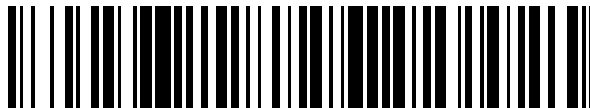


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 708 215**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/4985** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.07.2015 PCT/EP2015/067530**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.02.2016 WO16016380**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2015 E 15750666 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2018 EP 3177623**

54 Título: **Compuestos de 6,7-dihidropirazolol[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona y su uso como moduladores alostéricos negativos de receptores MGLU2**

30 Prioridad:

**01.08.2014 EP 14179598**

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

**09.04.2019**

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;  
DELGADO-GONZÁLEZ, ÓSCAR;  
ANDRÉS-GIL, JOSÉ, IGNACIO y  
TRABANCO-SUÁREZ, ANDRÉS, AVELINO**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 708 215 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 INVENCION**

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.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

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).

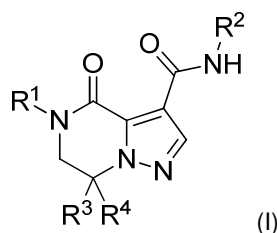
Los mGluR se dividen además en tres subgrupos en base a sus propiedades farmacológicas y estructurales: grupo-I (mGluR1 y mGluR5), grupo-II (mGluR2 y mGluR3) y grupo-III (mGluR4, mGluR6, mGluR7 y mGluR8). Se considera que los ligandos del grupo II, tanto de modulación ortoestérica como alostérica, son 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 decogulante 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-pirrol[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.

**DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION**

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

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 hidrógeno; alquilo  $C_{1-4}$ ; cicloalquilo  $C_{3-7}$ ;  $Het^1$ ; Arilo; -C(O) $R^5$ ; -C(O) $Het^2$ ;  $Het^2$ ; 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

$R^5$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$  y cicloalquilo  $C_{3-7}$ ;

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) $_2NR'R''$ , -S(O) $_2NH[C(O)alquil C_{1-4}]$  y -SO $_2$ -alquilo  $C_{1-4}$ ;

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

$Het^2$  es

25 (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 con 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) $_2NR'R''$ , -S(O) $_2NH[C(O)alquil C_{1-4}]$  y -SO $_2$ -alquilo  $C_{1-4}$ ; o

30 (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 con 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) $_2NR'R''$ , -S(O) $_2NH[C(O)alquil C_{1-4}]$  y -SO $_2$ -alquilo  $C_{1-4}$ ;

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

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

40  $R^4$  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.

45 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 hipersomnico.

55 La invención también se refiere a 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 hipersómnico.

5 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 a fondo con una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I).

10 También se divulga 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 hipersómnico 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.

15 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 hipersómnico.

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

## 25 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

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

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 hidrógeno; alquilo  $C_{1-4}$ ; cicloalquilo  $C_{3-7}$ ;  $Het^1$ ; Arilo; -C(O) $R^5$ ; -C(O) $Het^2$ ;  $Het^2$ ; y alquilo  $C_{1-4}$  sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo  $C_{3-7}$ , Arilo,  $Het^1$  y  $Het^2$ ; en donde

40  $R^5$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$  y cicloalquilo  $C_{3-7}$ ;

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  $C_{1-4}$ , -alquil  $C_{1-4}$ -O-alquilo  $C_{1-4}$  y - $SO_2$ -alquilo  $C_{1-4}$ ;

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

$Het^2$  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 con 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'' y -NR'R''; o

50 (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 con 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'' y -NR'R'';

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

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

60  $R^4$  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 presente 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 o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, alquilo  $C_{1-4}$ , monohalo-alquilo  $C_{1-4}$ , polihalo-alquilo  $C_{1-4}$ , -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;

10  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo  $C_{1-4}$ ; cicloalquilo  $C_{3-7}$ ;  $Het^1$ ; Arilo; -C(O) $R^5$ ; -C(O) $Het^2$ ;  $Het^2$ ; y alquilo  $C_{1-4}$  sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo  $C_{3-7}$ , Arilo,  $Het^1$  y  $Het^2$ ; en donde

15  $R^5$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$  y cicloalquilo  $C_{3-7}$ ;  
Arilo es fenilo opcionalmente sustituido por un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo  $C_{1-4}$ , -O-alquilo  $C_{1-4}$  y -SO<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-4}$ ;

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

$Het^2$  es

20 (a) un sustituyente heterociclilo aromático de 6 miembros que se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente con uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, alquilo  $C_{1-4}$ , -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 y 1*H*-imidazolilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente con un sustituyente alquilo  $C_{1-4}$ ;

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

25  $R^3$  es hidrógeno;

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

30 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 anteriormente y formas estereoisoméricas de los mismos, en donde

35  $R^1$  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  $C_{1-4}$ , polihalo-alquilo  $C_{1-4}$ , -alquil  $C_{1-4}$ -O-alquilo  $C_{1-4}$ , -O-alquilo  $C_{1-4}$  y polihalo-alquil  $C_{1-4}$ oxi;

40  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en Arilo; y  $Het^2$ ; en donde

Arilo es fenilo opcionalmente sustituido por un sustituyente halo;

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

45  $Het^2$  es

(a) un sustituyente heterociclilo aromático de 6 miembros que se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente con uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, alquilo  $C_{1-4}$ , -O-alquilo  $C_{1-4}$  y NR'R"; o

50 (b) un heterociclilo aromático de 5 miembros que se selecciona del grupo que consiste en tiazolilo, 1,2-oxazolilo, 1,3-oxazolilo y 1*H*-imidazolilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente con un sustituyente alquilo  $C_{1-4}$ ;

R' y R" son cada uno hidrógeno; y

55  $R^3$  es hidrógeno;

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

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

60 En una realización adicional, la presente 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  $C_{1-4}$ , polihalo-alquilo  $C_{1-4}$ , -alquil  $C_{1-4}$ -O-

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

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

5 Arilo es fenilo opcionalmente sustituido por un sustituyente halo;

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

10 Het<sup>2</sup> es (a) piridinilo o pirazinilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente con 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> y NR'R"; o (b) un tiazolilo;

R' y R" son cada uno hidrógeno; y

15 >CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> se selecciona de >CH(CH<sub>3</sub>) y >CH(CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>);

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

20 En una realización adicional, la presente 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 sustituido por uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, polihalo-alquilo C<sub>1-4</sub> y -O-alquilo C<sub>1-4</sub>;

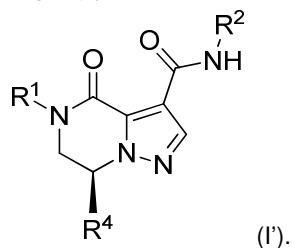
25 R<sup>2</sup> es Het<sup>2</sup>; en donde

Het<sup>2</sup> es piridinilo o pirazinilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente con 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> y NH<sub>2</sub>;

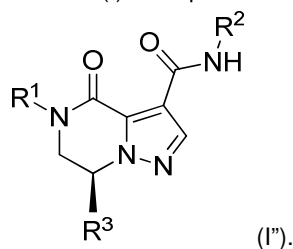
30 >CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> es >CH(CH<sub>3</sub>);

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

35 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



40 En otra realización adicional, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) tal como se definen en la presente en donde R<sup>4</sup> es hidrógeno y R<sup>3</sup> es un sustituyente diferente de hidrógeno, por ejemplo un sustituyente alquilo C<sub>1-4</sub> 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>3</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 Compuestos específicos de acuerdo con la invención incluyen:

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

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

- (7S)-N-(6-amino-3-piridil)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-N-formil-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-7-metil-N-(2-metil-4-piridil)-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-7-metil-N-(2-metilpiridina-4-carbonil)-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-N,7-dimetil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-7-metil-4-oxo-N-tetrahidropiran-4-il-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-7-metil-4-oxo-N-fenil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-N-*terc*-butil-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-N-ciclohexil-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-N-bencil-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-N-[(6-amino-3-piridil)metil]-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-N-(4-fluorofenil)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-N-(ciclopentilmetil)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-7-metil-4-oxo-N-(2-piridil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-7-metil-N-(2-metilpirimidin-5-il)-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-7-metil-N-[(2-metil-4-piridil)metil]-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-N-(ciclopropilmetil)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-5-(3,4-diclorofenil)-N-(6-fluoro-3-piridil)-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-7-metil-N-(3-metilsulfonilfenil)-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-7-metil-N-(4-metilsulfonilfenil)-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7<sup>\*</sup>S)-N-(1-ciclopropiletil)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-5-(3,4-diclorofenil)-7-metil-N-(2-metil-4-piridil)-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-5-(4-clorofenil)-7-metil-N-(2-metil-4-piridil)-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-7-metil-N-(2-metil-4-piridil)-5-[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-5-[3-ciano-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-N-(2-metil-4-piridil)-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-5-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-N-(2-metil-4-piridil)-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-7-metil-N-(2-metil-4-piridil)-4-oxo-5-[5-(trifluorometil)-2-piridil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-5-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-N-(2-metil-4-piridil)-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-N-(ciclobutilmetil)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-7-metil-4-oxo-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-7-metil-4-oxo-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-N-(2-metoxifenil)-5-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-2-piridil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-5-(5-cloro-6-metoxi-2-piridil)-7-metil-4-oxo-N-fenil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-N-(3-metoxifenil)-5-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-2-piridil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-5-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-2-piridil]-7-metil-4-oxo-N-fenil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-N-(4-metoxifenil)-5-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-2-piridil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-7-metil-4-oxo-N-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-7-metil-4-oxo-N-(4-piridil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-N-(5-metoxi-3-piridil)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-7-metil-4-oxo-N-(3-piridil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-7-metil-N-(2-metil-3-piridil)-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-N-(3-fluoro-4-piridil)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-7-metil-N-(5-metil-3-piridil)-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-7-metil-N-(4-metil-3-piridil)-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-5-[3-(metoximetil)-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-N-(2-metil-4-piridil)-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-N-(5-fluoro-3-piridil)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-5-[3-cloro-4-(difluorometil)fenil]-7-metil-N-(2-metil-4-piridil)-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-N-(6-metoxi-2-piridil)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-N-(ciclobutanocarbonil)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;

- (7S)-N-(5-fluoro-2-piridil)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-7-metil-4-oxo-N-pirimidin-2-il-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-N-(5-metoksi-2-piridil)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-5-[3-(metoximetil)-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-N-(2-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- 5 7-(metoximetil)-N-(2-metil-4-piridil)-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-N-(3-fluoro-2-piridil)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-N-(3-metoksi-2-piridil)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-5-(3,4-diclorofenil)-7-metil-4-oxo-N-(2-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- 10 (7S)-7-metil-5-[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-N-(2-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-7-metil-N-(oxetan-3-il)-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-N-ciclobutil-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7R)-7-(metoximetil)-N-(2-metil-4-piridil)-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- 15 (7S)-7-(metoximetil)-N-(2-metil-4-piridil)-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-N-(2-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-N-(2,6-dimetil-4-piridil)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-7-metil-4-oxo-N-pirazin-2-il-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- 20 (7S)-5-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-N-(2-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-N-acetil-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-5-[4-cloro-3-(difluorometoksi)fenil]-7-metil-N-(2-metil-4-piridil)-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-7-metil-N-(2-metil-4-piridil)-4-oxo-5-fenil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- 25 (7S)-7-metil-N-oxazol-2-il-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-5-[3-(fluorometil)-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-N-(3-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-5-[3-(fluorometil)-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-N-(2-metil-4-piridil)-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- 30 (7S)-7-metil-4-oxo-N-tiazol-2-il-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-7-metil-4-oxo-N-pirimidin-4-il-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-7-metil-N-(6-metil-2-piridil)-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-N-(1H-imidazol-2-il)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- 35 (7S)-N-(3-metoksi-4-piridil)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-5-[3-(fluorometil)-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-N-(4-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-N-(3-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-7-metil-N-(3-metil-2-piridil)-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- 40 (7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-5-(3,4-diclorofenil)-N-(5-fluoro-2-piridil)-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-5-(3,4-diclorofenil)-7-metil-4-oxo-N-(3-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-7-metil-N-(4-metil-2-piridil)-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-7-metil-N-(5-metil-3-piridil)-5-[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- 45 (7S)-7-metil-5-[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-N-(3-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-N-pirazin-2-il-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-7-metil-5-[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-N-pirazin-2-il-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-N-(2-metil-4-piridil)-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- 50 (7S)-7-metil-5-[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-N-(5-fluoro-4-metil-3-piridil)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-N-(5-fluoro-4-metil-3-piridil)-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- 55 (7S)-5-(3,4-diclorofenil)-7-metil-4-oxo-N-pirazin-2-il-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-5-(3,4-diclorofenil)-N-(2,6-dimetil-4-piridil)-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-N-(2,6-dimetil-4-piridil)-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- 60 (7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-N-(5-fluoro-2-piridil)-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-N-(4,5-dimetil-3-piridil)-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-N-(5-metoksi-4-metil-3-piridil)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;



- (7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-N-(5-metoxi-4-metil-3-piridil)-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- (7S)-N-(2,6-dimetil-4-piridil)-7-metil-5-[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- 5 (7S)-N-(5-fluoro-2-piridil)-7-metil-5-[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- (7S)-5-(3,4-diclorofenil)-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- (7S)-5-(3,4-diclorofenil)-7-metil-N-(5-metil-3-piridil)-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- 10 (7S)-N-(5-fluoro-3-piridil)-7-metil-5-[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- (7S)-N-(5-metoxi-3-piridil)-7-metil-5-[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- (7S)-5-(4-clorofenil)-7-metil-4-oxo-N-(3-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- (7S)-5-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-N-(3-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- 15 (7S)-N-(5-fluoro-2-piridil)-5-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- (7S)-5-(3,4-diclorofenil)-N-(5-metoxi-3-piridil)-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- (7S)-7-metil-N-(4-metil-3-piridil)-5-[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- 20 (7S)-5-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-N-(4-metil-3-piridil)-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- (7S)-N-(5-fluoro-3-piridil)-5-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- (7S)-5-(3,4-diclorofenil)-N-(5-fluoro-3-piridil)-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- 25 (7S)-N-(5-fluoro-2-piridil)-5-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- (7S)-5-(3,4-diclorofenil)-7-metil-N-(4-metil-3-piridil)-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- (7S)-5-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-N-(5-metil-3-piridil)-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- 30 (7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-N-(3-metilisoxazol-5-il)-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- (7S)-N-(5-metoxi-3-piridil)-5-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- (7S)-5-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-N-pirazin-2-il-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- 35 (7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-N-(5-fluoro-3-piridil)-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- (7S)-5-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-N-pirazin-2-il-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- (7S)-N-(5-fluoro-3-piridil)-5-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- 40 (7S)-5-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- (7S)-N-(5-fluoro-4-metil-3-piridil)-5-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- (7S)-N-(5-fluoro-4-metil-3-piridil)-7-metil-5-[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- 45 (7S)-5-(3,4-diclorofenil)-N-(5-fluoro-4-metil-3-piridil)-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- (7S)-5-(4-clorofenil)-N-(5-fluoro-4-metil-3-piridil)-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- (7S)-5-(4-cloro-3-metil-fenil)-N-(5-fluoro-4-metil-3-piridil)-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- 50 (7S)-N-(2,6-dimetil-4-piridil)-5-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- (7S)-5-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-N-(5-metil-3-piridil)-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- (7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-N-(5-metoxi-3-piridil)-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- 55 (7S)-7-metil-N-(6-metilpirazin-2-il)-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- (7S)-5-(4-clorofenil)-7-metil-N-(4-metil-3-piridil)-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- (7S)-N-(2,6-dimetil-4-piridil)-5-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- 60 (7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-N-(4-metil-3-piridil)-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- (7S)-5-(4-cloro-3-metil-fenil)-7-metil-N-(4-metil-3-piridil)-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- (7S)-5-(4-cloro-3-metil-fenil)-N-(5-fluoro-3-piridil)-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- (7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-N-(5-metil-3-piridil)-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;

- (7S)-5-(4-clorofenil)-N-(5-fluoro-3-piridil)-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-5-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-5-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-N-(4-metil-3-piridil)-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- 5 (7S)-5-(4-clorofenil)-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 7-(metoximetil)-4-oxo-N-pirazin-2-il-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-5-(4-clorofenil)-7-metil-4-oxo-N-pirazin-2-il-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-5-(4-cloro-3-metil-fenil)-7-metil-4-oxo-N-pirazin-2-il-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- 10 (7S)-5-(4-cloro-3-metil-fenil)-N-(2,6-dimetil-4-piridil)-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7R\*)-7-(metoximetil)-4-oxo-N-(3-piridil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S\*)-7-(metoximetil)-4-oxo-N-(3-piridil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7R\*)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-(metoximetil)-4-oxo-N-(3-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- 15 (7S\*)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-(metoximetil)-4-oxo-N-(3-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7R\*)-7-(metoximetil)-4-oxo-N-pirazin-2-il-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S\*)-7-(metoximetil)-4-oxo-N-pirazin-2-il-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 4-oxo-N-(3-piridil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- 20 (7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil]-7-metil-4-oxo-N-(3-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-N-[2-(fluorometil)-4-piridil]-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- (7S)-N-[2-(hidroximetil)-4-piridil]-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- 25 (7S)-N-[2-(metoximetil)-4-piridil]-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- (7S)-N-[5-(hidroximetil)-3-piridil]-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- (7S)-N-[4-(hidroximetil)-3-piridil]-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- 30 (7S)-5-(3,4-diclorofenil)-N-(6-fluoropirazin-2-il)-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 (7S)-N-(6-fluoropirazin-2-il)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-(metoximetil)-4-oxo-N-(3-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 7-(metoximetil)-4-oxo-N-(3-piridil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;
- 35 (7S)-5-(4-cloro-3-metil-fenil)-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;  
 fluoruro de 4-[[7-(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonil]amino]bencenosulfonilo;

y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

- 40 Compuestos particulares de acuerdo con la invención incluyen:

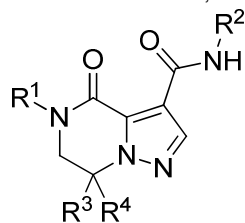
sal clorhidrato de (7S)-N-(5-fluoro-3-piridil)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;

- 45 sal clorhidrato de (7S)-N-(3-fluoro-2-piridil)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida;

sal clorhidrato de (7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-N-(4-metil-3-piridil)-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida.

