (+1.1mDa)	2.45	2
203	223.01 (A)	411.1338 (+0.2mDa)	1.96	2
204	250.78 (A)	430.1492 (+0.1mDa)	2.20	2
205	257.47 (A)	432.1291 (+0.8mDa)	1.59	2
206	205.79 (A)	432.1395 (-0.1mDa)	3.55	11
207	172.90 (A)	477.1321 (+0.1mDa)	2.69	2
208	174.32 (A)	411.1	2.93	7
209	157.37 (A)	462.1554 (+0.1mDa)	2.50	2
210	176.26 (A)	463.1505 (+0.0mDa)	2.30	2
211	n. d.	411.1	2.94	7
212	n. d.	461.1557 (-0.2mDa)	2.49	2
213	168.55 (A)	475.1701 (-0.4mDa)	2.25	2
214	n. d.	509.1324 (+0.8mDa)	2.54	2
215	n. d.	450	1.36	8
216	n. d.	461.1547 (-0.2mDa)	1.87	2
217	161.88 (A)	495.0751 (+0.1mDa)(**)	2.82	9
218	163.64 (A)	495.0756 (+0.6mDa)(**)	2.83	9
219	183.54 (A)	435.1193 (+0.1mDa)	2.48	12
220	211.35 (A)	433.0380 (-0.3mDa)	2.57	9
221	n.d.	451	1.39	8
222	n.d.	451	1.45	8

n.d. significa sin determinar.

(\*) Múltiples formas cristalinas detectadas. El p.f. indicado corresponde a dos formas cristalinas o al pico principal/más alto

(\*\*) El ión molecular indicado corresponde a la [M-H]<sup>-</sup> (molécula desprotonada).

5 **Rotaciones ópticas**

Las rotaciones ópticas se midieron en un polarímetro 341 de Perkin-Elmer con una lámpara de sodio y se presentan como se indica a continuación:  $[\alpha]_D^{25}$  (λ, c g/100ml, disolvente, T°C).



- 5  $[\alpha]_D^T = (100\alpha) / (l \times c)$  : donde  $l$  es la longitud de la vía en dm y  $c$  es la concentración en g/100 ml para una muestra a una temperatura  $T$  (°C) y una longitud de onda  $\lambda$  (en nm). Si la longitud de onda de la luz utilizada es 589 nm (la línea D de sodio), podría utilizarse el símbolo D. El signo de rotación (+ o -) debería proporcionarse siempre. Cuando se utiliza esta ecuación, la concentración y el disolvente siempre se proporcionan entre paréntesis después de la rotación. La rotación se indica usando grados y no se proporcionan unidades de concentración (se asume que es en g/100 ml).

**Tabla 4.** Datos de rotación óptica.

Comp. No.	$\alpha_D$ (°)	Longitud de onda (nm)	Concentración % p/v	Disolvente	Temp. (°C)
8	+14.3	589	0.63	DMF	20
29	+24.1	589	0.71	DMF	25
47	+17.9	589	0.56	DMF	20
89	+22.4	589	0.6	DMF	20
69	+24.3	589	0.57	DMF	20
86	+21.1	589	0.6	DMF	20
54	+18.4	589	0.53	DMF	20
50	+25.6	589	0.53	DMF	20
1	+22.5	589	0.66	DMF	20
16	+23.7	589	0.58	DMF	20
2	+25.9	589	0.63	DMF	20
12	+21.2	589	0.65	DMF	20
24	+27.0	589	0.55	DMF	20
49	+20.9	589	0.5	DMF	20
73	+30.6	589	0.48	DMF	20
88	+18.2	589	0.48	DMF	20
83	+22.6	589	0.6	DMF	20
91	+21.9	589	0.56	DMF	20
27	+20.7	589	0.48	DMF	20
25	+19.6	589	0.48	DMF	20
71	+26.5	589	0.6	DMF	20
9	+21.6	589	0.52	DMF	20
21	+22.9	589	0.51	DMF	20
72	+20.7	589	0.59	DMF	20
53	+16.3	589	0.49	DMF	20

## ES 2 705 425 T3

Comp. No.	$\alpha_D$ (°)	Longitud de onda (nm)	Concentración % p/v	Disolvente	Temp. (°C)
45	+15.4	589	0.51	DMF	20
87	+19.2	589	0.49	DMF	20
55	+26.4	589	0.5	DMF	20
28	+23.8	589	0.53	DMF	20
4	+11.8	589	0.49	DMF	20
26	+14.8	589	0.86	DMF	20
46	+22.4	589	0.54	DMF	20
48	+25.4	589	0.52	DMF	20
36	+18.8	589	0.9	DMF	20
61	+23.7	589	0.8	DMF	20
38	+45.4	589	0.46	DMF	20
85	+21.6	589	0.5	DMF	20
82	+19.3	589	0.54	DMF	20
20	+25.8	589	0.57	DMF	20
4	+18.3	589	0.4	DMF	20
13	+15.5	589	0.41	DMF	20
66	+17.6	589	0.61	DMF	20
57	+26.6	589	0.62	DMF	20
68	+14.2	589	0.5	DMF	20
42	+15.4	589	0.51	DMF	20
67	+20.2	589	0.5	DMF	20
52	+17.0	589	0.5	DMF	20
32	+24.4	589	0.62	DMF	20
34	+123.3	589	0.52	DMF	20
76	+10.5	589	0.48	DMF	20
43	+23.1	589	0.66	DMF	20
70	+17.2	589	0.46	DMF	20
56	+13.4	589	0.55	DMF	20
77	+9.0	589	0.52	DMF	20
33	+5.4	589	0.46	DMF	20

## ES 2 705 425 T3

Comp. No.	$\alpha_D$ (°)	Longitud de onda (nm)	Concentración % p/v	Disolvente	Temp. (°C)
22	+3.4	589	0.48	DMF	20
75	+17.5	589	0.53	DMF	20
40	+17.3	589	0.5	DMF	20
90	-264.6	589	0.52	DMF	20
63	+26.1	589	0.5	DMF	20
30	+21.6	589	0.6	DMF	20
79	+19.1	589	0.51	DMF	20
15	+22.8	589	0.49	DMF	20
23	+18.3	589	0.47	DMF	20
58	+21.9	589	0.55	DMF	20
10	+22.0	589	0.44	DMF	20
41	+14.5	589	0.45	DMF	20
44	+16.1	589	0.55	DMF	20
51	+20.8	589	0.56	DMF	20
37	+15.9	589	0.5	DMF	20
17	+16.4	589	0.53	DMF	20
19	+20.1	589	0.58	DMF	20
84	+21.8	589	0.5	DMF	20
80	+20.1	589	0.5	DMF	20
59	+15.0	589	0.48	DMF	20
31	+16.4	589	0.58	DMF	20
35	+21.8	589	0.5	DMF	20
78	+19.2	589	0.61	DMF	20
5	+15.3	589	0.44	DMF	20
74	+17.7	589	0.49	DMF	20
100	+24.4	589	0.59	DMF	20
99	+21.1	589	0.67	DMF	20
98	+22.2	589	0.5	DMF	20
97	+26.1	589	0.5	DMF	20
96	+7.1	589	0.45	DMF	20