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

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



- 55 y formas estereoisoméricas de los mismos, 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;

5 R<sup>2</sup> es fenilo sustituido por -S(O)<sub>2</sub>F;

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

10 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.

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 mediante 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.

#### 20 Definiciones

La notación "-alquilo C<sub>1-4</sub>-OH", tal como se utiliza en la presente sola o como parte de otro grupo, se refiere a alquilo C<sub>1-4</sub>, tal como se definió anteriormente, sustituido por un grupo OH en cualquier átomo de carbono disponible.

25 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.

30 La notación "monohalo-alquilo C<sub>1-4</sub>, polihalo-alquilo C<sub>1-4</sub>", tal como se utiliza en la presente sola, o como parte de otro grupo, se refiere a un alquilo C<sub>1-4</sub>, tal como se definió anteriormente, sustituido por 1, 2, 3 o cuando sea posible por más átomos de halo, tal como se definió anteriormente.

35 La notación "cicloalquilo C<sub>3-7</sub>", 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<sub>3-7</sub> particular es ciclopropilo.

40 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-cloroperoxibenzoico (o ácido 3-cloroperbenzoico),

45 ácidos peroxoalcanoicos, por ejemplo ácido peroxoacético, alquilhidroperóxidos, por ejemplo hidroperóxido de *tert*-butilo. Disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcanoles inferiores, por ejemplo, etanol y similares, hidrocarburos, por ejemplo, tolueno, cetonas, por ejemplo, 2-butanona, hidrocarburos halogenados, por ejemplo, diclorometano y mezclas de dichos disolventes.

50 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

55 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.

60 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.

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.

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.

5 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.

10 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.

15 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.

20 Las expresiones "estereoisómeros", "formas estereoisoméricas" o "formas estereoquímicamente isoméricas" anteriormente o en lo sucesivo en la presente se utilizan indistintamente.

25 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.

30 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.

35 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.

40 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.

45 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.

50 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.

60 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.

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.

5 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, hidroxiaacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, 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.

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, 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.

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.

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

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.

45 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 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.

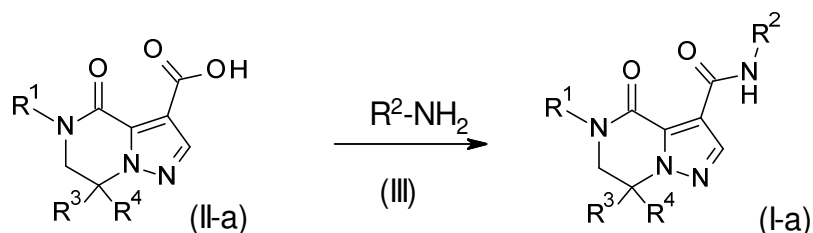
55 La configuración absoluta de los compuestos de la invención indicados en la presente se determinó mediante análisis de la mezcla racémica mediante cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) seguido por comparación de SFC de los enantiómeros separados que se obtuvieron mediante síntesis asimétrica,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

### A. Preparación de los compuestos finales

#### Procedimiento experimental 1

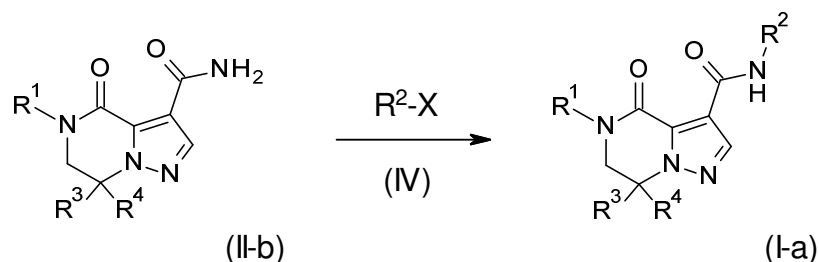
Los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I-a) pueden prepararse mediante una reacción de acoplamiento de un compuesto de Fórmula (II-a) con un compuesto de Fórmula (III), de acuerdo con condiciones conocidas por el experto en la técnica. Dichas condiciones por ejemplo incluyen un agente de acoplamiento adecuado tal como O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N,N*-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HBTU), *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDCI) o hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) en presencia de una base adecuada tal como *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA), trietilamina (Et<sub>3</sub>N) o 4-(dimetilamino)piridina (DMAP) 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 la temperatura ambiente (TA), durante un período de tiempo para asegurar que la reacción se complete. Un compuesto de Fórmula (III) 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



De forma alternativa, los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I-a) pueden prepararse mediante una reacción de acoplamiento de Goldberg de un compuesto de Fórmula (II-b) con un haluro de arilo/heteroarilo apropiado de Fórmula (IV) en donde X es un halo, de acuerdo con condiciones conocidas por el experto en la técnica. Dichas condiciones por ejemplo incluyen el uso de un sistema de catalizador de paladio adecuado tal como tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>), en presencia de un ligando tal como 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos), en presencia de una base adecuada tal como fosfato de potasio (K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano (THF), 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. Un compuesto de Fórmula (IV) puede obtenerse comercialmente o puede hacerse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica. En el Esquema de reacción 2, todas las variables se definen como en la Fórmula (I).

#### Esquema de reacción 2



De forma alternativa, los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I-a) pueden prepararse mediante una reacción de acoplamiento de Goldberg de un compuesto de Fórmula (II-b) con un haluro de arilo/heteroarilo apropiado de Fórmula (IV) en donde X es un halo, 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 fosfato de potasio (K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>), con o sin una base orgánica tal como trietilamina (TEA), 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. Un compuesto de Fórmula (IV) puede obtenerse comercialmente o puede hacerse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica. En el Esquema de reacción 2, todas las variables se definen como en la Fórmula (I).

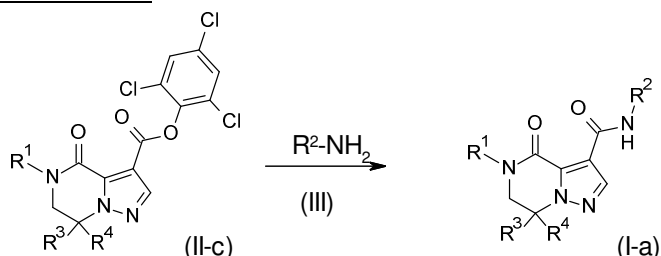
#### Procedimiento experimental 3

De forma alternativa, los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I-a) pueden prepararse mediante una reacción entre un éster activado de Fórmula (II-c) con un compuesto de Fórmula (III) de acuerdo con condiciones conocidas por el experto en la técnica. Dichas condiciones por ejemplo incluyen el uso de una base adecuada tal como Et<sub>3</sub>N y un agente activante adecuado tal como DMAP en un disolvente adecuado tal como THF 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. Un compuesto de Fórmula (III) 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).

5

#### Esquema de reacción 3

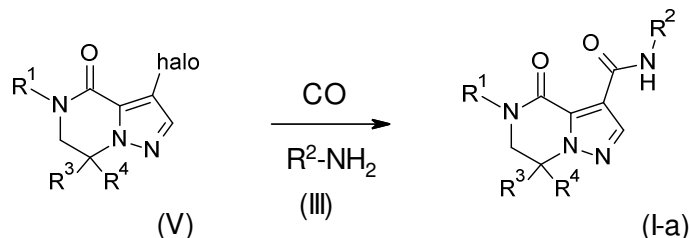


#### Procedimiento experimental 4

De forma alternativa, los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I-a) pueden prepararse mediante una reacción de carbonilación de un solo paso de un compuesto de Fórmula (V) en combinación con una reacción de acoplamiento tipo péptido con un compuesto apropiado de Fórmula (III), de acuerdo con condiciones conocidas por el experto en la técnica. Dichas condiciones por ejemplo incluyen el uso de monóxido de carbono y un sistema de catalizador de paladio adecuado tal como acetato de paladio(II), en presencia de un ligando tal como 1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno (dppf), en presencia de una base adecuada tal como Et<sub>3</sub>N 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 100°C, en particular 90°C, durante un período de tiempo para asegurar que la reacción se complete. Un compuesto de Fórmula (III) puede obtenerse comercialmente o puede hacerse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica. En el Esquema de reacción 4, todas las variables se definen como en la Fórmula (I).

20

#### Esquema de reacción 4

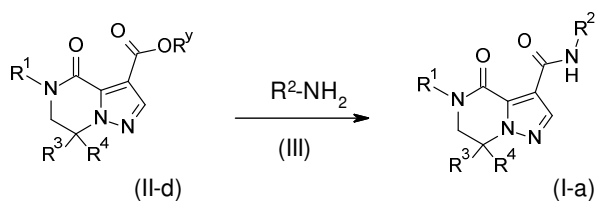


#### Procedimiento experimental 5

De forma alternativa, los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I-a) pueden prepararse mediante una reacción entre un éster de Fórmula (II-d) en donde R<sup>y</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> con un compuesto de Fórmula (III) de acuerdo con condiciones conocidas por el experto en la técnica. Dichas condiciones por ejemplo incluyen el uso de un ácido de Lewis adecuado tal como trimetilaluminio (AlMe<sub>3</sub>) o un reactivo de Grignard, tal como por ejemplo solución de complejo de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio o bromuro de etilmagnesio o una base adecuada tal como bis(trimetilsilil)amida de litio, en un disolvente adecuado tal como THF en condiciones de reacción adecuadas tal como a una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre 0°C y 30°C, durante un período de tiempo para asegurar que la reacción se complete.

Un compuesto de Fórmula (III) puede obtenerse comercialmente o puede hacerse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica. En el Esquema de reacción 5, todas las variables se definen como en la Fórmula (I).

#### Esquema de reacción 5

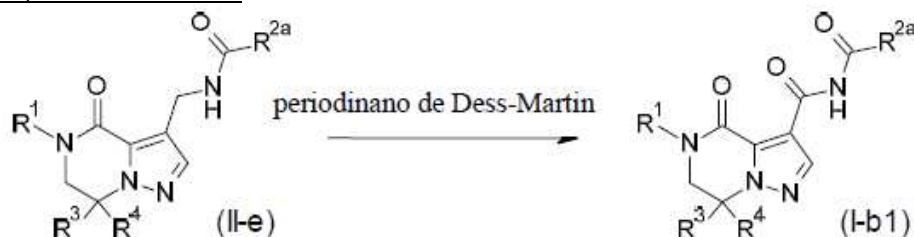


40

#### Procedimiento experimental 6

De forma alternativa, los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I), en donde  $R^2$  es  $-C(O)R^5$  o  $Het^2$  y en donde  $R^5$  es tal como se define anteriormente en la presente excepto hidrógeno (en la presente denominado sustituyente  $R^{2a}$ ), en la presente denominados compuestos de Fórmula (I-b1) pueden prepararse mediante una oxidación de un paso de un compuesto de Fórmula (II-e) de acuerdo con condiciones conocidas por el experto en la técnica. Dichas condiciones por ejemplo incluyen el uso de un reactivo de oxidación adecuado tal como por ejemplo periodinano de Dess-Martin®, en una mezcla adecuada de disolvente tal como fluorobenceno y dimetilsulfóxido (DMSO) y en condiciones de reacción adecuadas tal como a una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre 80°C y 100°C, en particular 85°C, durante un período de tiempo para asegurar que la reacción se complete. En el Esquema de reacción 6, todas las variables se definen como en la Fórmula (I).

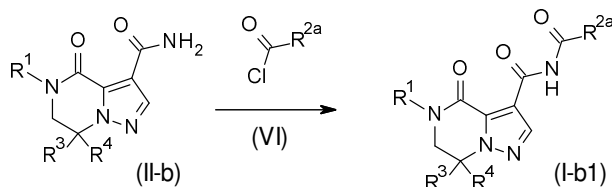
#### Esquema de reacción 6



#### Procedimiento experimental 7

De forma alternativa, los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I-b1) (tal como se define en el procedimiento experimental 6) pueden prepararse mediante acilación de un compuesto de Fórmula (II-b) con un cloruro ácido apropiado de Fórmula (VI) de acuerdo con condiciones conocidas por el experto en la técnica. Dichas condiciones por ejemplo incluyen el uso de una base adecuada tal como por ejemplo piridina, en condiciones de reacción adecuadas tal como a una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre 40°C y 60°C, en particular 50°C, durante un período de tiempo para asegurar que la reacción se complete. Un compuesto de Fórmula (VI) puede obtenerse comercialmente o puede hacerse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica. En el Esquema de reacción 7, todas las variables se definen como en la Fórmula (I).

#### Esquema de reacción 7



#### Procedimiento experimental 8

De forma alternativa, los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I) en donde  $R^2$  es  $-C(O)R^5$  y en donde  $R^5$  es hidrógeno en la presente denominados compuestos de Fórmula (I-b2) pueden prepararse mediante formilación de un compuesto de Fórmula (II-b) con *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (DMFDMA) de acuerdo con condiciones conocidas por el experto en la técnica. En el Esquema de reacción 8, todas las variables se definen como en la Fórmula (I).

#### Esquema de reacción 8



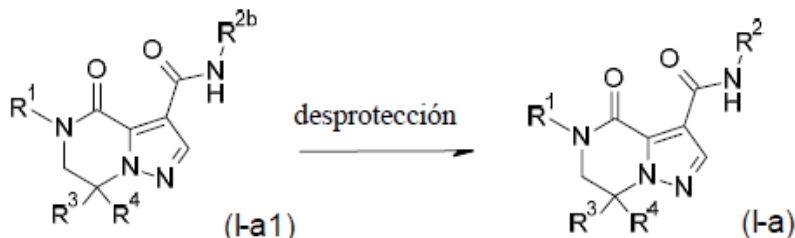
#### Procedimiento experimental 9

De forma alternativa, los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I-a) pueden prepararse mediante una reacción de desprotección de un compuesto de Fórmula (I-a1) de acuerdo con condiciones conocidas por el experto en la técnica. Un compuesto de Fórmula (I-a1) puede obtenerse mediante la eliminación del grupo protector tal como



por ejemplo un grupo protector dimetilpirrol en el compuesto de Fórmula (I-a1), en presencia de un medio básico, tal como hidroxilamina clorhidrato y Et<sub>3</sub>N en un disolvente inerte tal como una mezcla de etanol/agua, 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. En el Esquema de reacción 9, todas las variables se definen como en la Fórmula (I) y R<sup>2b</sup> incluye los residuos indicados en el alcance como R<sup>2</sup> así como sus formas protegidas.

#### Esquema de reacción 9



10

#### B. Preparación de compuestos intermedarios

##### Procedimiento experimental 10

15

Los compuestos intermedarios de acuerdo con la Fórmula (II-a) pueden prepararse siguiendo procedimientos conocidos en la técnica tal como por ejemplo una reacción de inserción de monóxido de carbono catalizada por un metal de transición de un compuesto intermedario de Fórmula (V) de acuerdo con condiciones conocidas por el experto en la técnica. Dichas condiciones por ejemplo incluyen el uso de monóxido de carbono y un sistema de catalizador de paladio adecuado tal como acetato de paladio(II), en presencia de un ligando tal como dppf, en presencia de una base adecuada tal como Et<sub>3</sub>N en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano y 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. De forma alternativa, un éster de Fórmula (II-d) puede saponificarse para proporcionar el compuesto intermedario de Fórmula (II-a). La reacción puede llevarse a cabo por ejemplo mediante la adición de un hidróxido, tal como hidróxido de sodio (NaOH), a una solución de éster de Fórmula (II-d) en un disolvente polar adecuado tal como metanol (MeOH). El calentamiento de la mezcla de reacción puede mejorar el resultado de la reacción. De forma alternativa un nitrilo de Fórmula (II-f) puede hidrolizarse para proporcionar un compuesto intermedario de Fórmula (II-a). La reacción puede llevarse a cabo por ejemplo mediante calentamiento de una solución de nitrilo de Fórmula (II-f) en un disolvente adecuado tal como una solución acuosa de ácido clorhídrico. El calentamiento de la mezcla de reacción puede mejorar el resultado de la reacción.

30

Los compuestos intermedarios de acuerdo con la Fórmula (II-d) en donde R<sup>y</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> pueden prepararse siguiendo procedimientos conocidos en la técnica tal como por ejemplo una reacción de inserción de monóxido de carbono catalizada por un metal de transición de un compuesto intermedario de Fórmula (V) de acuerdo con condiciones conocidas por el experto en la técnica. Dichas condiciones por ejemplo incluyen el uso de monóxido de carbono y un sistema de catalizador de paladio adecuado tal como acetato de paladio(II), en presencia de un ligando tal como dppf, en presencia de una base adecuada tal como Et<sub>3</sub>N en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano y etanol (EtOH), en condiciones de reacción adecuadas, tal como a una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre 80°C y 100°C, en particular 95°C, durante un período de tiempo para asegurar que la reacción se complete.

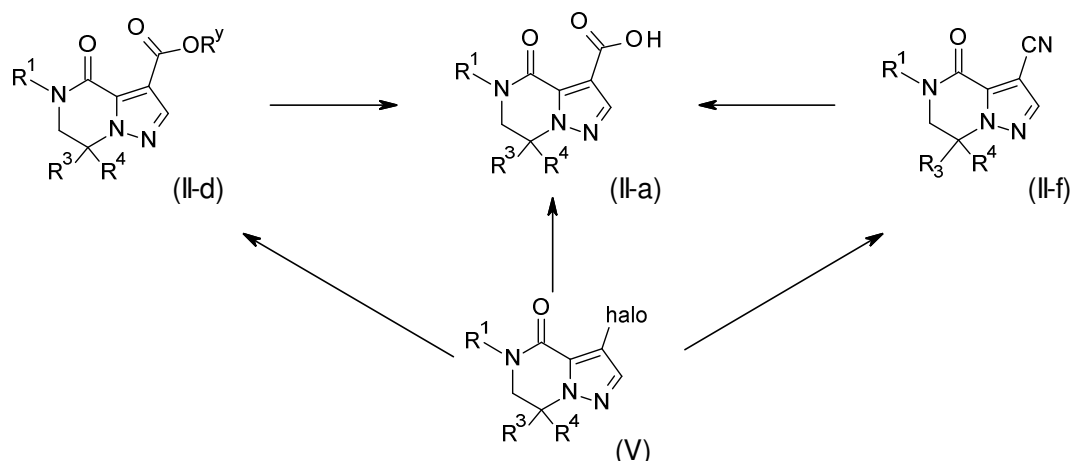
Los compuestos intermedarios de acuerdo con la Fórmula (II-f) pueden prepararse siguiendo procedimientos conocidos en la técnica tal como por ejemplo una reacción catalizada por paladio con cianuro de zinc de un intermedario de Fórmula (V). Dichas condiciones por ejemplo incluyen una reacción tipo Negishi de un compuesto intermedario de Fórmula (V) con un sistema de catalizador de paladio adecuado tal como 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno dicloropaladio(II), en un disolvente adecuado tal como DMF, en condiciones de reacción adecuadas, tal como a una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre 130°C y 170°C, en particular 150°C, durante un período de tiempo para asegurar que la reacción se complete. Agitar e irradiar microondas puede mejorar la tasa de la reacción.

45

En el Esquema de reacción 10, halo se define como Cl, Br o I, R<sup>y</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> y todas las otras variables son como se definen en la Fórmula (I).

#### Esquema de reacción 10

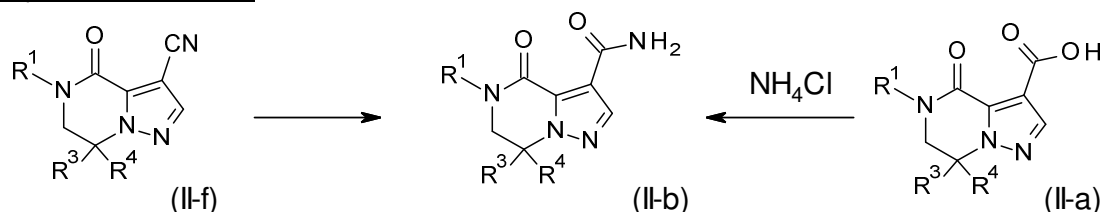
50



### Procedimiento experimental 11

- 5 Los compuestos intermediarios de acuerdo con la Fórmula (II-b) pueden prepararse siguiendo procedimientos conocidos en la técnica tal como por ejemplo mediante una hidrólisis ácida de un compuesto intermediario de Fórmula (II-f). La reacción puede llevarse a cabo por ejemplo mediante calentamiento de una solución de nitrilo de Fórmula (II-f) en un disolvente adecuado tal como una solución de ácido sulfúrico concentrado. De forma alternativa
- 10 un intermediario de Fórmula (II-b) puede prepararse mediante una reacción de acoplamiento de un compuesto de Fórmula (II-a) con cloruro de amonio ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ ), de acuerdo con condiciones conocidas por el experto en la técnica. Dichas condiciones por ejemplo incluyen un agente de acoplamiento adecuado tal como HBTU, en presencia de una base adecuada tal como DIPEA, en un disolvente adecuado tal como DMF, en condiciones de reacción adecuadas, tal como a una temperatura conveniente, típicamente la temperatura ambiente (TA), durante un período de tiempo para asegurar que la reacción se complete. En el Esquema de reacción 11, todas las variables se definen como en
- 15 la Fórmula (I).

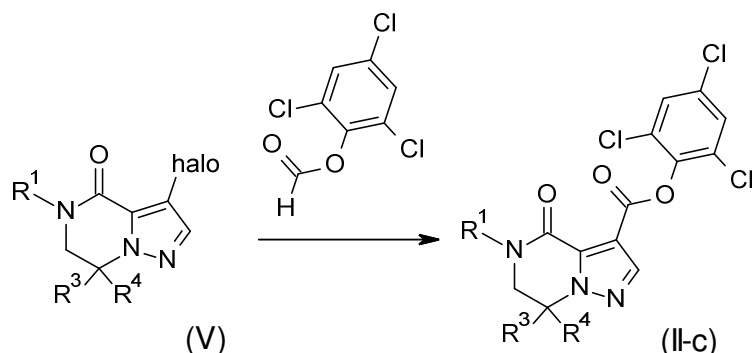
### Esquema de reacción 11



### 20 Procedimiento experimental 12

- Los compuestos intermediarios de acuerdo con la Fórmula (II-c) pueden prepararse siguiendo procedimientos conocidos en la técnica tal como por ejemplo mediante una reacción de carbonilación catalizada por paladio de un compuesto intermediario de Fórmula (V) utilizando un monóxido de carbono sustituido tal como un derivado del tipo
- 25 fenilformiato. Dichas condiciones por ejemplo incluyen el uso de por ejemplo (2,4,6-triclorofenil)formiato y un sistema de catalizador de paladio adecuado tal como acetato de paladio(II), en presencia de un ligando tal como 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos), en presencia de una base adecuada tal como  $\text{Et}_3\text{N}$  en un disolvente adecuado tal como tolueno, en condiciones de reacción adecuadas, tal como a una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre  $60^\circ\text{C}$  y  $80^\circ\text{C}$ , en particular  $70^\circ\text{C}$ , durante un período de tiempo para asegurar que la
- 30 reacción se complete. Un derivado del tipo fenilformiato puede sintetizarse de acuerdo con los procedimientos descritos en la bibliografía. En el Esquema de reacción 12, halo se define como Br o I y todas las otras variables son como se definen en la Fórmula (I).

### Esquema de reacción 12



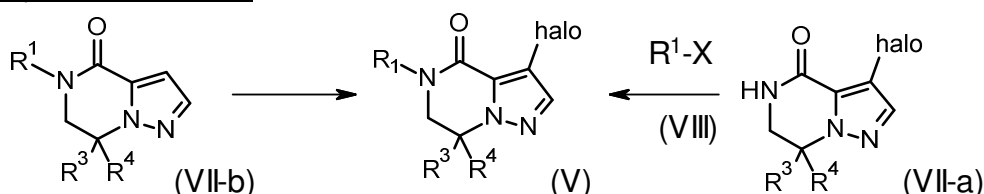
#### Procedimiento experimental 13

5 Los compuestos intermedios de acuerdo con la Fórmula (V) pueden prepararse mediante una reacción de acoplamiento de Goldberg de un compuesto de Fórmula (VII-a) con un haluro de arilo/heteroarilo apropiado de Fórmula (VIII) 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 la utilización 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 ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) o carbonato de potasio ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ), 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  $100^\circ\text{C}$  y  $140^\circ\text{C}$ , en particular  $110^\circ\text{C}$ , durante un período de tiempo para asegurar que la reacción se complete. Un compuesto de Fórmula (VIII) puede obtenerse comercialmente o puede hacerse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica.

15 De forma alternativa un compuesto intermedio de acuerdo con la Fórmula (V) puede prepararse mediante una reacción de halogenación de un intermedio de Fórmula (VII-b) 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  $70^\circ\text{C}$ , durante un período de tiempo para asegurar que la reacción se complete.

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

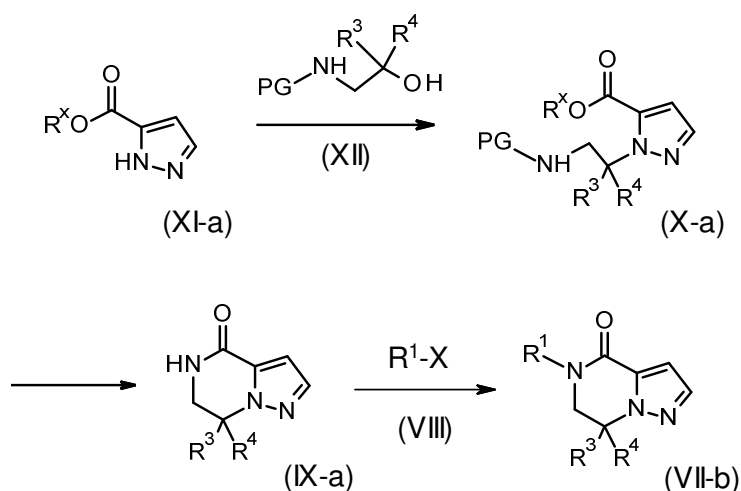
30 Los compuestos intermedios de acuerdo con la Fórmula (VII-b) pueden prepararse mediante una reacción de acoplamiento de Goldberg de un compuesto de Fórmula (IX-a) con un haluro de arilo/heteroarilo apropiado de Fórmula (VIII) en donde X es halo, en particular bromo o yodo, de acuerdo con condiciones conocidas por el experto en la técnica. Dichas condiciones incluyen por ejemplo la utilización 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  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  o  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 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  $100^\circ\text{C}$  y  $140^\circ\text{C}$ , en particular  $110^\circ\text{C}$ , durante un período de tiempo para asegurar que la reacción se complete. Un compuesto de Fórmula (VIII) puede obtenerse comercialmente o puede hacerse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica.

40 El compuesto intermedio de acuerdo con la Fórmula (IX-a) puede prepararse mediante la eliminación del grupo protector, por ejemplo un grupo Boc (*tert*-butoxicarbonil), en un intermedio 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  $15$  a  $80^\circ\text{C}$ , típicamente  $80^\circ\text{C}$  o de  $15$ - $30^\circ\text{C}$  dependiendo del sistema disolvente, durante un período de tiempo para asegurar que la reacción se complete con posterior tratamiento con una base tal como  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  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, durante un período de tiempo para asegurar que la reacción se complete.

- 5 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 Boc, puede prepararse mediante una reacción de tipo Mitsunobu entre un compuesto intermediario de Fórmula (XI-a) y un alcohol apropiado de Fórmula (XII), 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
- 10 reacción adecuadas, tal como a una temperatura conveniente, típicamente en el rango 0°C y TA, por ejemplo 20°C, durante un período de tiempo para asegurar que la reacción se complete. Los compuestos intermediarios de Fórmula (XII) y de Fórmula (IX-a) pueden obtenerse comercialmente o sintetizarse de acuerdo con los procedimientos descritos en la bibliografía.
- 15 En el Esquema de reacción 14, 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 14



20

#### Procedimiento experimental 15

- Los compuestos intermediarios de acuerdo con la Fórmula (VII-a) en donde halo es bromo o yodo 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 acetronitrilo 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 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,
- 25 típicamente en el rango entre 0°C y 40°C, en particular de 15 a 30°C, durante un período de tiempo para asegurar que la reacción se complete.

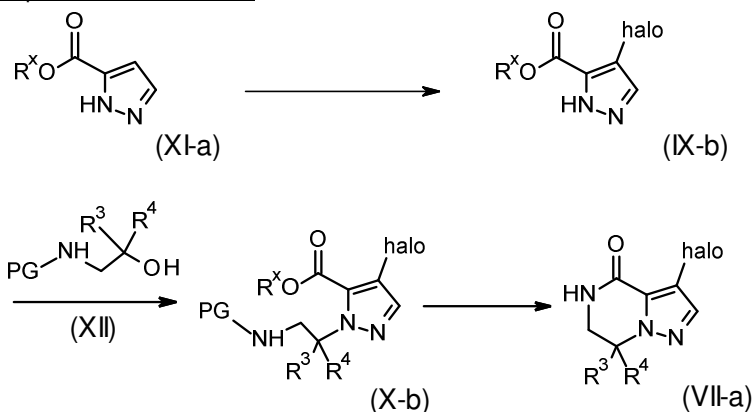
- El compuesto intermediario de Fórmula (X-b) en donde halo se define como Br o I, R<sup>x</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> y PG es un grupo protector, por ejemplo Boc, puede prepararse mediante una reacción de tipo Mitsunobu entre un compuesto intermediario de Fórmula (XI-b) y un alcohol apropiado de Fórmula (XII), 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 0°C y TA, por ejemplo 20°C, durante un período de tiempo para asegurar que la reacción se complete. Un compuesto intermediario de Fórmula (XII) puede obtenerse comercialmente o sintetizarse de acuerdo con los procedimientos descritos en la bibliografía.
- 35
- 40

- El compuesto intermediario de Fórmula (IX-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 (XI-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 (IX-b), en donde R<sup>x</sup> es metilo y halo es bromo, puede obtenerse
- 45

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 (XI-a) puede obtenerse comercialmente o sintetizarse de acuerdo con los procedimientos descritos en la bibliografía.

5 En el Esquema de reacción 15, halo es, en particular 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).

Esquema de reacción 15



10

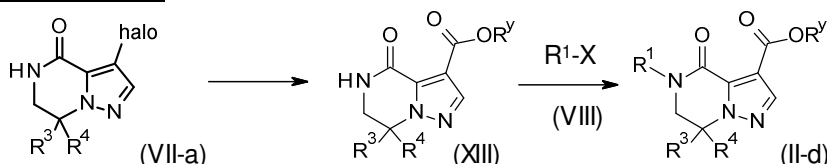
Procedimiento experimental 16

15 Los compuestos intermediarios de acuerdo con la Fórmula (II-d) pueden prepararse mediante una reacción de acoplamiento de Goldberg de un compuesto de Fórmula (XIII) con un haluro de arilo/heteroarilo apropiado de Fórmula (VIII) 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 la utilización 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 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 (VIII) puede obtenerse comercialmente o puede hacerse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica.