## ES 2 705 425 T3

Comp. No.	$\alpha_D$ (°)	Longitud de onda (nm)	Concentración % p/v	Disolvente	Temp. (°C)
95	-12	589	0.3	DMF	20
94	+23.9	589	0.53	DMF	20
93	+18.8	589	0.57	DMF	20
62a	-16.2	589	0.51	DMF	20
62b	+12.3	589	0.51	DMF	20
144	+20.9	589	0.52	DMF	20
102	+27.6	589	0.55	DMF	20
101	+27.7	589	0.77	DMF	20
150	+19.6	589	0.59	DMF	20
149	+22.3	589	0.87	DMF	20
146	+22.4	589	0.82	DMF	20
146a	+17.6	589	0.59	DMF	20
176	+26.6	589	0.6	DMF	20
104	+21.6	589	0.48	DMF	20
105	+13.4	589	0.52	DMF	20
108	+22.5	589	1.04	DMF	20
109	+20.8	589	0.93	DMF	20
172	+24.9	589	0.53	DMF	20
110	+20.9	589	0.69	DMF	20
165	+18.7	589	0.5	DMF	20
112	+20.0	589	0.5	DMF	20
113	+24.3	589	0.5	DMF	20
114	+23.2	589	0.49	DMF	20
145	+17.7	589	0.86	DMF	20
151	+17.7	589	0.7	DMF	20
115	+17.8	589	0.64	DMF	20
147	+8.2	589	1.3	DMF	20
152	+3.2	589	1.32	DMF	20
116	+17.3	589	0.73	DMF	20
117	+8.1	589	0.52	DMF	20

## ES 2 705 425 T3

<b>Comp. No.</b>	<b><math>\alpha_D</math> (°)</b>	<b>Longitud de onda (nm)</b>	<b>Concentración % p/v</b>	<b>Disolvente</b>	<b>Temp. (°C)</b>
118	+18.7	589	0.49	DMF	20
119	+17.8	589	0.62	DMF	20
120	+20.7	589	0.58	DMF	20
154	+16.4	589	0.5	DMF	20
154a	+12.5	589	0.48	DMF	20
121	+16.4	589	0.65	DMF	20
122	+15.0	589	0.6	DMF	20
123	+20.1	589	0.5	DMF	20
157	+18.0.	589	0.51	DMF	20
158	+21.9	589	0.51	DMF	20
148	+17.9	589	0.74	DMF	20
153	+16.7	589	0.87	DMF	20
124	+16.2	589	0.74	DMF	20
155	+16.8	589	0.5	DMF	20
125	+22.0	589	0.5	DMF	20
126	+20.4	589	0.56	DMF	20
171	+21.3	589	0.48	DMF	20
128	+18.7	589	0.96	DMF	20
159	+16.3	589	0.51	DMF	20
160	+29.3	589	0.68	DMF	20
129	+19.2	589	0.51	DMF	20
130	+19.9	589	0.53	DMF	20
156	+16.3	589	0.5	DMF	20
142	+21.3	589	0.58	DMF	20
162	+20.6	589	0.74	DMF	20
163	+8.7	589	0.55	DMF	20
174	+22.3	589	0.52	DMF	20
133	+19.3	589	0.5	DMF	20
135	+18.6	589	0.55	DMF	20
164	+17.9	589	0.54	DMF	20

## ES 2 705 425 T3

<b>Comp. No.</b>	<b><math>\alpha_D</math> (°)</b>	<b>Longitud de onda (nm)</b>	<b>Concentración % p/v</b>	<b>Disolvente</b>	<b>Temp. (°C)</b>
136	+13.1	589	0.69	DMF	20
138	+18.3	589	0.56	DMF	20
139	+20.0	589	0.56	DMF	20
140	+18.8	589	0.49	DMF	20
141	-19.9	589	0.49	DMF	20
81	+24.2	589	0.48	DMF	20
106	+21.2	589	0.52	DMF	20
14	+19.3	589	0.51	DMF	20
107	+13.4	589	0.52	DMF	20
175	+17.8	589	0.57	DMF	20
177	+19.5	589	0.50	DMF	20
178	+17.4	589	0.54	DMF	20
179	+13.3	589	0.60	DMF	20
180	+36.6	589	0.49	DMF	20
181	+31.8	589	0.51	DMF	20
182	+26.2	589	1.00	DMF	20
183	+26.3	589	0.51	DMF	20
184	+20.3	589	0.44	DMF	20
185	+25.4	589	0.53	DMF	20
186	+24.3	589	0.50	DMF	20
187	+20.7	589	0.56	DMF	20
188	-23.3	589	0.56	DMF	20
189	+25.9	589	0.57	DMF	20
191	+24.9	589	0.53	DMF	20
192	+21.1	589	0.55	DMF	20
193	+30.1	589	0.56	DMF	20
195	+22.9	589	0.57	DMF	20
196	+20.1	589	0.57	DMF	20
197	+20.1	589	0.54	DMF	20
198	+23.8	589	0.50	DMF	20

Comp. No.	$\alpha_D$ (°)	Longitud de onda (nm)	Concentración % p/v	Disolvente	Temp. (°C)
199	+19.9	589	0.45	DMF	20
200	+3.2	589	0.49	DMF	20
202	+21.3	589	0.55	DMF	20
203	+20.5	589	0.76	DMF	20
204	+12.4	589	0.50	DMF	20
205	+21.7	589	0.57	DMF	20
206	+14.7	589	0.65	DMF	20
208	+23.7	589	0.54	DMF	20
210	+27.9	589	0.55	DMF	20
213	+22.5	589	0.51	DMF	20
214	+27.4	589	0.60	DMF	20
217	+234.5	589	0.51	DMF	20
218	+14.9	589	0.67	DMF	20
219	+23.1	589	0.53	DMF	20
220	+21.0	589	0.57	DMF	20
221	n.d.				
222	n.d.				

**SFC-MS*****Procedimiento general***

5 La medición de SFC se realizó usando un sistema analítico a partir de un instrumento marca Berger que comprende un módulo de control de fluido de bomba dual FCM-1200 para administrar dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) y un modificador, un muestreador de líquido automático CTC Analytics, un módulo de control térmico TCM-20000 para calentar una columna de temperatura ambiente a 80°C. Se utilizó un detector de arreglo de fotodiodos Agilent 1100 UV equipado con una celda de flujo de alta presión que soporta hasta 400 bar. El flujo procedente de la columna se desvió a un espectrómetro MS. El detector de MS se configuró con una fuente de ionización de presión atmosférica. Los siguientes parámetros de ionización para el espectrofotómetro de masas Waters ZQ son: corona: 9  $\mu$ a, temp. fuente: 140°C, cono: 30 V, temp. de sonda 450°C, extractor 3 V, gas de desolvatación 400L/hr, gas de cono 70 L/hr. Se utilizó nitrógeno como el gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

10 **Tabla 5.** Métodos de SFC-MS analíticos (Flujo expresado en mL/min; temperatura de la columna (T) en °C; Presión en MPa).

Método	Columna	Fase móvil	Flujo	T	Presión
1	Chiralpak AD-H 150x4.6mm, 5µm Daicel	CO <sub>2</sub> /EtOH (0.3% iPrNH <sub>2</sub> ) 60/40	3	35	100

**Tabla 6. Datos de SFC analíticos** – R<sub>t</sub> significa tiempo de retención (en minutos), [M+H]<sup>+</sup> significa la masa protonada del compuesto, método se refiere al método utilizado para análisis de SFC/MS de compuestos enantioméricamente puros. La medición se comparó con respecto a la mezcla.