25 Los compuestos intermediarios de acuerdo con la Fórmula (XIII) pueden prepararse siguiendo procedimientos conocidos en la técnica tal como por ejemplo una reacción de inserción de monóxido de carbono catalizada por un metal de transición de un compuesto intermediario de Fórmula (VII-a) de acuerdo con condiciones conocidas por el experto en la técnica. Dichas condiciones por ejemplo incluyen el uso de monóxido de carbono y un sistema de catalizador de paladio adecuado tal como acetato de paladio(II), en presencia de un ligando tal como dppf, en presencia de una base adecuada tal como Et<sub>3</sub>N en un disolvente adecuado tal como una mezcla de 1,4-dioxano y MeOH o EtOH, 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.

35 En el Esquema de reacción 16, R<sup>y</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> y todas las otras variables son como se definen en la Fórmula (I).

Esquema de reacción 16



40 Procedimiento experimental 17

Los compuestos intermediarios de acuerdo con la Fórmula (II-d) en donde R<sup>y</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> pueden prepararse mediante una reacción del compuesto de Fórmula (II-b) con *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (DMFDMA) de acuerdo con condiciones conocidas por el experto en la técnica. En el Esquema de reacción 17, todas las variables



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.

5 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.

10 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.

15 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.

20 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.

25 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.

30 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 hipersómnico.

35 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.

40 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.

45 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.

5 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.

10 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.

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

20 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.

25 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.

30 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.

35 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; 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 especifique 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.

60 Por lo tanto, la invención también se refiere a los compuestos para su uso en 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.

5 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.

10 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.

15 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.

20 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.

25 En vista de la utilidad de los compuestos de Fórmula (I), se proporciona 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.

30 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.

35 Por lo tanto, la invención también se refiere a los compuestos para su uso en 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.

40 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.

45 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 µM, y más comúnmente de 5 nM a 50 µM. 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, más preferiblemente de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 2.5 mg/kg peso corporal, incluso 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 antidepressivos. Combinaciones particulares incluyen los compuestos de la invención en combinación con antipsicóticos, o los compuestos de la invención en combinación con memantina y/o antagonistas de NR2B.

#### COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

La presente invención también proporciona composiciones para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades en las que la modulación del receptor mGlu2R2 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), 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-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.

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.

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, 5 píldoras, paquetes de polvo, obleas, supositorios, soluciones o suspensiones inyectables y similares, cucharaditas, cucharadas y múltiplos segregados de los mismos.

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 10 ventajosas.

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-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina o sulfobutil- $\beta$ -ciclodextrina. Asimismo, codisolventes, tales 15 como alcoholes, pueden mejorar la solubilidad y/o estabilidad de los compuestos de acuerdo con la invención en composiciones farmacéuticas.

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 20 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.

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 25 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 35 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 40 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 45 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 50 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. 55

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 60

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 antidepressivos. 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 antidepressivos, 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, "BEH" significa híbrido de etilsiloxano/sílice con puente; "Boc" o "BOC" significa *terc*-butilxycarbonilo; "Cl" significa ionización química; "CSH" significa híbrido de superficie cargada; "DAD" significa detector de arreglo de diodos; "THF" significa tetrahidrofurano; "Et<sub>3</sub>N" significa trietilamina; "DIPE" significa diisopropiléter; "DMAP" significa 4-(dimetilamino)piridina, "DMF" significa *N,N*-dimetilformamida; "dppf" significa 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, "Et<sub>2</sub>O" significa dietiléter; "EtOAc" significa acetato de etilo; "EDCI.HCl" significa clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida, "DCM" significa diclorometano; "DMSO" significa dimetilsulfóxido; "DIPEA" significa diisopropiletilamina, "L" significa litro; "LRMS" significa espectrometría/espectros de masas de baja resolución; "HATU" significa hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio; "HBTU" significa hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N,N*-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; "MSD" significa detector selectivo de masa; "PyBOP®" significa hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidino-fosfonio y es una marca registrada de Merck KGaA, "Xantphos" significa 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, "Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>" significa tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), "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; "QTOF" significa cuadrupolo-tiempo de vuelo; "sat." significa saturado; "SFC" significa cromatografía de fluidos supercríticos; "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.).

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.

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.

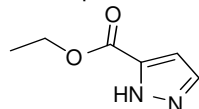
La configuración estereoquímica para los compuestos se ha designado “*R*” o “*S*”; para algunos compuestos, la configuración estereoquímica se ha designado “\*\**R*” o “\*\**S*” cuando la estereoquímica absoluta no es determinada, aunque el compuesto en sí mismo se ha aislado como un estereoisómero solo y es enantioméricamente puro.

5

### Síntesis de compuestos intermedios

#### **Intermediario 1 (I-1)**

Etil 1H-pirazol-5-carboxilato (**I-1**)



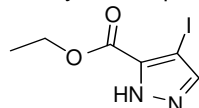
10

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.

15

#### **Intermediario 2 (I-2)**

Etil 4-yodo-1H-pirazol-5-carboxilato (**I-2**)



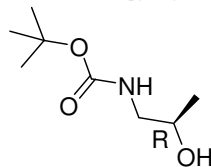
20

El intermediario **I-1** (100 g, 0.68 mol), *N*-yodosuccinimida (213.5 g, 0.95 mol) se disolvió 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%).

25

#### **Intermediario 3 (I-3)**

*tert*-butil *N*-[(2*R*)-2-hidroxi-propil]carbamato (**I-3**)



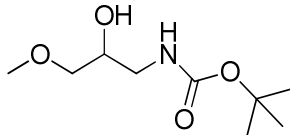
30

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 compuesto intermediario **I-3** como un aceite incoloro (47 g, cuant.). El producto se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

35

#### **Intermediario 4 (I-4)**

*tert*-butil *N*-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)carbamato (**I-4**)

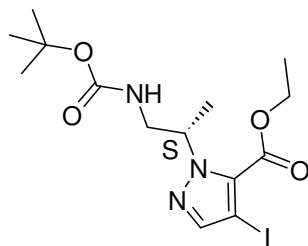


40

El intermediario **I-4** se sintetizó siguiendo un abordaje similar al descrito para **I-3**. Comenzando a partir de 1-amino-3-metoxi-2-propanol (2.3 g, 21.9 mmol) y agregando un paso de purificación (cromatografía instantánea en columna (sílice; MeOH en DCM 0/100 a 5/95)), se obtuvo **I-4** (3.1 g, 69%).

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

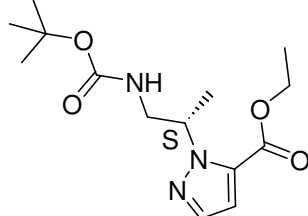
Etil 2-[(1*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-1-metil-etil]-4-yodo-pirazol-3-carboxilato (**I-5**)



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-5** como un aceite incoloro (4.9 g, 91% de pureza, 93%).

10 **Intermediario 6 (I-6)**

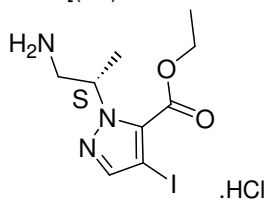
Etil 2-[(1*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-1-metil-etil]pirazol-3-carboxilato (**I-6**)



El compuesto intermediario **I-6** se sintetizó siguiendo un abordaje similar al descrito para el intermediario **I-5**. 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-6** como un aceite amarillo (123 g, cuant) que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

20 **Intermediario 7 (I-7)**

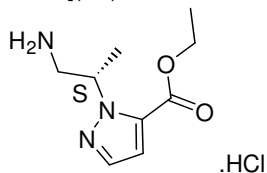
Etil 2-[(1*S*)-2-amino-1-metil-etil]-4-yodo-pirazol-3-carboxilato. Sal clorhidrato (**I-7**)



Una solución 4M de HCl en 1,4-dioxano (10 mL, 40 mmol) se agregó a una solución del intermediario **I-5** (4.2 g, 9.63 mmol) en acetonitrilo (20 mL). La mezcla se agitó a 80°C durante 2h. El disolvente se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto intermediario **I-7** (3.5 g, 97%).

25 **Intermediario 8 (I-8)**

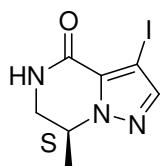
Etil 2-[(1*S*)-2-amino-1-metil-etil]pirazol-3-carboxilato. Sal clorhidrato (**I-8**)



El compuesto intermediario **I-8** se sintetizó siguiendo un abordaje similar al descrito para el intermediario **I-7**. Comenzando a partir del intermediario **I-6** (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-8** como un sólido blanco (32.5 g, 82% de pureza, 75%) que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

35 **Intermediario 9 (I-9)**

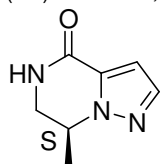
(7*S*)-3-Yodo-7-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**I-9**)



5 El intermediario **I-7** 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-9** (92 g, 90%).

#### Intermediario 10 (I-10)

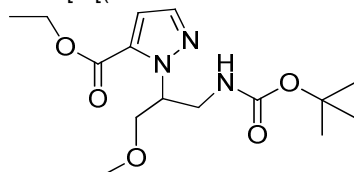
(7*S*)-7-Metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**I-10**)



10 El compuesto intermediario **I-10** se sintetizó siguiendo un abordaje similar al descrito para el intermediario **I-9**. Comenzando a partir del intermediario **I-8** (32.5 g, 139.1 mmol), se obtuvo el compuesto intermediario **I-10** como un sólido (14.8 g, 70%).

#### Intermediario 11 (I-11)

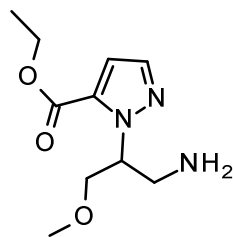
15 Etil 2-[1-[(*tert*-butoxicarbonilamino)metil]-2-metoxi-etil]pirazol-3-carboxilato (**I-11**)



20 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-4** (3.12 g, 15.21 mmol) y trifetilfosfina (8.31 g, 31.68 mmol) en THF (80 mL) en nitrógeno a 0°C. La mezcla se agitó a TA durante 1h. 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)

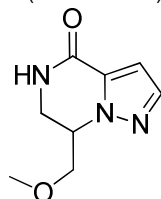
25 Etil 2-[1-(aminometil)-2-metoxi-etil]pirazol-3-carboxilato (**I-12**)



30 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 1h. La mezcla se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto intermediario **I-12** (2.77 g) que se utilizó sin purificación adicional.

#### Intermediario 13 (I-13)

7-(Metoximetil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**I-13**)

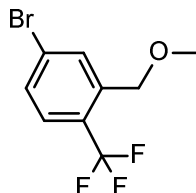


Se agregó NaHCO<sub>3</sub> (solución saturada acuosa, 40 mL) a una solución del intermediario **I-12** (2.77 g, 12.189 mmol)

en MeOH (14.205 mL). La mezcla se agitó a TA durante 16h. 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 sin purificación adicional.

5 **Intermediario 14 (I-14)**

4-Bromo-2-(metoximetil)-1-(trifluorometil)benceno (**I-14**)

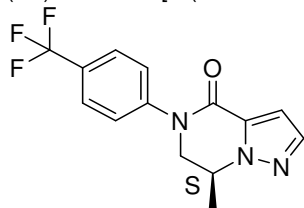


10 Se agregó NaH (60% dispersión en aceites minerales, 368 mg, 9.20 mmol) a una solución de 5-bromo-2-(trifluorometil)-bencenometanol (1.96 g, 7.666 mmol) en THF (30.6 mL) a 0°C y la mezcla se agitó durante 10 min a 0°C. Luego se agregó yoduro de metilo (573 µL, 9.2 2799mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 1h. Luego, se agregó más yoduro de metilo (95 µL, 1.5 mmol) y la mezcla se agitó durante 2h. La mezcla se aplacó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto intermediario **I-14** (2.06 g) que se utilizó sin purificación adicional.

15

**Intermediario 15 (I-15)**

(7*S*)-7-Metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**I-15**)

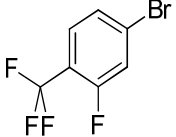
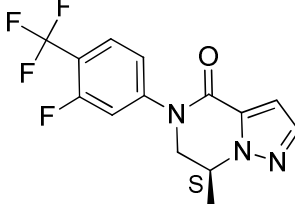
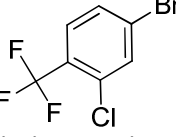
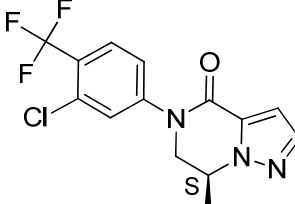
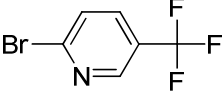
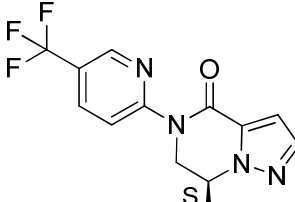
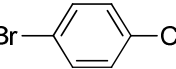
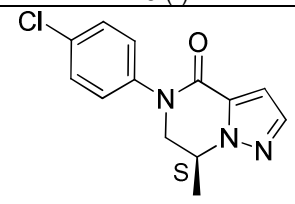
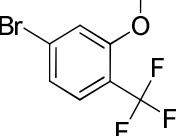
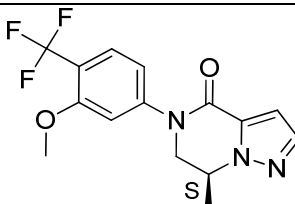
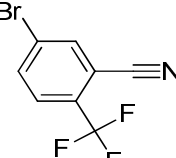
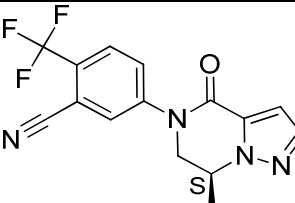
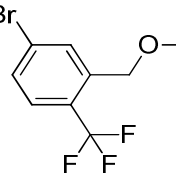
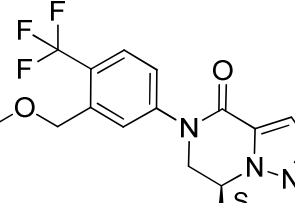


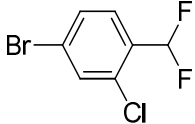
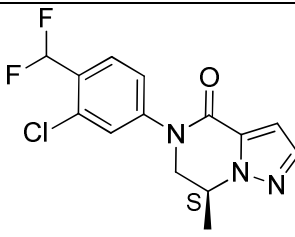
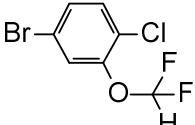
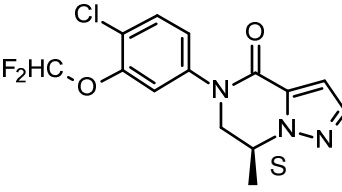
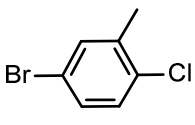
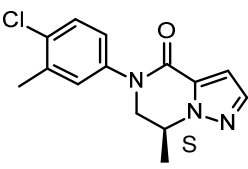
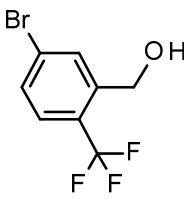
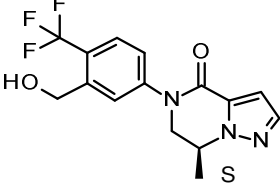
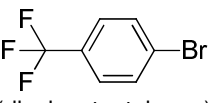
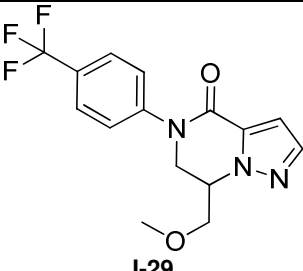
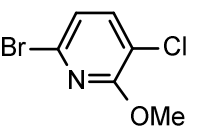
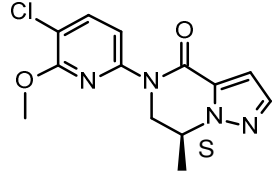
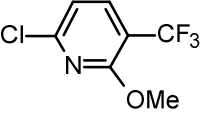
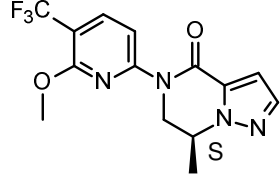
20 Una mezcla del intermediario **I-14** (5 g, 33.01 mmol), yoduro de cobre(I) (3.78 g, 19.85 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9.14 g, 66.15 mmol) en tolueno (150 mL) se enjuagó con nitrógeno durante unos pocos minutos. Luego se agregaron 4-bromobenzotrifluoruro (9.3 mL, 66.1 mmol) y *N,N*-dimetiletildiamina (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 16h. Luego se agregó DMF (20 mL) y la mezcla se agitó a 100°C durante 8h. 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-15** como un aceite amarillo claro (9.6 g, 98%).