Comp. No.	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	% Área UV	Orden de elución de isómeros	Método
96	2.62	461	100	A	1
95	4.05	461	100	B	1
62a	2.76	463	100	A	1
62b	5.09	463	100	B	1
140	3.44	495	100	A	1
141	6.92	495	100	B	1

#### 5 Ejemplos farmacológicos

Los compuestos proporcionados en la presente invención son moduladores alostéricos negativos de mGluR2. Estos compuestos parecen inhibir las respuestas de glutamato mediante unión a un sitio alostérico que no es el sitio de unión de glutamato. La respuesta de mGluR2 a una concentración de glutamato se reduce cuando los compuestos de Fórmula (I) están presentes. Se espera que los compuestos de Fórmula (I) tengan su efecto básicamente en mGluR2 en virtud de su capacidad de reducir la función del receptor. Los efectos de los moduladores alostéricos negativos evaluados en mGluR2 mediante el uso del método de ensayo de unión a [<sup>35</sup>S]GTPγS que se describe 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 7.

#### 15 1) Ensayo de unión a [<sup>35</sup>S]GTPγS

El ensayo de unión a [<sup>35</sup>S]GTPγS es un ensayo basado en membrana funcional utilizado para estudiar la función del receptor acoplado a la proteína G (GPCR) por medio del cual se mide la incorporación de una forma no hidrolizable de GTP, [<sup>35</sup>S]GTPγS (guanosina 5'-trifosfato, etiquetada con emisiones gama <sup>35</sup>S). La subunidad α de la proteína G cataliza el intercambio de guanosina 5'-difosfato (GDP) mediante guanosina trifosfato (GTP) y tras la activación del GPCR mediante un agonista, [<sup>35</sup>S]GTPγS, se incorpora y no puede escindirse para continuar el ciclo de intercambio (Harper (1998) Current Protocols in Pharmacology 2.6.1-10, John Wiley & Sons, Inc.). La cantidad de incorporación de [<sup>35</sup>S]GTPγS radiactiva es una medida directa de la actividad de la proteína G y, por lo tanto, puede determinarse la actividad del antagonista. Se muestra que los receptores mGlu2 se acoplan preferiblemente a la proteína Gαi, un acoplamiento preferencial para este método, y, por lo tanto, se utiliza ampliamente para estudiar la activación de los receptores mGlu2 tanto en líneas celulares recombinantes como en tejidos. Aquí describimos el uso del ensayo de unión a [<sup>35</sup>S]GTPγS mediante el uso de membranas de células transfectadas con el receptor mGlu2 humano y adaptadas a partir 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 la presente invención.

#### Preparación de las membranas

Se cultivaron células CHO hasta preconfluencia y se estimularon con butirato 5 mM durante 24 h. Las células se recolectaron raspando en PBS y se centrifugó la suspensión celular (10 min a 4000 RPM en



una centrifugadora de mesa). El sobrenadante se desechó y se resuspendió el gránulo suavemente en Tris-HCl 50 mM, pH 7.4 mezclando con un homogenizador Ultra Turrax. La suspensión se centrifugó a 12,400 RPM (Sorvall F14S-6x250Y) durante 10 minutos y se desechó el sobrenadante. El gránulo se homogenizó en Tris-HCl 5 mM, pH 7.4 usando un homogenizador Ultra Turrax y se volvió a centrifugar (13,000 RPM, 20 min, 4°C). El gránulo 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 proteínas se determinó mediante el método Bradford (Bio-Rad, EE.UU.) con albúmina de suero bovino como estándar.

#### Ensayo de unión a [<sup>35</sup>S]GTPγS

La medición de la actividad moduladora alostérica negativa de mGluR2 de los compuestos de prueba se realizó de la siguiente forma. Los compuestos de prueba y glutamato se diluyeron en una solución amortiguadora de ensayo que contenía de ácido de HEPES 10 mM, sal de HEPES 10 mM, pH 7.4, NaCl 100 mM, MgCl<sub>2</sub> 3 mM y GDP 10 μM. Las membranas que contenían el receptor mGlu2 humano se descongelaron sobre hielo y se diluyeron en solución amortiguadora de ensayo complementada con 18 μg/ml de saponina. Las membranas se preincubaron con el compuesto junto con una concentración (~CE<sub>80</sub>) predefinida de glutamato (60 μM) durante 30 min a 30°C. Luego de la adición de [<sup>35</sup>S]GTPγS (f.c. 0.1 nM), las mezclas del ensayo se agitaron brevemente y adicionalmente se incubaron para permitir la incorporación de [<sup>35</sup>S]GTPγS tras la activación (30 minutos, 30 °C). Las mezclas de ensayo finales contenían 7 μg de proteína de membrana en ácido de HEPES 10 mM, sal de HEPES 10 mM, pH 7.4, NaCl 100 mM, MgCl<sub>2</sub> 3 mM, GDP 10 μM y 10μg/ml de saponina. El volumen de la reacción total fue de 200 μl. Las reacciones se terminaron mediante filtración rápida a través de placas Unifilter-96 GF/B (Perkin Elmer, Massachusetts, EE.UU.) utilizando una cosechadora universal de 96 pocillos Filtermate. Los filtros se lavaron 6 veces con NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 10 mM enfriado con hielo/ Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 10 mM, pH 7.4. Luego los filtros se secaron al aire y se agregaron a cada pocillo 30 μl de cóctel de centelleo líquido (Microscint-O). La radiactividad unida a membrana se contó en un contador Topcount.

#### Análisis de los datos

Las curvas de concentración-respuesta de compuestos representativos de la presente invención se generaron usando la interfaz del software Lexis (desarrollado en J&J). Los datos se calcularon como % de respuesta de glutamato testigo, definida como la respuesta que se genera tras la adición de una concentración equivalente a CE<sub>80</sub> de glutamato. Las curvas de concentración-respuesta sigmoideas que representan gráficamente estos porcentajes con respecto a la concentración logarítmica del compuesto de prueba se analizaron usando un análisis de regresión no lineal. La concentración que produce la inhibición máxima media se calculó como la CI<sub>50</sub>.

Los valores de pCI<sub>50</sub> se calcularon como la CI<sub>50</sub> logarítmica, cuando la CI<sub>50</sub> se expresa en M. E<sub>máx</sub> se define como el efecto máxima (es decir, % de inhibición máxima con respecto a la respuesta de glutamato testigo).

**Tabla 7.** Datos farmacológicos para compuestos de acuerdo con la invención.

Comp. No.	GTPyS - hmGluR2 anGT	GTPyS - hmGluR2 anGT
	pCl <sub>50</sub>	E <sub>máx</sub>
8	8.67	110
29	8.16	100
47	7.89	101
89	6.61	100
69	7.53	103
86	6.72	103
54	7.75	104
50	7.86	104
1	8.94	109
16	8.47	108
2	8.88	105
12	8.67	107
24	8.23	102
11	8.59	104
49	7.88	101
14	8.56	102
81	6.99	103
73	7.32	98
88	6.65	99
83	6.95	101
91	6.46	101
27	8.18	106
25	8.21	104
71	7.42	97
9	8.61	106
21	8.33	106
72	7.37	99
53	7.75	104
45	7.92	106
92	5.9	101
87	6.7	103
55	7.7	105