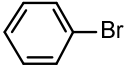
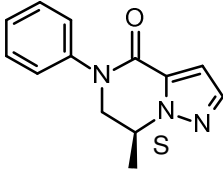
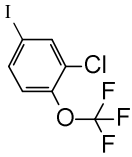
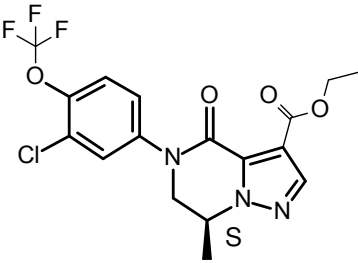
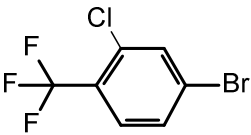
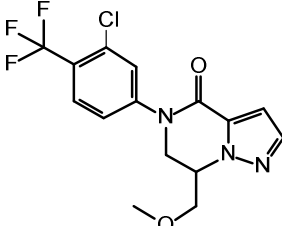
30 En un procedimiento análogo al descrito para el intermediario **I-15**, se sintetizaron los siguientes intermediarios:

Material de partida	Reactivo	Producto intermediario
<b>I-10</b>	 (disolvente: tolueno/DMF)	 <b>I-16</b>
<b>I-10</b>	 (disolvente: tolueno)	 <b>I-17</b>



Material de partida	Reactivo	Producto intermedio
I-10	 (disolvente: tolueno/DMF)	 <b>I-18</b>
I-10	 (disolvente: tolueno)	 <b>I-19</b>
I-10	 (disolvente: tolueno)	 <b>I-20 (*)</b>
I-10	 (disolvente: tolueno)	 <b>I-21</b>
I-10	 (disolvente: tolueno/DMF)	 <b>I-22 (**)</b>
I-10	 (disolvente: tolueno)	 <b>I-23</b>
I-10	 (disolvente: tolueno)	 <b>I-24</b>

Material de partida	Reactivo	Producto intermedio
I-10	 (disolvente: tolueno)	 I-25
I-10	 (disolvente: tolueno)	 I-26
I-10	 (disolvente: tolueno)	 I-27
I-10	 (disolvente: tolueno)	 I-28
I-13	 (disolvente: tolueno)	 I-29
I-10	 (disolvente: tolueno)	 I-30
I-10	 (disolvente: tolueno)	 I-31

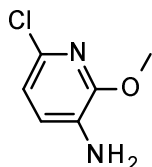
Material de partida	Reactivo	Producto intermediario
I-10	 (disolvente: tolueno/DMF)	 <b>I-32</b>
I-56		 <b>I-94</b>
I-13	 (disolvente: tolueno)	 <b>I-98</b>

(\*) El Intermediario **I-20** también se hizo de acuerdo con el procedimiento descrito más adelante para **I-34** utilizando 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina como el reactivo.

(\*\*) El Intermediario **I-22** también se hizo de acuerdo con el procedimiento descrito más adelante para **I-34**.

#### 5 Intermediario 33 (I-33)

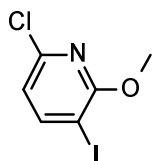
6-Cloro-2-metoxi-piridin-3-amina (**I-33**)



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 NH<sub>4</sub>Cl y agua y se agitó durante 30 min. Luego la mezcla se extrajo con Et<sub>2</sub>O, se lavó con salmuera, 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** (3.09 g, cuant.) como un sólido marrón que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

#### 15 Intermediario 34 (I-34)

6-Cloro-3-yodo-2-metoxi-piridina (**I-34**)

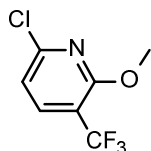


A una suspensión de yoduro de cobre(I) (7.86 g, 41.3 mmol) y *tert*-butil nitrito (48 mL, 41.3 mmol) en MeCN (600 mL), se agregó lentamente el intermediario **I-33** en MeCN (600 mL) a 0°C durante 5 min. La mezcla se agitó a 0°C durante 1h. Luego se agitó a 65°C durante 1h. Lo bruto se filtró sobre celite. 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-34** (7.96 g, 71%) como un aceite marrón que se utilizó en el siguiente

paso de la reacción sin purificación adicional.

**Intermediario 35 (I-35)**

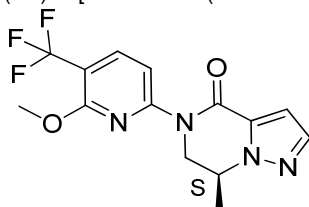
6-Cloro-2-metoxi-3-(trifluorometil)piridina (**I-35**)



5 Se agregó yoduro de cobre(I) (8.44 g, 44.3 mmol) a una suspensión agitada del intermediario **I-34** (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 16h. Lo bruto se filtró a través de celite®. 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-35** (8.92 g, 55% puro, 78%).

**Intermediario 36 (I-36)**

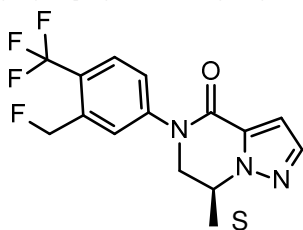
(7S)-5-[6-Metoxi-5-(trifluorometil)-2-piridil]-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**I-36**)



15 Se agregó Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (4.39 g, 3.798 mmol) a una suspensión agitada del intermediario **I-10** (5.74 g, 37.98 mmol), intermediario **I-35** (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 16h. 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 50/50).  
20 Las fracciones deseadas se recogieron, se concentraron al vacío. Luego el producto obtenido se purificó nuevamente mediante cromatografía instantánea en columna (sílice, EtOAc en DCM 0/100 a 20/80). Las fracciones deseadas se recogieron, se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto intermediario **I-36** (5.52 g, 44%) como un aceite marrón que solidificó en reposo a TA.

**Intermediario 37 (I-37)**

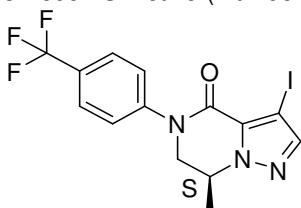
(7S)-5-[3-(fluorometil)-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**I-37**)



30 Se agregó trifluoruro de bis(2-metoxietil)amino-azufre (4.85 mL, 26.33 mmol) a una solución agitada del intermediario **I-28** (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 17h. 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-37** (1.1 g, 64%) como un aceite incoloro que solidificó en reposo a TA.

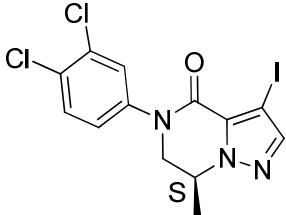
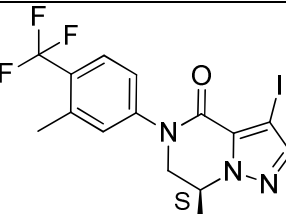
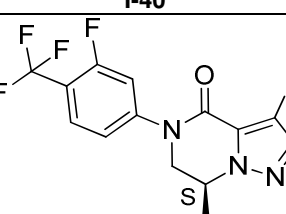
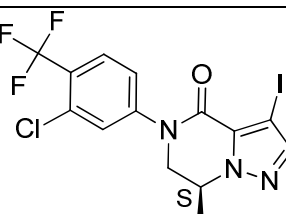
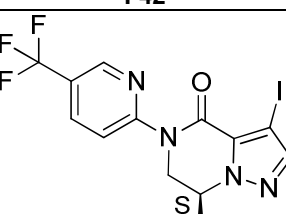
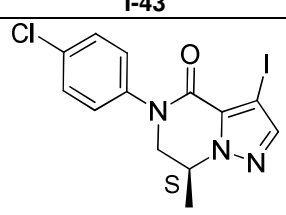
**Intermediario 38 (I-38)**

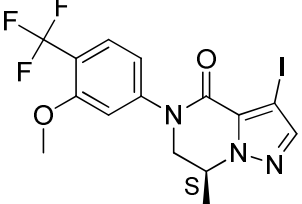
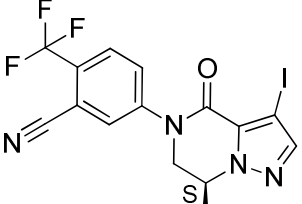
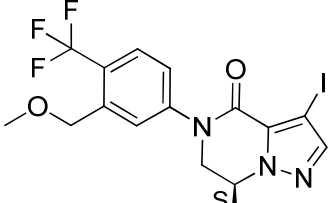
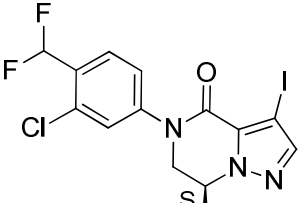
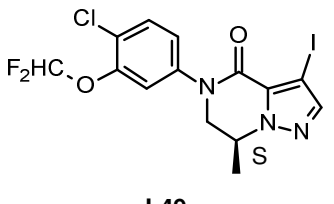
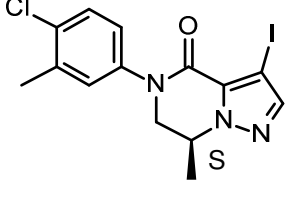
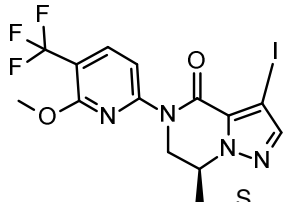
3-Yodo-7S-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (**I-38**)

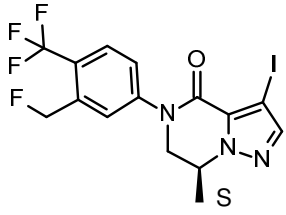
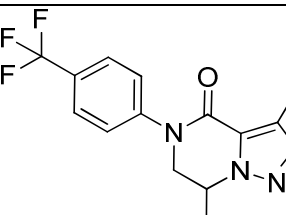
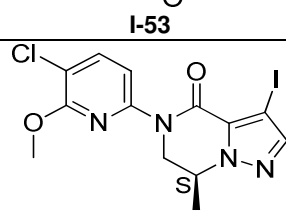
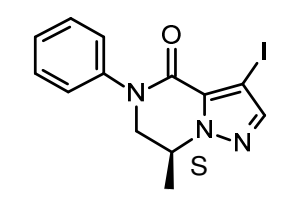
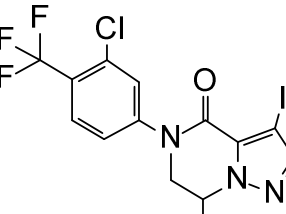


5 Se agregó yodo (11.55 g, 45.5 mmol) a una solución del intermediario **I-15** (19.2 g, 65.0 mmol) y nitrato de amonio cérico(IV) (24.95 g, 45.5 mmol) en MeCN (350 mL). La mezcla se agitó a 70°C durante 1h. Luego la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</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 (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-38** como un sólido (24.8 g, 90%).

En un procedimiento análogo al descrito para el intermediario **I-38**, se sintetizaron los siguientes intermediarios:

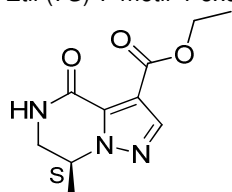
Material de partida	Intermediario obtenido
<b>I-16</b>	 <p><b>I-39</b></p>
<b>I-17</b>	 <p><b>I-40</b></p>
<b>I-18</b>	 <p><b>I-41</b></p>
<b>I-19</b>	 <p><b>I-42</b></p>
<b>I-20</b>	 <p><b>I-43</b></p>
<b>I-21</b>	 <p><b>I-44</b></p>

Material de partida	Intermediario obtenido
I-22	 <p style="text-align: center;">I-45</p>
I-23	 <p style="text-align: center;">I-46</p>
I-24	 <p style="text-align: center;">I-47</p>
I-25	 <p style="text-align: center;">I-48</p>
I-26	 <p style="text-align: center;">I-49</p>
I-27	 <p style="text-align: center;">I-50</p>
I-31	 <p style="text-align: center;">I-51</p>

Material de partida	Intermediario obtenido
I-37	 I-52
I-29	 I-53
I-30	 I-54
I-32	 I-55
I-98	 I-99

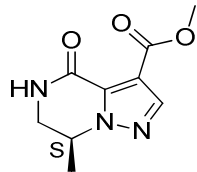
**Intermediario 56 (I-56)**

Etil (7S)-7-metil-4-oxo-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxilato (I-56)



5 Se agregó Et<sub>3</sub>N (12 mL, 86.62 mmol) a una mezcla del intermediario I-9 (8 g, 28.87 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (129 mg, 0.577 mmol) y dppf (640 mg, 1.155 mmol) en EtOH (30 mL) y 1,4-dioxano (30 mL) en atmósfera de CO (6 atm) a 95°C durante 18h. La mezcla se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> sat. y se agregó EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y DCM/MeOH 9/1. Los orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; EtOAc en DCM 5/100 a 70/30). Las fracciones deseadas se recogieron y concentraron al vacío para proporcionar el compuesto intermediario I-56 (5 g, 74%) como un sólido beige.

10

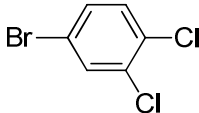
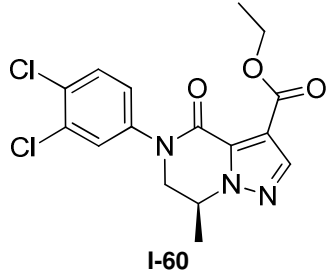
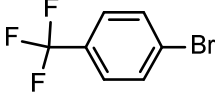
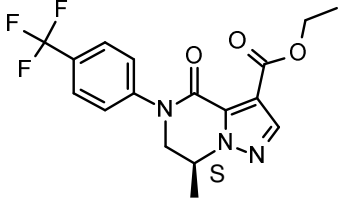
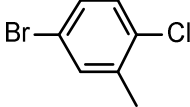
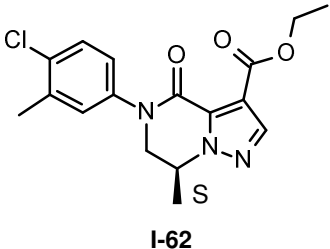
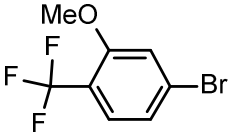
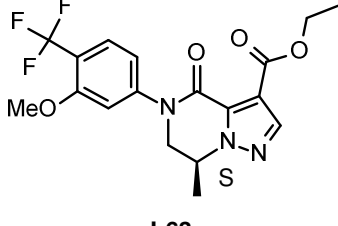
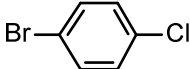
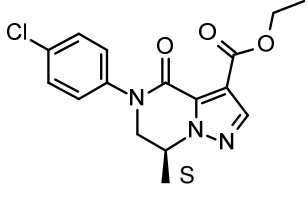
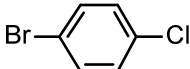
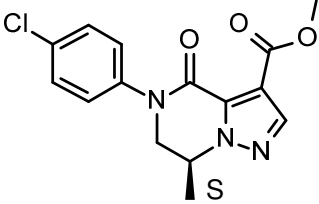
**Intermediario 56' (I-56')**

5 El intermediario **56'** se sintetizó siguiendo un procedimiento análogo al descrito para **I-56**, comenzando a partir de **I-9** y utilizando Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> como catalizador y DMF como disolvente. Después de que ocurrió la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas, los disolventes se concentraron y el producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; EtOAc en éter de petróleo 1/10 a 1/0).

En un procedimiento análogo al descrito para el intermediario **I-15**, se sintetizaron los siguientes intermediarios:

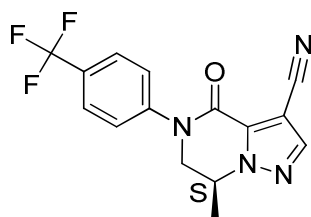
Material de partida	Reactivo	Producto intermediario
I-56		
I-56		
I-56'		
I-56		
I-56'		



Material de partida	Reactivo	Producto intermedio
I-56		 I-60
I-56		 I-61
I-56		 I-62
I-56		 I-63
I-56		 I-64
I-56'		 -64' I

**Intermediario 65 (I-65)**

(7S)-7-Metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonitrilo (I-65)



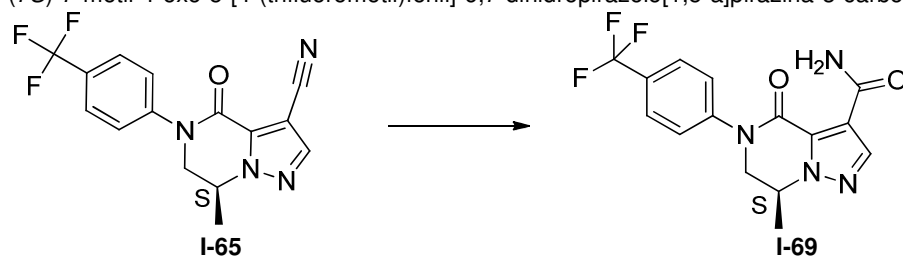
5 Una mezcla del intermediario **I-35** (1.6 g, 3.80 mmol), cianuro de zinc (579 mg, 4.94 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (139 mg, 0.19 mmol) en DMF (14.7 mL) se agitó a 150°C durante 16h. El producto bruto se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y el disolvente se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; DCM). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto intermediario **I-65** (1.21 g, 99%).

10 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el intermediario **I-65**, el siguiente intermediario también se sintetizó:

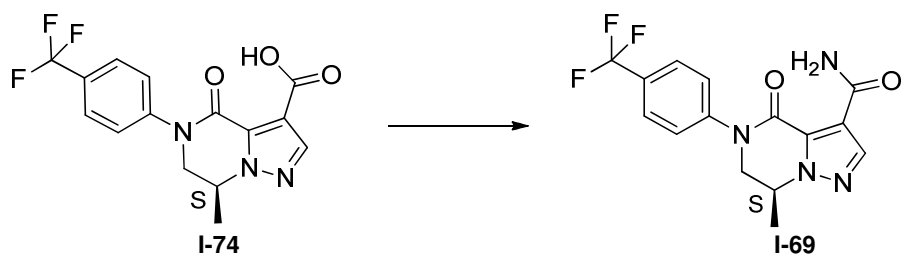
Material de partida	Intermediario
<b>I-39</b>	 <b>I-66</b>
<b>I-42</b>	 <b>I-67</b>
<b>I-52</b>	 <b>I-68</b>

**Intermediario 69 (I-69)**

(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida (**I-69**)



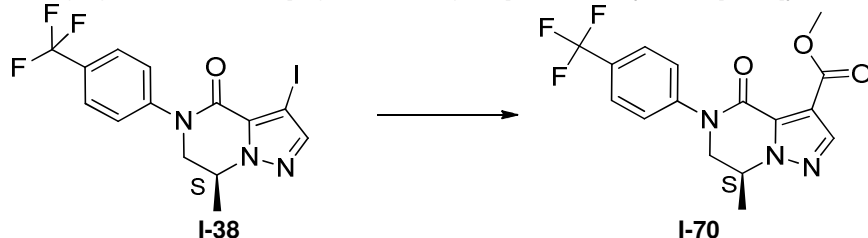
15 Procedimiento A): Una mezcla del intermediario **I-65** (468 mg, 1.461 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (2.3 mL) se agitó a TA durante 18h. La mezcla se vertió en hielo y luego se basificó cuidadosamente con una solución acuosa de NH<sub>4</sub>OH. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y los disolventes se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto intermediario **I-69** (488 mg, 99%) como un sólido blanco.



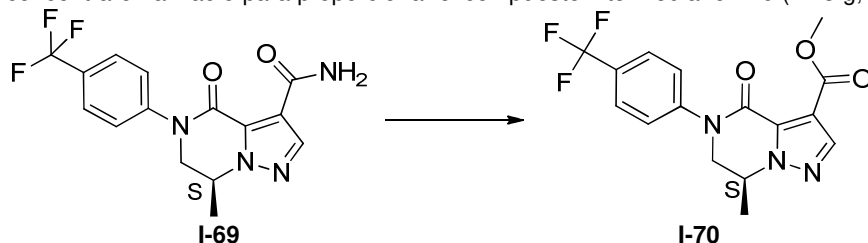
Procedimiento B): se agregó HBTU (285 mg, 0.752 mmol) en porciones a una solución agitada del intermediario **I-74** (170 mg, 0.501 mmol),  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (53 mg, 1.002 mmol) y DIPEA (0.248 mL, 1.503 mmol) en DMF (5 mL). La mezcla se agitó a TA durante 3 días. La mezcla se vertió en solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó al vacío. Lo bruto se purificó mediante fase inversa de 75%  $\text{H}_2\text{O}$  (25mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) - 25% de MeCN-MeOH a 0%  $\text{H}_2\text{O}$  (25 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) - 100% de MeCN-MeOH. Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se concentraron al vacío. El producto bruto se trituró con DIPEA para proporcionar el compuesto intermediario **I-69** (145 mg, 86%) como un sólido blanco.

#### Intermediario 70 (I-70)

Metil (7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxilato (**I-70**)



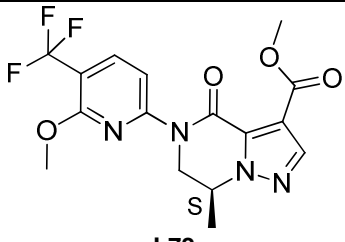
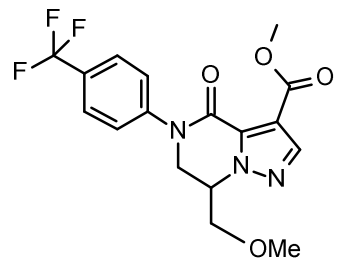
Procedimiento A): Una mezcla del intermediario **I-38** (1.5 g, 3.56 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (16 mg, 0.071 mmol), dppf (78 mg, 0.142 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.48 mL, 10.68 mmol) en MeOH (15 mL) y 1,4-dioxano (15 mL) se agitó en atmósfera de CO (6 atm) a  $95^\circ\text{C}$  durante 18h. La mezcla se diluyó con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se agregó EtOAc. La fase acuosa se extrajo una vez más. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (x2), salmuera (x2), se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; EtOAc en Heptano 0/100 a 70/30). Las fracciones deseadas se recogieron y concentraron al vacío para proporcionar el compuesto intermediario **I-70** (1.23 g, 95%) como un sólido beige.



Procedimiento B): a una solución del intermediario **I-69** (780 mg, 2.31 mmol) en MeOH (9.3 mL) se agregó *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (0.92 mL, 6.92 mmol) a TA. La mezcla se agitó a  $45^\circ\text{C}$  durante 24h. La mezcla se diluyó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado acuoso y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el intermediario **I-70** (795 mg, 97%) como un sólido blanco.

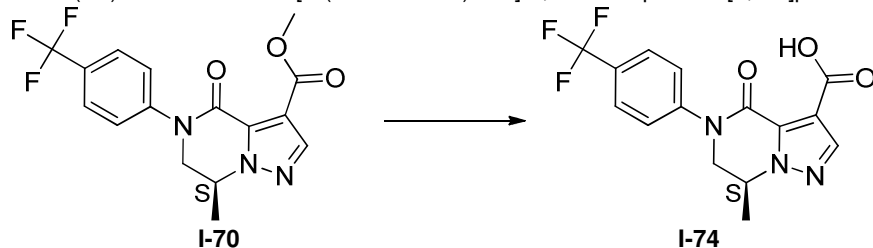
Siguiendo un procedimiento análogo al procedimiento A) descrito para el intermediario **I-70**, también se sintetizaron los siguientes intermediarios:

Material de partida	Producto intermediario
<b>I-54</b>	<p style="text-align: center;"><b>I-71</b></p>

<b>I-51</b>	 <p><b>I-72</b></p>
<b>I-53</b>	 <p><b>I-73</b></p>

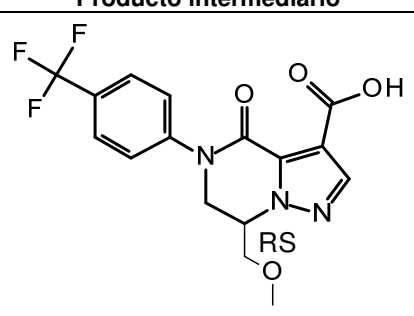
**Intermediario 74 (I-74)**

Ácido (7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxílico (**I-74**)

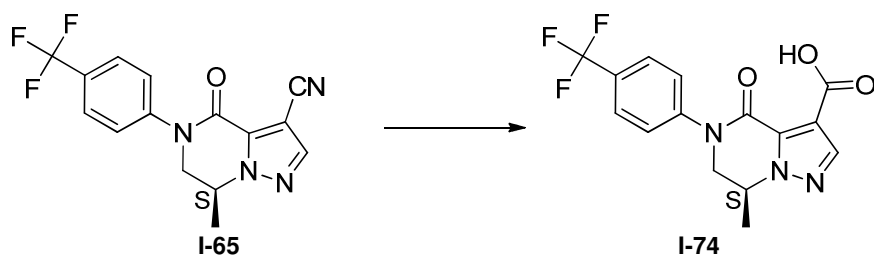


- 5 Procedimiento A): se agregó NaOH (2 M en agua, 0.743 mL, 1.486 mmol) a una mezcla del intermediario **I-70** (500 mg, 1.415 mmol) en MeOH (5 mL). La mezcla se agitó a 50°C durante 4h. Luego se agregó HCl (1 N) hasta llegar a pH = 4-5 a 0°C. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Luego 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-74** (500 mg) como un sólido beige que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

10 Siguiendo un procedimiento análogo al procedimiento A) descrito para el intermediario **I-74**, también se sintetizaron los siguientes intermediarios:

Material de partida	Producto intermediario
<b>I-73</b>	 <p><b>I-96</b></p>

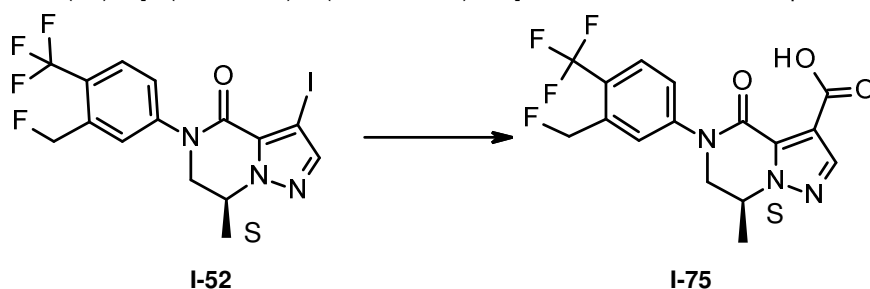
- 15 Procedimiento B): se agregó LiOH (2 mg, 0.078 mmol) a una mezcla agitada del intermediario **I-70** (25 mg, 0.071 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) y agua (0.1 mL) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 24h y los disolventes se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto intermediario **I-74** (23 mg, 74%) que se utilizó sin purificación adicional.



Procedimiento C): Una solución agitada del intermediario **I-65** (1.99 g, 6.213 mmol) en HCl (3.9 mL, 37% en agua) se agitó a 110°C durante 18h. Luego se agregó HCl (3.9 mL, 37% en agua) y la mezcla se agitó a 110°C durante 16h. La mezcla se dejó alcanzar TA y luego los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se disolvió en 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 para proporcionar el compuesto intermediario **I-74** (2 g, 95%) como un sólido crema.

#### Intermediario 75 (I-75)

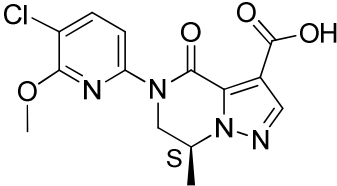
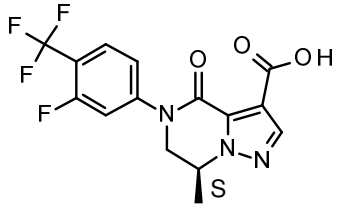
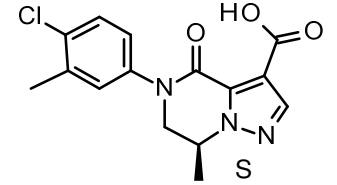
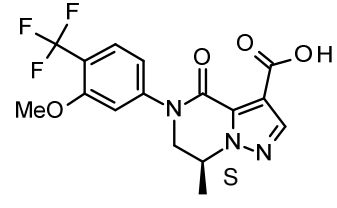
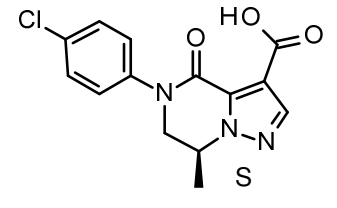
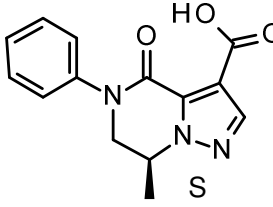
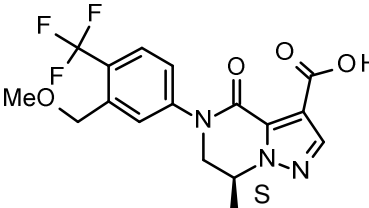
Ácido (7S)-5-[3-(fluorometil)-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxílico **I-75**

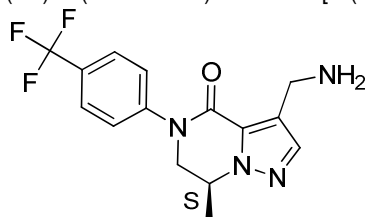


Procedimiento D): se agregó Et<sub>3</sub>N (0.174 mL, 1.257 mmol) a una mezcla del intermediario **I-52** (170 mg, 0.375 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (2 mg, 0.008 mmol), dppf (9 mg, 0.016 mmol), 3-aminopiridina (35 mg, 0.375 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL). La mezcla se agitó en atmósfera de CO (6 atm) a 90°C durante 18h. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. Lo bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; DCM/MeOH 9:1 en DCM 5/95 a 70/30). Las fracciones deseadas se recogieron y concentraron al vacío para proporcionar el compuesto intermediario **I-75** (160 mg, 85% puro, 98%).

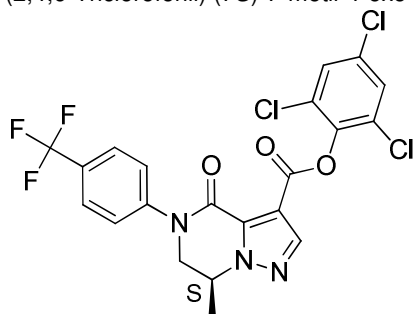
Seguendo los procedimientos A)-D) como se indica, análogos a los descritos para los intermediarios **I-74** e **I-75**, también se sintetizaron los siguientes compuestos:

Material de partida	Procedimiento	Producto intermediario
<b>I-58</b> <b>I-42</b>	A) D)	 <b>I-76</b>
<b>I-59</b> <b>I-40</b>	A) D)	 <b>I-77</b>
<b>I-60</b> <b>I-66</b> <b>I-39</b>	A) C) D)	 <b>I-78</b>

Material de partida	Procedimiento	Producto intermedio
I-71	A)	 <p style="text-align: center;"><b>I-79</b></p>
I-57 I-41	A) D)	 <p style="text-align: center;"><b>I-80</b></p>
I-62	A)	 <p style="text-align: center;"><b>I-81</b></p>
I-63	A)	 <p style="text-align: center;"><b>I-82</b></p>
I-64 I-44	A) D)	 <p style="text-align: center;"><b>I-83</b></p>
I-55	D)	 <p style="text-align: center;"><b>I-84</b></p>
I-47	D)	 <p style="text-align: center;"><b>I-85</b></p>

**Intermediario 86 (I-86)**(7*S*)-3-(aminometil)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-4-ona (**I-86**)

5 Una solución del intermediario **I-65** (440 mg, 1.374 mmol) en 7 M NH<sub>3</sub> en MeOH (26.4 mL) se hidrogenó en un reactor H-Cube® (cartucho corto de níquel Raney, 1 mL/min, 80°C, H<sub>2</sub> completo, 2 ciclos). El disolvente se concentró al vacío para proporcionar el compuesto intermediario **I-86** (460 mg, 98%) como un aceite incoloro.