## ES 2 705 425 T3

Comp. No.	GTPyS - hmGluR2 anGT	GTPyS - hmGluR2 anGT
	pCl <sub>50</sub>	E <sub>máx</sub>
28	8.12	107
4	8.78	106
26	8.19	106
7	8.64	108
46	7.9	104
48	7.88	108
36	8.05	110
61	7.61	103
38	8.04	109
39	8.03	111
85	6.78	106
82	6.95	104
20	8.34	103
3	8.79	110
13	8.58	109
66	7.56	104
57	7.69	103
68	7.55	107
42	7.96	105
67	7.55	102
52	7.81	113
32	8.13	112
34	8.08	116
76	7.23	106
43	7.95	114
70	7.42	108
56	7.69	107
77	7.11	103
33	8.12	117
22	8.32	111
6	8.64	114
75	7.27	103

## ES 2 705 425 T3

Comp. No.	GTPyS - hmGluR2 anGT	GTPyS - hmGluR2 anGT
	pCl <sub>50</sub>	E <sub>máx</sub>
40	8.02	113
90	6.54	97
63	7.58	109
30	8.15	113
65	7.57	111
79	7.07	107
15	8.49	111
23	8.26	105
58	7.66	101
10	8.59	113
41	7.98	109
44	7.95	115
51	7.84	113
37	8.04	116
17	8.43	114
19	8.36	117
18	8.37	117
84	6.86	109
80	7	111
60	7.61	111
59	7.65	110
31	8.14	114
64	7.57	110
35	8.09	112
78	7.25	105
5	8.62	107
74	7.47	113
62	7.52	108
100	8.66	106
99	8.4	114
98	6.82	106
97	6.5	111

Comp. No.	GTPyS - hmGluR2 anGT	GTPyS - hmGluR2 anGT
	pCl <sub>50</sub>	E <sub>máx</sub>
96	5.84	95
95	8.2	114
94	6.34	98
93	8.56	110
62a	7.9	111
62b	5.32	66
144	8.69	115
102	8.76	110
101	8.95	107
103	8.63	106
150	8.78	107
149	8.78	107
146a	8.53	108
176	8.77	108
104	8.74	107
105	8.58	109
106	8.97	108
107	8.57	108
108	9.01	109
109	8.86	105
172	8.88	110
110	8.63	107
111	7.99	105
112	8.33	106
113	8.69	107
114	8.6	106
145	8.34	105
173	7.64	104
151	8.5	106
115	8.47	107
147	7.97	106
152	8.01	106

Comp. No.	GTPyS - hmGluR2 anGT	GTPyS - hmGluR2 anGT
	pCl <sub>50</sub>	E <sub>máx</sub>
116	8	104
117	8.07	104
118	8.37	108
119	8.08	107
120	8.74	109
154	7.22	105
154a	7.03	105
121	7.68	106
122	6.72	105
123	7.58	107
157	7.73	106
158	8.39	112
148	8.07	105
153	7.87	106
124	8.02	109
155	8.26	104
125	8.39	104
126	8.38	110
127	8.18	104
171	8.64	104
128	8.16	103
159	8.22	106
160	6.2	101
129	8.25	108
130	8.13	107
141	8.73	108
140	6.79	105
139	8.52	108
138	7.53	106
137	7.76	106
136	7.61	106
169	9.23	108

## ES 2 705 425 T3

Comp. No.	GTPyS - hmGluR2 anGT	GTPyS - hmGluR2 anGT
	pCl <sub>50</sub>	E <sub>máx</sub>
170	9.15	108
164	8.87	108
135	8.64	108
168	7.54	105
167	6.55	103
134	8.38	111
133	8.48	109
174	8.78	106
132	8.06	112
163	8.59	106
162	8.56	107
142	8.61	109
131	7.78	107
156	7.62	113
175	8.5	108
186	6.15	106
177	8.78	109
205	7.48	109
187	8.82	109
188	6.61	105
178	7.83	105
203	7.95	105
189	8.74	109
179	8.23	106
180	7.36	107
190	5.97	102
181	8.24	101
182	9.15	110
191	8.71	112
183	8.65	114
192	7.57	110
204	8.55	107

Comp. No.	GTPyS	GTPyS
	- hmGluR2 anGT	- hmGluR2 anGT
	pCl <sub>50</sub>	E <sub>máx</sub>
193	8.54	106
194	8.89	113
206	8.52	110
195	8.8	105
184	8.91	110
196	8.58	109
197	8.88	108
185	8.97	113
198	8.39	109
199	9.01	109
200	8.83	111
201	8.31	108
202	8.94	108
210	8.68	106
213	8.99	103
214	9.28	112
217	7.97	110
218	7.36	112
219	8.48	107
220	8.47	104

#### B) Farmacología in vivo

##### 1) Reversión de la reducción de la abertura palpebral inducida por LY-404039 en ratas desafiadas con apomorfina.

5 Ratas macho Wiga Wistar (CrI:WI; Charles River Alemania; 220 ± 40 g) se alojaron en condiciones de laboratorio estándar (21 ± 2°C; 50-65% de humedad relativa; ciclo de luz-oscuridad fijado en 12 h; las luces se encienden a las 6.00 h) y se sometieron a ayuno durante la noche antes del comienzo de los experimentos (se les permitió el acceso a agua del grifo ad libitum). Durante el período de prueba, se alojaron en jaulas individuales. La abertura palpebral se puntuó cada 5 min durante la primera hora después de la inyección de apomorfina (1.0 mg/kg, i.v.) en animales pretratados o no pretratados con LY-404039 (2.5 mg/kg, s.c.) 1 h antes de la inyección de apomorfina. Los animales fueron pretratados con el compuesto de prueba o disolvente a un intervalo predefinido antes del desafío con apomorfina. El sistema de puntaje fue: (5) exoftalmia, (4) bien abierta, (3) abierta tres cuartos, (2) medio abierta, (1) abierta por un cuarto, (0) cerrada. Los puntajes para la abertura palpebral se acumularon en un período de observación de 60 min. Un puntaje de abertura palpebral acumulado > 26 se seleccionó para reversión inducida por fármacos de la reducción inducida por LY-404039 de abertura palpebral (ocurrencia en 3.2% de animales testigo pretratados con LY-404039 (n = 154) con respecto al 99.5% de las ratas testigo no pretratadas con LY-404039 (n = 6335)).

20 La Tabla 8 muestra el puntaje de abertura palpebral en animales testigo que recibieron apomorfina sola y en animales que recibieron apomorfina y LY-404039. En animales que recibieron solo apomorfina, la abertura palpebral media es 43, mientras que en animales que recibieron apomorfina y LY-404039, la abertura palpebral media es 17. En animales tratados con apomorfina sola, el puntaje de abertura palpebral es casi siempre (en el 95.5% de las ratas) mayor que 34, mientras que en animales tratados con la combinación (apomorfina+LY-404039) solo 3.2% de



los animales mostraron abertura palpebral mayor que 26.

**Tabla 8.** Puntaje de abertura palpebral en animales testigo.

Medición	Apomorfina sola (n = 6335)	Apomorfina + LY-404039 (n = 154)
<u>Puntaje de abertura palpebral</u>		
Puntaje medio:		
Puntaje de ocurrencia > 26 (%):	43	17
Puntaje de ocurrencia > 34 (%):	99.5	3.2
	95.9	0.0

**2) Reversión del efecto de la inhibición inducida por mGluR2 PAM JNJ-42153605 de la hiperlocomoción inducida por escopolamina**

5 Aparato

La actividad motora se midió en arenas de actividad motora con base en un microprocesador (cilindros de PVC grises cerrados con una altura de 39 cm y un diámetro de 31 cm). Cada arena se colocó en una caja iluminada LED infrarroja (LED de 8 x 8) (caja cuadrada de PVC blanco; 40 x 40 cm<sup>2</sup>; altura de 12.5 cm. Una cámara de tubo sensible infrarroja y una fuente de luz blanca se montaron en el techo sobre la cámara de observación para seguir al animal. La distancia total recorrida (cm) se registró y analizó usando el Sistema de Seguimiento por Video 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 piso) estuvo en el rango de entre 4 y 8 LUX.

Procedimiento general

15 Las ratas fueron pretratadas con un compuesto de prueba o vehículo a los 60 min antes del comienzo de los registros de actividad y se colocaron en jaulas individuales. Las ratas fueron desafiadas con JNJ-42153605 (3-(ciclopropilmetil)-7-(4-fenilpiperidin-1-il)-8-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina; WO2010/130424; Cid *et al. J. Med. Chem.* **2012**, 55, 8770-8789) (20 mg/kg, i.v.) 30 min antes del comienzo de los registros de actividad combinada con escopolamina (0.16 mg/kg, i.v.) justo antes del comienzo 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 en los primeros 30 min.

Ratas testigo pretratadas con disolvente.

25 Las distribuciones de frecuencia obtenidas en series históricas de ratas testigo pretratadas con disolvente se proporcionan en la Tabla 9 a continuación. Los animales que recibieron la combinación de JNJ-42153605 y escopolamina (n = 433) casi siempre recorrieron una distancia de menos de 1500 cm (< 1500 cm) (solo 2.5% de las ratas testigo recorrieron una distancia de más de 1500 cm (> 1500 cm)). Por otro lado, los animales desafiados con escopolamina sola (n = 215) siempre recorrieron una distancia total de más de 1500 cm (> 1500 cm) y casi siempre (en 95.8% de las ratas) una distancia de más de 4400 cm (> 4400 cm). Las ratas que no recibieron ningún desafío recorrieron casi siempre una distancia de más de 1500 cm (> 1500 cm) (en 93.3% de las ratas) y menos de 4400 cm (< 4400 cm) (en 98.9% de las ratas). Para la reversión del efecto inhibitorio de JNJ-42153605 en la hiperlocomoción inducida por escopolamina, se adoptaron los siguientes criterios de todo o nada: (1) reversión: distancia total > 1.500 cm.

**Tabla 9.** Distribuciones de frecuencia obtenidas en series históricas de ratas testigo pretratadas con disolvente. Nevaluados significa el número de animales evaluados.

	Mediana (cm)	> 1500 cm (%)	> 4400 cm (%)	Nevaluados
<b>Combinación</b>	480	2.5	0.0	433
<b>Sin desafío</b>	2618	93.3	1.1	638
<b>Escopolamina</b>	7246	100	95.8	215

**3) Inducción de midriasis**

## ES 2 705 425 T3

Se midió el diámetro de la pupila de ratas Wiga con un micrómetro microscópico (1 unidad = 1/24 mm). Criterios para los efectos inducidos por fármaco: diámetro de la pupila > 25 unidades para la midriasis (en testigos: 1.9%) 1, 2 o 3 h después de la administración del compuesto de prueba (en donde se indica el diámetro máximo de la pupila durante la totalidad del período de 3 h).

5 La Tabla 10 a continuación proporciona los datos obtenidos en las pruebas 1)-3) descritas anteriormente:

Tabla **10**. Resumen de los datos en las pruebas 1)-3). En la tabla: SCOP JNJ-42153605 significa Reversión del efecto de JNJ 42153605 en la hiperlocomoción inducida por escopolamina, APO LY-404039 significa reversión de la abertura palpebral inducida por LY-404039 en ratas desafiadas con apomorfina, MYD significa Inducción de midriasis, ED<sub>50</sub> significa dosis efectiva media; PO significa vía oral; SC significa vía subcutánea.

<b>DE<sub>50</sub> (mg/kg)</b>				
<b>Comp. No.</b>	<b>Vía</b>	<b>SCOP JNJ-42153605</b>	<b>APO LY-404039</b>	<b>MYD</b>
<b>8</b>	PO	0.13	0.19	8.7
	SC	0.13	0.34	7.1
<b>29</b>	PO	> 2.5		
<b>1</b>	PO	0.26	0.39	14.1
<b>16</b>	PO	> 2.5		
<b>2</b>	PO	> 2.5		
<b>12</b>	PO	0.32	0.42	21.5
<b>11</b>	PO	> 2.5		
<b>14</b>	PO	> 2.5		
<b>27</b>	PO	> 2.5		
<b>45</b>	PO	> 2.5		
<b>28</b>	PO	0.39	0.78	25
<b>4</b>	PO	0.5	1.26	
<b>26</b>	PO	> 2.5		
<b>36</b>	PO	0.5		
<b>38</b>	PO	> 2.5		
<b>39</b>	PO	> 2.5		
<b>20</b>	PO	> 2.5		
<b>3</b>	PO	0.32		
<b>13</b>	PO	0.32	0.2	
<b>52</b>	PO	> 2.5		
<b>32</b>	PO	1.26		
<b>34</b>	PO	> 2.5		
<b>22</b>	PO	> 2.5		
<b>6</b>	PO	> 2.5		
<b>30</b>	PO	> 2.5		

ES 2 705 425 T3

DE <sub>50</sub> (mg/kg)				
Comp. No.	Via	SCOP JNJ-42153605	APO LY-404039	MYD
15	PO	> 2.5		
18	PO	> 2.5		
35	PO	1.26		
100	PO	0.8		> 2.5
99	PO	> 2.5		
95	PO	1.26	> 2.5	
93	PO	0.5	0.79	
62a	PO	> 2.5	> 2.5	
102	PO	> 0.63		
101	PO	> 0.63	0.18	5
103	PO	> 0.63		
150	PO	> 0.63		
149	PO	> 0.63		
146a	PO	> 0.63	> 0.63	
176	PO	0.32		> 10
104	PO	0.32		6.6
105	PO	> 0.63		
106	PO	> 0.63	> 0.63	
107	PO	> 0.63		
108	PO	> 0.63		
109	PO	> 0.63		
172	PO	0.32		> 40
110	PO	> 0.63		
111	PO	> 0.63		
112	PO	> 0.63		
113	PO	0.5		> 40
114	PO	> 0.63		
145	PO	> 0.63	0.5	6.6
151	PO	> 0.63		
115	PO	> 0.63		
147	PO	> 0.63		
152	PO	> 0.63		
116	PO	> 0.63		

ES 2 705 425 T3

DE <sub>50</sub> (mg/kg)				
Comp. No.	Via	SCOP JNJ-42153605	APO LY-404039	MYD
117	PO	> 0.63		
118	PO	> 0.63		
119	PO	> 0.63		
120	PO	> 0.63	> 0.63	
121	PO	> 0.63		
122	PO	> 0.63		
123	PO	> 0.63		
148	PO	> 0.63	> 0.63	
153	PO	> 0.63		
124	PO	> 0.63		
126	PO	> 0.63		
127	PO	> 0.63		
171	PO	> 0.63	> 0.63	
128	PO	> 0.63		
175	PO	0.318		> 10
187	PO	0.0794		> 10
178	PO	0.318		> 10
189	PO	0.2		> 10
141	PO	< 0.63		> 10
182	PO	0.0985		> 10
191	PO	0.318		> 10
177	PO	> 0.63		
205	PO	> 0.63		
203	PO	> 0.63		
179	PO	> 0.63		
181	PO	> 0.63		
183	PO	0.318		
192	PO	> 0.63		
204	PO	0.318		
193	PO	> 0.63		
194	PO	0.318		
206	PO	0.505		
184	PO	0.20		> 10