**Intermediario 87 (I-87)**(2,4,6-Triclorofenil) (7*S*)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-3-carboxilato (**I-87**)

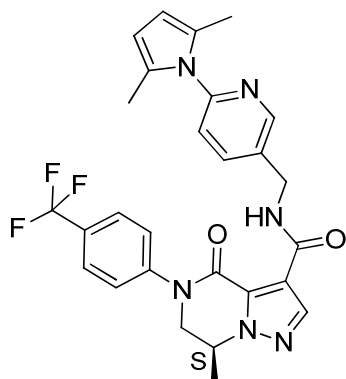
10 Una mezcla del intermediario **I-38** (800 mg, 1.90 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (13 mg, 0.057 mmol), Xantphos (66 mg, 0.114 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0.528 mL, 3.80 mmol) en 1,4-dioxano (4.8 mL) se desgasificó durante 5 min y luego se agitó en nitrógeno a 70°C durante 5 min. Luego una solución de 2,4,6-triclorofenilo formato (preparado como se describe en Org. Lett. **2014**, 5370-5373) (728 mg, 3.230 mmol) en tolueno desgasificado (7.2 mL) se agregó con una bomba de jeringa durante 4h. El producto bruto se filtró a través de un filtro y el disolvente se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; DCM). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío para proporcionar un residuo que se purificó mediante RP HPLC (Fase estacionaria: C<sub>18</sub> XBridge 30 x 100 mm 5 μm), Fase móvil: Gradiente de 54% de solución al 0.1% de NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub>H/NH<sub>4</sub>OH pH 9 en agua, 46% de MeCN a 64% de solución al 0.1% de NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub>H/NH<sub>4</sub>OH pH 9 en agua, 36% de MeCN), para proporcionar el compuesto intermediario **I-87** (390 mg, 80% puro, 31%).

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

Material de partida	Intermediario
<b>I-39</b>	 <b>I-88</b>

**Intermediario 89 (I-89)**(7*S*)-*N*-[[6-(2,5-Dimetilpirrol-1-il)-3-piridil]metil]-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-3-carboxamida (**I-89**)

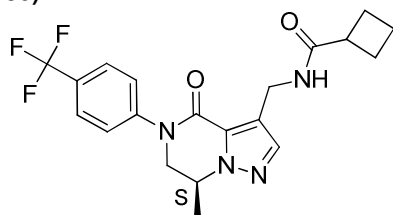
25



Se agregó HBTU (0.101 g, 0.266 mmol) en porciones a una solución agitada del intermediario **I-74** (60 mg, 0.177), 6-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-3-piridinametamina (CAS: 1531539-96-4, 43 mg, 0.212 mmol) y DIPEA (87.8  $\mu$ L, 0.531 mmol) en DMF (3 mL). La mezcla se agitó a TA durante dos días. La mezcla se diluyó con solución saturada acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con EtOAc. Luego la capa orgánica se separó, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; EtOAc en DCM 5/100 a 30/70). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto intermediario **I-89** (75 mg, 80%) como un aceite incoloro.

#### 10 Intermediario 90 (I-90)

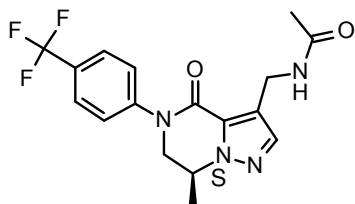
*N*-[[[(7*S*)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-il]metil]ciclobutanocarboxamida (**I-90**)



A una solución del intermediario **I-86** (240 mg, 0.555 mmol), PyBOP® (289 mg, 0.555 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (116  $\mu$ L, 0.832 mmol) en DCM (2.1 mL) se agregó ácido ciclobutanocarboxílico (56 mg, 0.555 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 1h. Luego la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; 7N  $\text{NH}_3$  en MeOH/DCM 0/100 a 3/97). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se concentraron al vacío. El residuo se purificó adicionalmente 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  $\text{NH}_4\text{CO}_3\text{H}/\text{NH}_4\text{OH}$  pH 9 en agua, 33% de MeCN a 50% de solución al 0.1% de  $\text{NH}_4\text{CO}_3\text{H}/\text{NH}_4\text{OH}$  pH 9 en agua, 50% de MeCN), para proporcionar el compuesto intermediario **I-90** (145 mg, 64%).

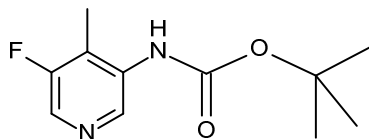
#### 25 Intermediario 91 (I-91)

*N*-[[[(7*S*)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-il]metil]acetamida (**I-91**)

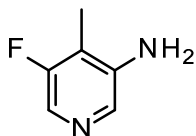


Se agregó acetil cloruro (52  $\mu$ L, 0.74 mmol) a una solución agitada del intermediario **I-86** (0.24 g, 0.74 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (103  $\mu$ L, 0.74 mmol) en DCM (5 mL) a  $-78^\circ\text{C}$  en nitrógeno. La mezcla se agitó a  $-78^\circ\text{C}$  durante 1h y luego se aplacó mediante la adición de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  saturado acuoso. La mezcla se dejó alcanzar TA y la capa orgánica se separó, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y los disolventes se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; MeOH en DCM 0/100 a 8/92) para proporcionar el compuesto intermediario **I-91** (230 mg, 76% puro, 64%). Se purificó una mezcla mediante RP HPLC (Fase estacionaria: C18 Sunfire 19 x 100 mm 5 $\mu$ m, Fase móvil: Gradiente de 80% de solución al 0.1% de HCOOH en agua, 20% de MeCN a 0% de solución al 0.1% de HCOOH en agua, 100% de MeCN) y el residuo se disolvió en DCM y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  ac. La capa orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y los disolventes se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto intermediario **I-91** (20 mg) como un aceite incoloro.



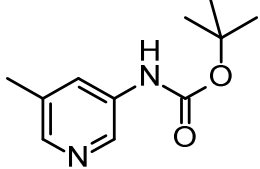
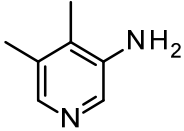
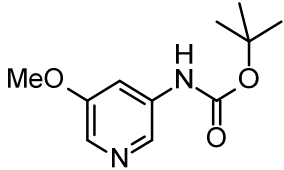
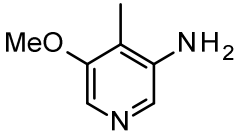
**Intermediario 92 (I-92)**

5 Se agregó por goteo butyllitio (2.5M en hexanos, 13.3 mL, 33.21 mmol) a una solución agitada 1,1-dimetiletil éster de ácido de (5-fluoro-3-piridinil)-carbámico (CAS: 342603-20-7, 2.82 g, 13.28 mmol) en THF (97 mL) a  $-78^{\circ}\text{C}$  (manteniendo Tint  $< -65^{\circ}\text{C}$ ). La mezcla resultante se entibió hasta alcanzar  $-30^{\circ}\text{C}$  y se agitó a esta temperatura durante 2h. La solución se enfrió hasta alcanzar  $-78^{\circ}\text{C}$  y se agregó por goteo yoduro de metilo (3.3 mL, 53.15 mmol) (manteniendo Tint  $< -70^{\circ}\text{C}$ ). La solución resultante se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 1,5h y luego se aplacó mediante adición de agua (5 mL). La mezcla se diluyó con EtOAc y agua. La fase orgánica se separó, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y los disolventes se concentraron 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 concentraron al vacío para proporcionar el compuesto intermediario **I-92** (2.67 g, 89%) como un aceite amarillo claro.

**Intermediario 93 (I-93)**

15 Se agregó ácido trifluoroacético (4.54 mL, 59.00 mmol) a una solución agitada del intermediario **I-92** (2.67 g, 11.81 mmol) en DCM (42 mL). La mezcla se agitó a TA durante 1h. El disolvente se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con una solución saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . La capa orgánica se separó, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y los disolventes se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto intermediario **I-93** (1.07 g, 72%) como un sólido marrón claro. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM/EtOH (9/1). La capa orgánica se separó, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y los disolventes se concentraron al vacío para proporcionar una segunda fracción del compuesto intermediario **I-93** (460 mg, 83% puro, 25%) como un aceite marrón.

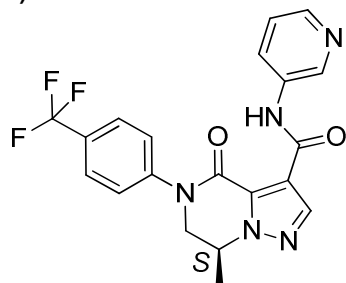
25 Siguiendo una secuencia análoga a la descrita para el compuesto **I-93**, también se sintetizaron los siguientes compuestos:

Reactivo	Intermediario
	 <p>I-94</p>
	 <p>I-95</p>

### Preparación de los compuestos finales

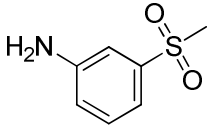
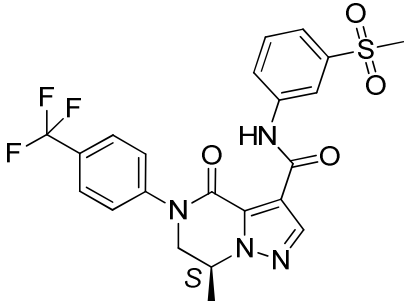
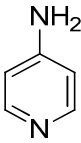
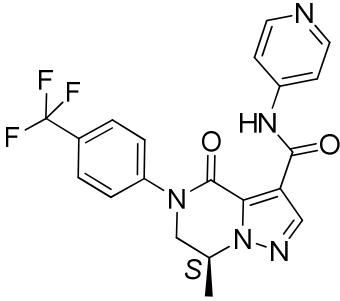
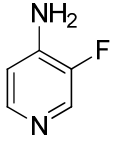
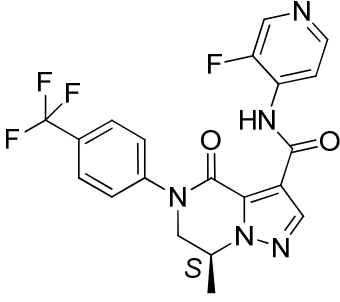
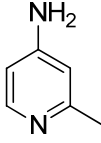
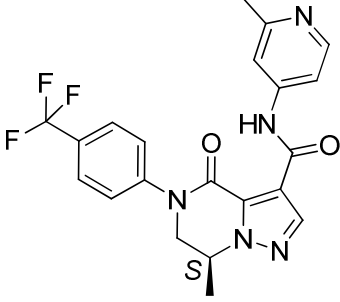
#### Ejemplo 1 (E-1)

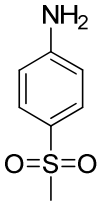
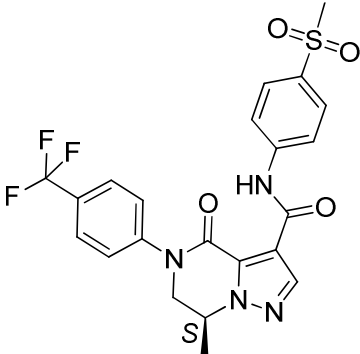
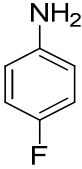
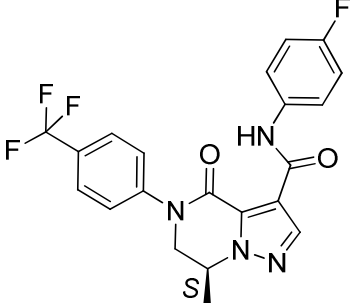
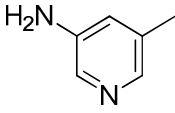
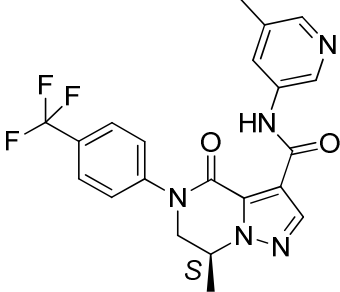
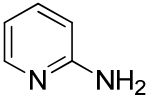
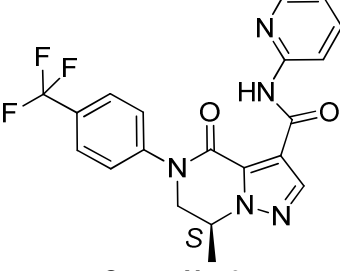
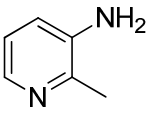
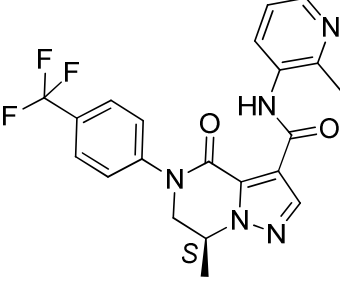
(7*S*)-7-metil-4-oxo-*N*-(3-piridil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-3-carboxamida (**Comp. No. 1**)

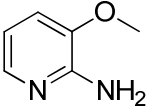
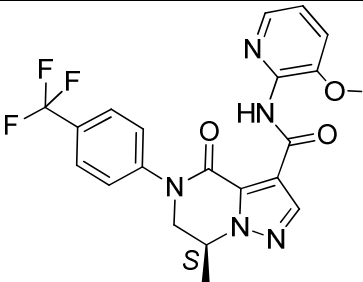
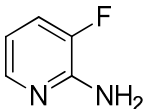
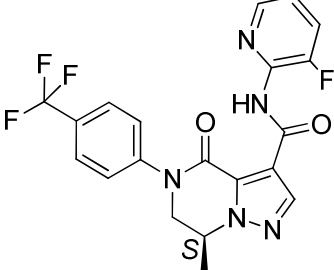
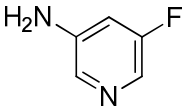
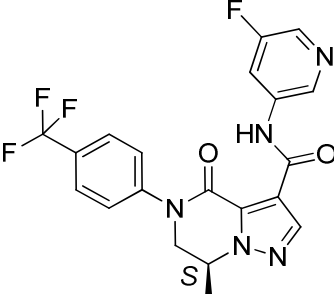
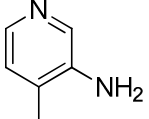
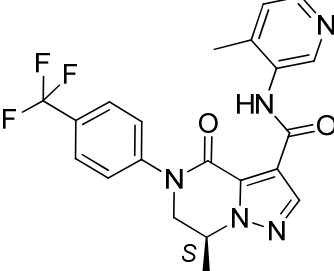
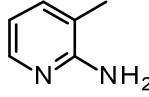
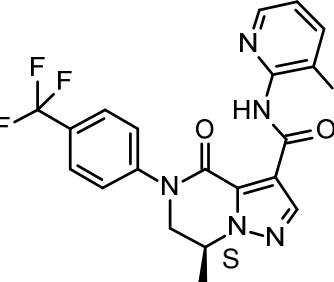


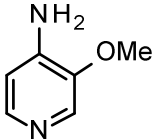
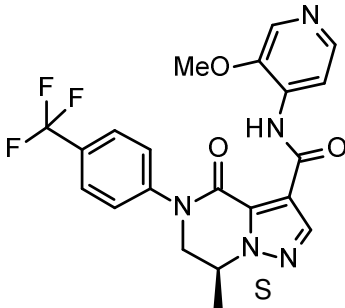
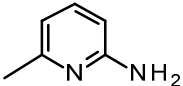
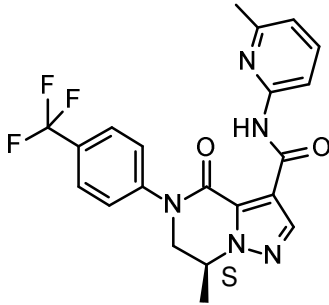
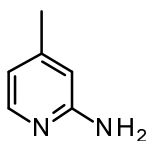
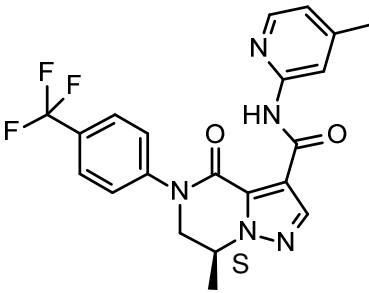
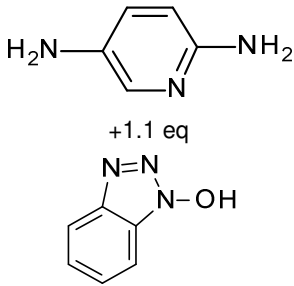
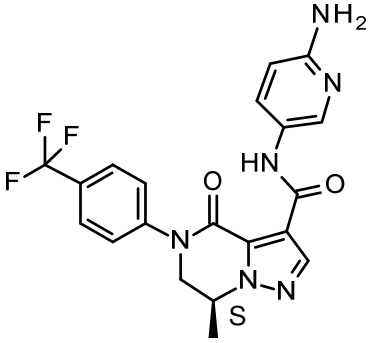
Se agregó DMAP (70 mg, 0.575 mmol) al intermediario **I-74** (130 mg, 0.383 mmol), 3-aminopiridina (36 mg, 0.383 mmol) en DCM seco (10 mL). Se agregó polvo de tamices moleculares (1 g, 4 Å, activado) y la mezcla se agitó a TA durante 1h. Se agregó en porciones EDCI.HCl (110 mg, 0.575 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 24h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y el filtrado se lavó dos veces con 10% de solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl. Se combinaron las capas orgánicas, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; DCM/MeOH 20:1 en DCM 5/95 a 70/30). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se concentraron al vacío. El sólido se trituró con DIPE para proporcionar el compuesto final **Comp. No. 1** (141 mg, 87%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.79 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H) 4.06 (dd, *J*=12.9, 7.3 Hz, 1 H) 4.35 (dd, *J*=12.8, 4.3 Hz, 1 H) 4.79 - 4.96 (m, 1 H) 7.27 - 7.35 (m, 1 H) 7.57 (d, *J*=8.4 Hz, 2 H) 7.82 (d, *J*=8.4 Hz, 2 H) 8.23 - 8.41 (m, 2 H) 8.37 (s, 1 H) 8.85 (s a, 1 H) 12.10 (s a, 1 H).