DE <sub>50</sub> (mg/kg)				
Comp. No.	Vía	SCOP JNJ-42153605	APO LY-404039	MYD
196	PO	0.32		> 10
197	PO	0.13		> 10
185	PO	0.08		> 10
198	PO	> 0.63		
199	PO	0.08		
200	PO	> 0.63		
201	PO	> 0.63		
202	PO	0.20		
210	PO	0.32		
213	PO	1.12		
214	PO	0.32		

#### 4) Prueba de laberinto en V

La prueba de laberinto en V es una tarea de memoria de funcionamiento visual-espacial a corto plazo de dos ensayos en base a una exploración espontánea de un brazo nuevo y uno familiar en un laberinto de 2 brazos (Embrechts et al. (2013) "Longitudinal characterization of the TauPS2APP mouse model of Alzheimer's disease in a two trial discrimination task of visuo-spatial recognition memory", 45ª Reunión de la Sociedad Europea del Cerebro y el Comportamiento, 6-9 de septiembre de 2013, Munich, Resumen P202). La realización en esta tarea puede alterarse por un dosis baja de PCP, de forma tal que los animales no discriminen más entre el brazo nuevo y el familiar.

#### Método

Se alojaron ratas macho Long Evans (Janvier, Francia, peso corporal 280 a 295 g) en grupos en jaulas ventiladas individualmente enriquecidas y se habituaron a las condiciones ambientales durante 5 días. Después de la aclimatación, los animales se alojaron individualmente durante 4 días hasta las pruebas. Durante este período, los animales se manipularon durante 2 min por día y recibieron una dosificación de control una vez por día durante 3 días antes de la prueba. El laberinto en V consistía en dos brazos (LxAnxAI: 70×10×30 cm) en un ángulo de 90° entre sí para formar un laberinto en forma de V conectado por puertas en guillotina a una zona central. Las paredes de cada brazo fueron de un contexto diferente, mostrando rayas horizontales negras y blancas en un brazo con respecto a las paredes uniformes negras en el otro. Se proporcionó una iluminación infrarroja de fondo mediante el fondo del laberinto y se utilizó una cámara de video de visión superior sobre la plataforma para grabar en video los experimentos. La exploración del animal de cada brazo se cuantificó automáticamente usando Ethovision XT 7.0 (Noldus, Países Bajos). Los animales fueron tratados con Comp. No. 8 o su vehículo (10% ciclodextrina + 1 eq. HCl + NaCl) administrados por vía oral 4 h antes de comienzo de la prueba. Se administró PCP (0.75 mg/kg s.c.) o su vehículo (0.9% de solución de NaCl) 30 min antes de la prueba. La prueba consistió en 2 sesiones de 5 min cada una: en la primera sesión (exploración) el animal se colocó en la zona central y se le proporcionó acceso a uno de los brazos (=familiar). Después de 5 min, el animal se retiró del laberinto, también se abrió la puerta del otro brazo (nuevo), y el animal se volvió a colocar en la zona central para una segunda sesión (elección). Se registró durante 5 min el tiempo que pasó en el brazo familiar y el brazo nuevo respectivamente durante la sesión de elección.

#### Resultados

El Comp. No. 8 se evaluó en ratas en una serie de estudios de respuesta a la dosis que evalúan dosis de 0.16 a 0.63 mg/kg. Mientras que los animales testigo (tratados con vehículo del compuesto de prueba y el vehículo de PCP) mostraron una notoria preferencia por la exploración del brazo nuevo con respecto al brazo familiar en la segunda sesión, las ratas tratadas con PCP ya no discriminaron entre los dos brazos en cada uno de estos estudios. Las ratas desafiadas con PCP que fueron pretratadas con Comp. No. 8 en dosis de 0.16 a 0.31 mg/kg mostraron nuevamente una clara preferencia por el nuevo brazo (Figura 1) y revirtieron significativamente el déficit de PCP.

#### Ejemplos teóricos de composición

"Principio activo", tal como se utiliza en estos ejemplos, se refiere a un compuesto final de Fórmula (I), a las sales

farmacéuticamente aceptables del mismo, los solvatos y las formas estereoquímicamente isoméricas y los tautómeros del mismo.

A continuación se describen ejemplos típicos de recetas para la formulación de la invención:

1. Comprimidos

5	Principio activo	5 a 50 mg
	Difosfato de calcio	20 mg
	Lactosa	30 mg
	Talco	10 mg
	Estearato de magnesio	5 mg
10	Almidón de papa	hasta 200 mg

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

2. Suspensión

- 15 Se prepara una suspensión acuosa para la administración oral de modo que cada mililitro contenga 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

- 20 Se prepara una composición parenteral agitando un 1.5% en peso de un principio activo de la invención en un 10% en volumen de propilenglicol en agua.

4. Pomada

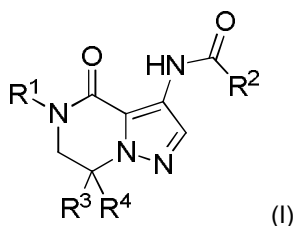
	Principio activo	5 a 1000 mg
	Alcohol estearílico	3 g
	Lanolina	5 g
25	Vaselina blanca	15 g
	Agua	hasta 100 g

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

- 30 No se debe considerar que las variaciones razonables supongan apartarse del alcance de la invención. Será evidente que la invención descrita de este modo puede ser modificada de distintas maneras por los expertos en la técnica.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



o una forma estereoisomérica del mismo, en donde

5  $R^1$  es fenilo o 2-piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo  $C_{1-4}$ , monohalo-alquilo  $C_{1-4}$ , polihalo-alquilo  $C_{1-4}$ , -alquil  $C_{1-4}$ -OH, -CN, -alquil  $C_{1-4}$ -O-alquilo  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , -O-alquilo  $C_{1-4}$ , monohalo-alquil  $C_{1-4}$ oxi, polihalo-alquil  $C_{1-4}$ oxi,  $SF_5$ , alquil  $C_{1-4}$ tio, monohalo-alquil  $C_{1-4}$ tio y polihalo-alquil  $C_{1-4}$ tio;

10  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-4}$ ; cicloalquilo  $C_{3-7}$ ;  $Het^1$ ; Arilo;  $Het^2$ ; y alquilo  $C_{1-4}$  sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, cicloalquilo  $C_{3-7}$ , Arilo,  $Het^1$  y  $Het^2$ ; en donde

15 Arilo es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo  $C_{1-4}$ , -alquil  $C_{1-4}$ -OH, monohalo-alquilo  $C_{1-4}$ , polihalo-alquilo  $C_{1-4}$ , -CN, -O-alquilo  $C_{1-4}$ , -OH, -alquil  $C_{1-4}$ -O-alquilo  $C_{1-4}$ , - $NR'R''$ , -NHC(O)alquilo  $C_{1-4}$ , -C(O)NR'R'', -C(O)NH[C(O)alquil  $C_{1-4}$ ], -S(O) $_2$ NR'R'', -S(O) $_2$ NH[C(O)alquil  $C_{1-4}$ ] y -SO $_2$ -alquilo  $C_{1-4}$ ;

$Het^1$  se selecciona del grupo que consiste en oxetanilo, tetrahidrofurano y tetrahidropirano;

20  $Het^2$  es (a) un sustituyente heterocíclico aromático de 6 miembros que se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo  $C_{1-4}$ , -alquil  $C_{1-4}$ -OH, monohalo-alquilo  $C_{1-4}$ , polihalo-alquilo  $C_{1-4}$ , -CN, -O-alquilo  $C_{1-4}$ , -OH, -alquil  $C_{1-4}$ -O-alquilo  $C_{1-4}$ , - $NR'R''$ , -NHC(O)alquilo  $C_{1-4}$ , -C(O)NR'R'', -C(O)NH[C(O)alquil  $C_{1-4}$ ], -S(O) $_2$ NR'R'', -S(O) $_2$ NH[C(O)alquil  $C_{1-4}$ ] y -SO $_2$ -alquilo  $C_{1-4}$ ;

25 o (b) un heterocíclico aromático de 5 miembros que se selecciona del grupo que consiste en tiazolilo, oxazolilo, 1H-pirazolilo y 1H-imidazolilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo  $C_{1-4}$ , -alquil  $C_{1-4}$ -OH, monohalo-alquilo  $C_{1-4}$ , polihalo-alquilo  $C_{1-4}$ , -CN, -O-alquilo  $C_{1-4}$ , -OH, -alquil  $C_{1-4}$ -O-alquilo  $C_{1-4}$ , - $NR'R''$ , -NHC(O)alquilo  $C_{1-4}$ , -C(O)NR'R'', -C(O)NH[C(O)alquil  $C_{1-4}$ ], -S(O) $_2$ NR'R'', -S(O) $_2$ NH[C(O)alquil  $C_{1-4}$ ] y -SO $_2$ -alquilo  $C_{1-4}$ ;

cada  $R'$  y  $R''$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$  y -alquil  $C_{2-4}$ -OH;

$R^3$  se selecciona de hidrógeno y alquilo  $C_{1-4}$ ; y

30  $R^4$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , monohalo-alquilo  $C_{1-4}$ , polihalo-alquilo  $C_{1-4}$ , -alquil  $C_{1-4}$ -O-alquilo  $C_{1-4}$  y -alquil  $C_{1-4}$ -OH;

o un N-óxido, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

cada  $R'$  y  $R''$  se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo  $C_{1-4}$ ;

35 o un N-óxido, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o una forma estereoisomérica del mismo, en donde

$R^1$  es fenilo o 2-piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, alquilo  $C_{1-4}$ , monohalo-alquilo  $C_{1-4}$ , polihalo-alquilo  $C_{1-4}$ , -alquil  $C_{1-4}$ -OH, -CN, -alquil  $C_{1-4}$ -O-alquilo  $C_{1-4}$ , -O-alquilo  $C_{1-4}$ , monohalo-alquil  $C_{1-4}$ oxi y polihalo-alquil  $C_{1-4}$ oxi;

40  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-4}$ ; Arilo;  $Het^2$ ; y alquilo  $C_{1-4}$  sustituido por uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, cicloalquilo  $C_{3-7}$  y Arilo; en donde

Arilo es fenilo opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado

del grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -OH y -alquil C<sub>1-4</sub>-O-alquilo C<sub>1-4</sub>;

Het<sup>2</sup> es (a) un sustituyente heterociclilo aromático de 6 miembros que se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente por uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, -CN, -OH, -O-

5 alquilo C<sub>1-4</sub>, -alquil C<sub>1-4</sub>-O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(O)NR'R", -NHC(O)alquilo C<sub>1-4</sub> y -NR'R";

o (b) un heterociclilo aromático de 5 miembros que se selecciona del grupo que consiste en tiazolilo, oxazolilo, 1*H*-pirazolilo y 1*H*-imidazolilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente por uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1-4</sub> y NR'R";

cada R' y R" se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C<sub>1-4</sub>;

10 R<sup>3</sup> es hidrógeno; y

R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o -alquil C<sub>1-4</sub>-O-alquilo C<sub>1-4</sub>;

o un N-óxido, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o una forma estereoisomérica del mismo, en donde

15 R<sup>1</sup> es fenilo o 2-piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, monohalo-alquilo C<sub>1-4</sub>, polihalo-alquilo C<sub>1-4</sub>, -CN, -alquil C<sub>1-4</sub>-O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, monohalo-alquil C<sub>1-4</sub>oxi y polihalo-alquil C<sub>1-4</sub>oxi;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>; Arilo; Het<sup>2</sup>; y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido por uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y Arilo; en donde

20 Arilo es fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -OH y -alquil C<sub>1-4</sub>-O-alquilo C<sub>1-4</sub>;

Het<sup>2</sup> es (a) un sustituyente heterociclilo aromático de 6 miembros que se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente por uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, -CN, -OH, -O-

25 alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(O)NR'R", -NHC(O)alquilo C<sub>1-4</sub> y -NR'R"; o (b) un heterociclilo aromático de 5 miembros que se selecciona del grupo que consiste en tiazolilo, oxazolilo, 1*H*-pirazolilo y 1*H*-imidazolilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente por uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1-4</sub> y NR'R";

cada R' y R" se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C<sub>1-4</sub>;

30 R<sup>3</sup> es hidrógeno; y

R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o -alquil C<sub>1-4</sub>-O-alquilo C<sub>1-4</sub>;

o un N-óxido, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o una forma estereoisomérica del mismo, en donde

35 R<sup>1</sup> es fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, monohalo-alquilo C<sub>1-4</sub>, polihalo-alquilo C<sub>1-4</sub>, -CN, -alquil C<sub>1-4</sub>-O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, monohalo-alquil C<sub>1-4</sub>oxi y polihalo-alquil C<sub>1-4</sub>oxi;

o R<sup>1</sup> es 2-piridinilo, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, monohalo-alquilo C<sub>1-4</sub>, polihalo-alquilo C<sub>1-4</sub> y -O-alquilo C<sub>1-4</sub>;

40 R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>; Arilo; Het<sup>2</sup>; y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido por uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y Arilo; en donde

Arilo es fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -OH y -alquil C<sub>1-4</sub>-O-alquilo C<sub>1-4</sub>;

45 Het<sup>2</sup> es (a) un sustituyente heterociclilo aromático de 6 miembros que se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente por uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, -CN, -OH, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(O)NR'R", -NHC(O)alquilo C<sub>1-4</sub> y -NR'R"; o (b) un heterociclilo aromático de 5 miembros que se selecciona del grupo que consiste en tiazolilo, oxazolilo, 1*H*-pirazolilo y 1*H*-imidazolilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente por uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que



consiste en halo, alquilo C<sub>1-4</sub> y NR'R'';

cada R' y R'' se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>3</sup> es hidrógeno; y

R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> o -alquil C<sub>1-4</sub>-O-alquilo C<sub>1-4</sub>;

5 o un N-óxido, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o una forma estereoisomérica del mismo, en donde

R<sup>1</sup> es fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, monohalo-alquilo C<sub>1-4</sub>, polihalo-alquilo C<sub>1-4</sub>, -CN, -alquil C<sub>1-4</sub>-O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, monohalo-alquil C<sub>1-4</sub>Oxi y polihalo-alquil C<sub>1-4</sub>Oxi;

10 o R<sup>1</sup> es 2-piridinilo, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en polihalo-alquilo C<sub>1-4</sub> y -O-alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en Arilo y Het<sup>2</sup>; en donde

Arilo es fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -OH y -alquil C<sub>1-4</sub>-O-alquilo C<sub>1-4</sub>;

15 Het<sup>2</sup> es (a) un sustituyente heterociclilo aromático de 6 miembros que se selecciona del grupo que consiste en piridinilo y pirazinilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente por uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -NHC(O)alquilo C<sub>1-4</sub> y -NR'R'';

o (b) tiazolilo;

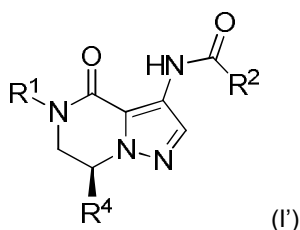
20 R' y R'' son hidrógeno;

R<sup>3</sup> es hidrógeno; y

R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> o -alquil C<sub>1-4</sub>-O-alquilo C<sub>1-4</sub>;

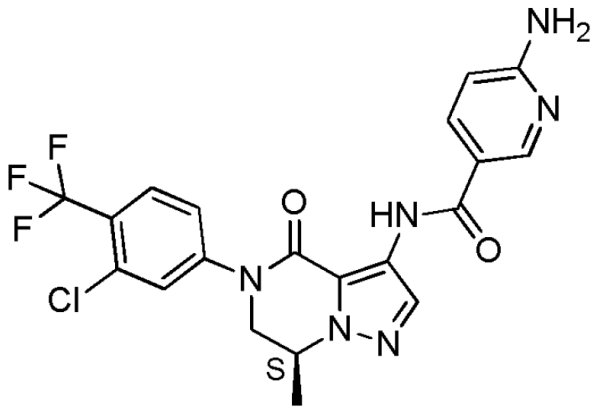
o un N-óxido, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

25 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde R<sup>3</sup> es hidrógeno y R<sup>4</sup> es un sustituyente diferente de hidrógeno que tiene una configuración como se describe en la Fórmula (I')



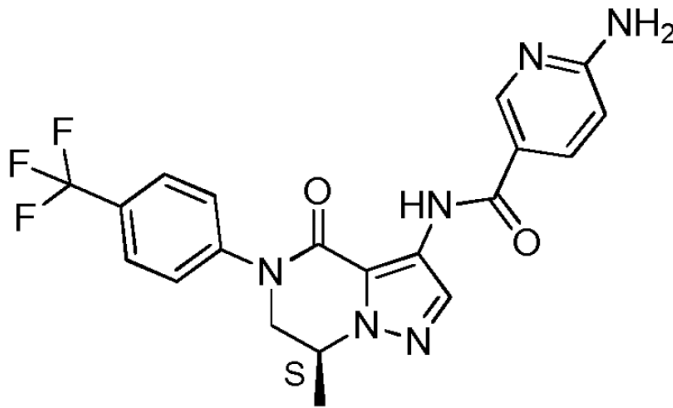
en donde el núcleo de 6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están en el plano del dibujo y R<sup>4</sup> se proyecta sobre el plano del dibujo (el enlace se muestra como una cuña en negrita); y el resto de las variables son tal como se definen en reivindicación 1 o 2.

30 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es



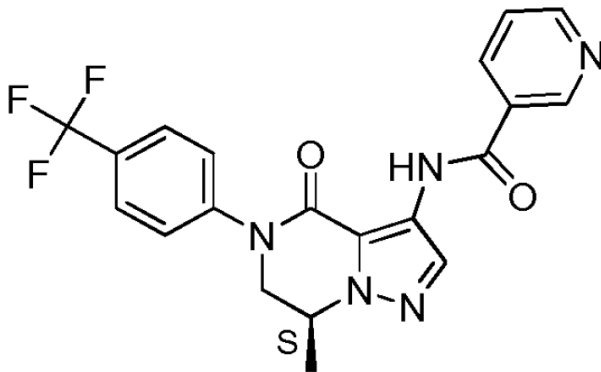
o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es



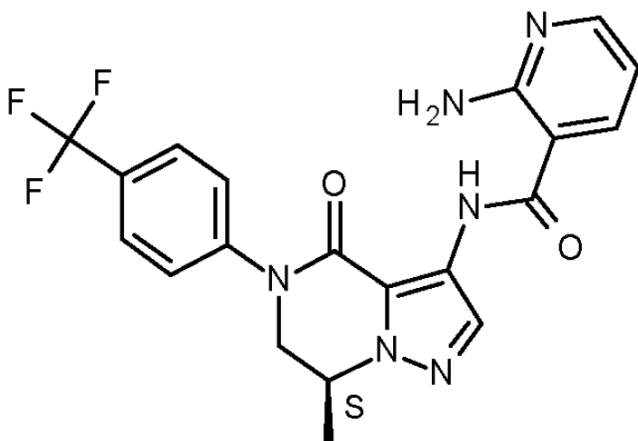
5 o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es



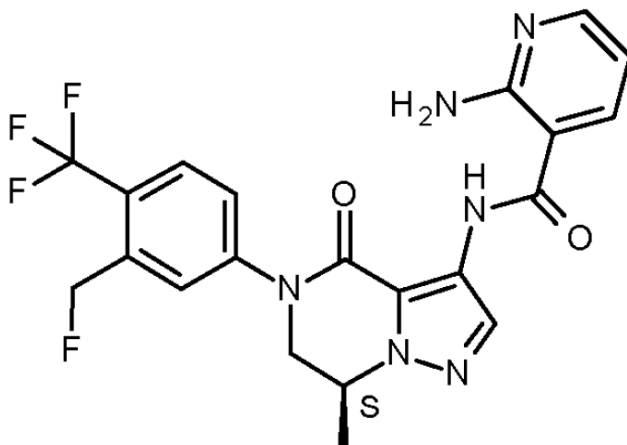
o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es



5 o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

13. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13 para su uso como un medicamento.

10 15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13 para su uso en el tratamiento o la prevención de afecciones o enfermedades del sistema nervioso central que se seleccionan de trastornos del humor; delirio, demencia, trastornos amnésicos y otros trastornos cognitivos; trastornos usualmente diagnosticados por primera vez en la primera infancia, niñez o adolescencia; trastornos relacionados con sustancias; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; trastornos somatoformes; y trastorno del sueño hipersómnico.

16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13 para su uso en el tratamiento o la prevención de afecciones o enfermedades del sistema nervioso central que se seleccionan de trastornos depresivos; trastornos neurocognitivos; trastornos del neurodesarrollo; trastornos relacionados con sustancias y trastornos adictivos; espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; trastornos de síntomas somáticos y trastornos relacionados; y trastorno de hipersomnolencia.

17. El compuesto o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 15 u 16, en donde las afecciones o enfermedades del sistema nervioso central se seleccionan de demencia o trastorno neurocognitivo, trastorno depresivo mayor, depresión, depresión resistente al tratamiento, déficit atencional/trastorno de hiperactividad y esquizofrenia.

25 18. Un proceso para preparar la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13 que se caracteriza

por que un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable se mezcla a fondo con una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

- 5     **19.** Un producto que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y un agente farmacéutico adicional, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o la prevención de afecciones o enfermedades del sistema nervioso central que se seleccionan de trastornos depresivos; trastornos neurocognitivos; trastornos del neurodesarrollo; trastornos relacionados con sustancias y trastornos adictivos; espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; trastornos de síntomas somáticos y trastornos relacionados; y trastorno de hipersomnolencia.
- 10    **20.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12 para uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno depresivo mayor, depresión resistente al tratamiento.

Fig. 1