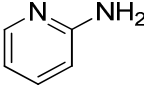
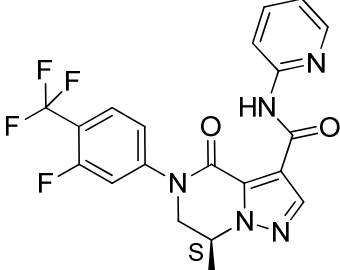
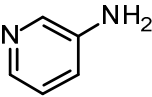
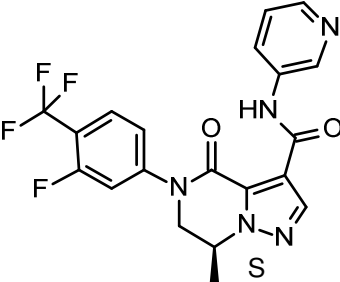
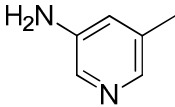
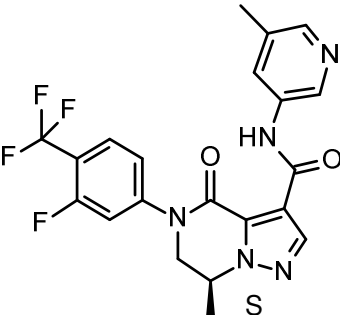
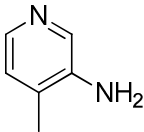
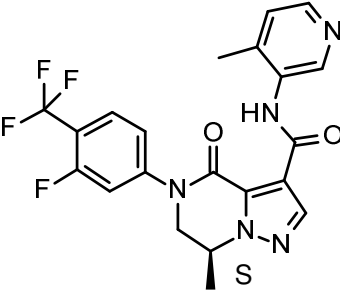
Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para **E-1**, también se sintetizaron los siguientes compuestos:

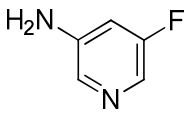
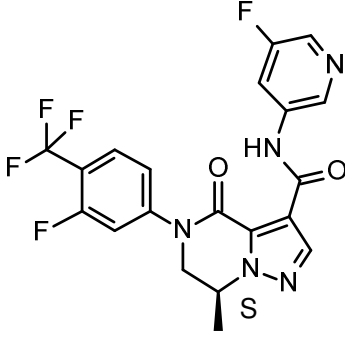
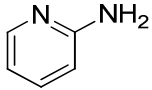
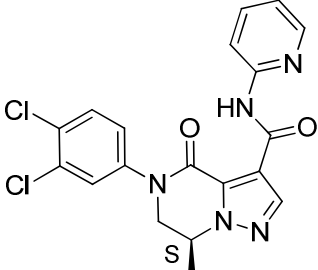
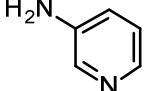
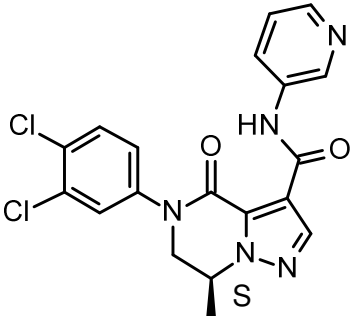
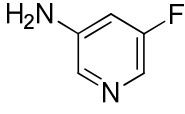
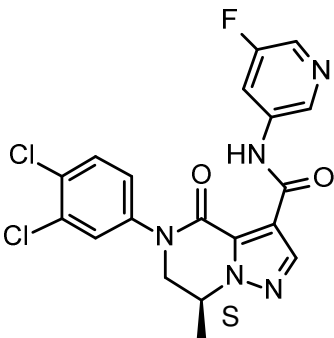
Intermediario	Reactivo	Compuesto Final
I-74		 Comp. No. 2
I-74		 Comp. No. 3
I-74		 Comp. No. 4
I-74		 Comp. No. 5

Intermediario	Reactivo	Compuesto Final
I-74		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 6</b></p>
I-74		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 7</b></p>
I-74		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 8</b></p>
I-74		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 9</b></p>
I-74		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 10</b></p>

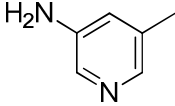
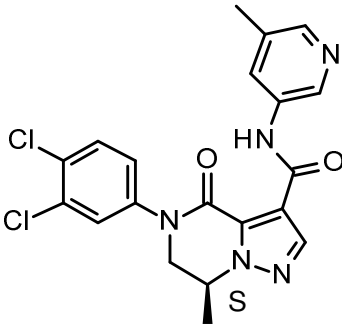
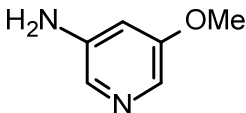
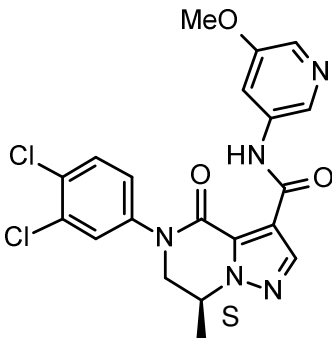
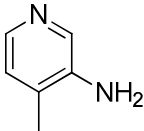
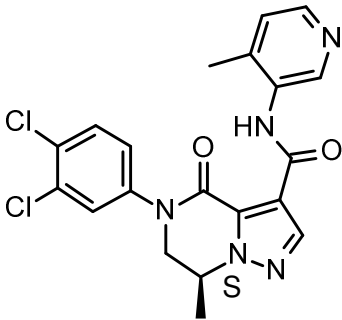
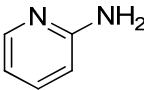
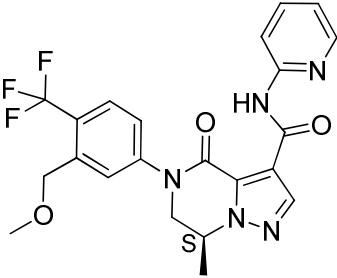
Intermediario	Reactivo	Compuesto Final
I-74		 <p data-bbox="1007 607 1166 633"><b>Comp. No. 11</b></p>
I-74		 <p data-bbox="943 920 1230 947"><b>Comp. No. 12 (base libre)</b></p> <p data-bbox="951 947 1222 974"><b>Comp. No. 12a (sal HCl)</b></p>
I-74		 <p data-bbox="943 1285 1230 1312"><b>Comp. No. 13 (base libre)</b></p> <p data-bbox="951 1312 1222 1339"><b>Comp. No. 13a (sal HCl)</b></p>
I-74		 <p data-bbox="1007 1632 1166 1659"><b>Comp. No. 14</b></p>
I-74		 <p data-bbox="1007 1989 1166 2016"><b>Comp. No. 15</b></p>

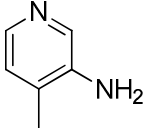
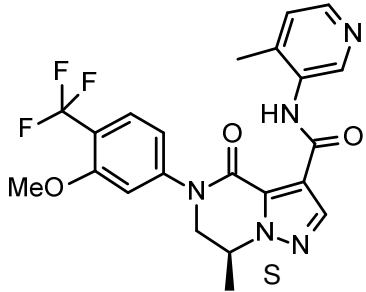
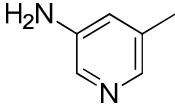
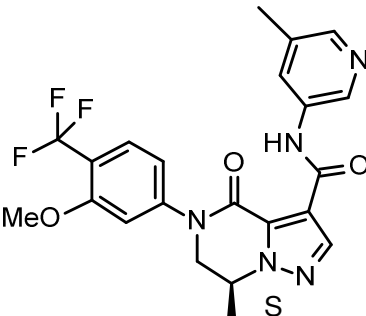
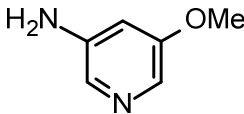
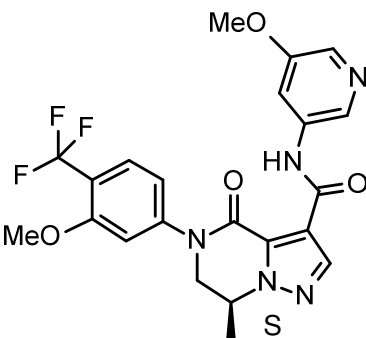
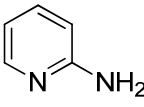
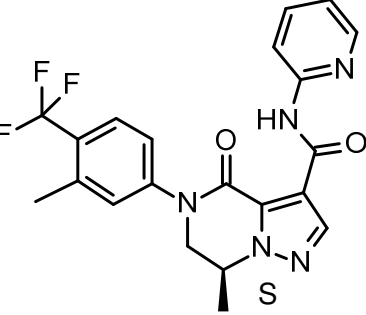
Intermediario	Reactivo	Compuesto Final
I-74		 <p data-bbox="1007 658 1161 685"><b>Comp. No. 16</b></p>
I-74		 <p data-bbox="1007 1032 1161 1059"><b>Comp. No. 17</b></p>
I-74		 <p data-bbox="1007 1391 1161 1417"><b>Comp. No. 18</b></p>
I-74	 <p data-bbox="616 1570 703 1597">+1.1 eq</p>	 <p data-bbox="1007 1787 1161 1814"><b>Comp. No. 19</b></p>

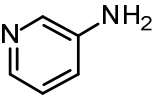
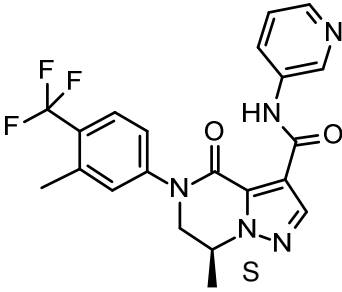
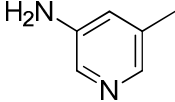
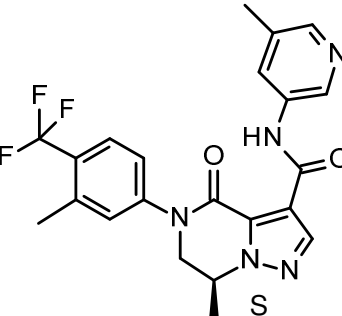
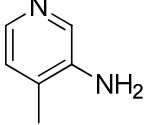
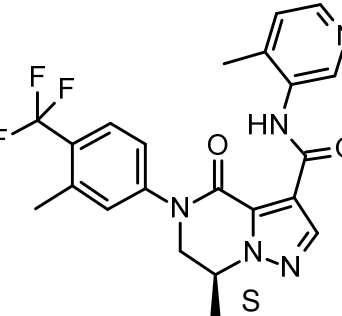
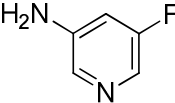
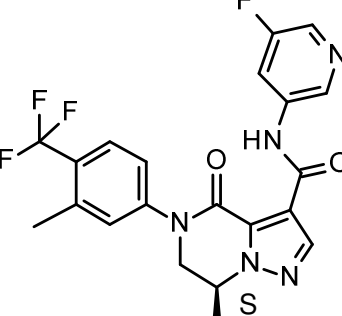
Intermediario	Reactivo	Compuesto Final
I-80		 <p data-bbox="986 607 1187 636"><b>Comp. No. 20 (**)</b></p>
I-80		 <p data-bbox="986 987 1187 1016"><b>Comp. No. 21 (**)</b></p>
I-80		 <p data-bbox="1007 1402 1166 1431"><b>Comp. No. 22</b></p>
I-80		 <p data-bbox="1007 1771 1166 1800"><b>Comp. No. 23</b></p>

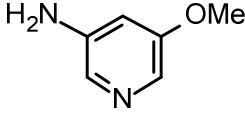
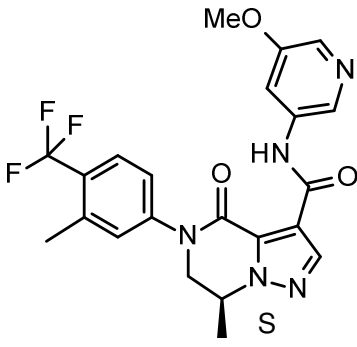
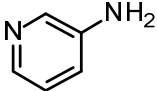
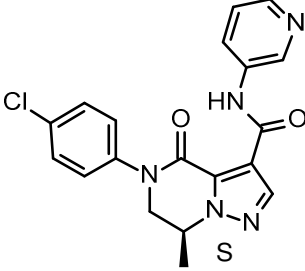
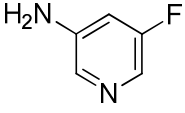
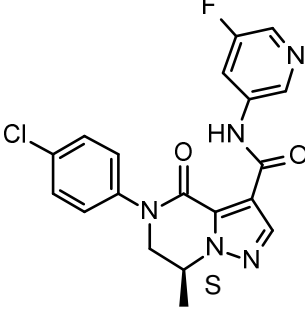
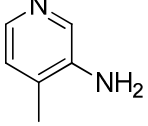
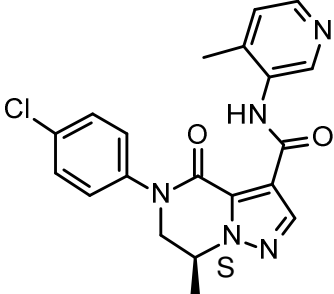
Intermediario	Reactivo	Compuesto Final
I-80		 <p data-bbox="1007 685 1161 712"><b>Comp. No. 24</b></p>
I-78		 <p data-bbox="986 999 1187 1025"><b>Comp. No. 25 (**)</b></p>
I-78		 <p data-bbox="986 1417 1187 1444"><b>Comp. No. 26 (**)</b></p>
I-78		 <p data-bbox="1007 1843 1166 1870"><b>Comp. No. 27</b></p>

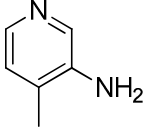
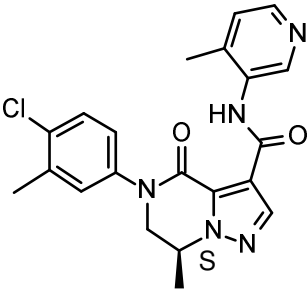
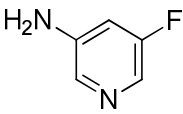
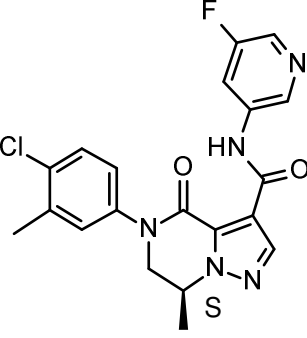
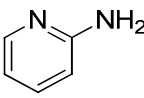
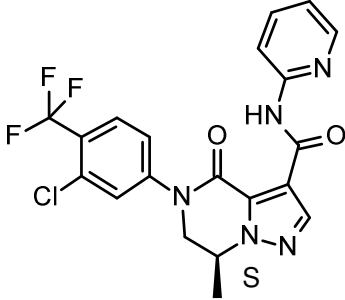
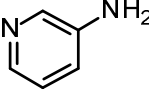
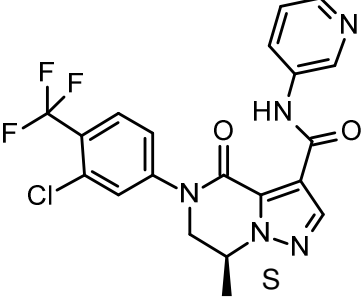


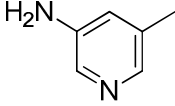
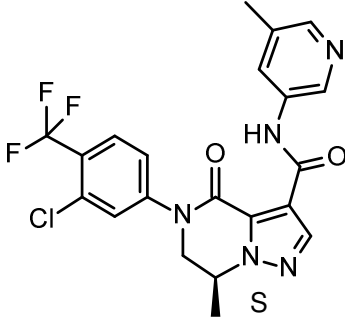
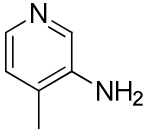
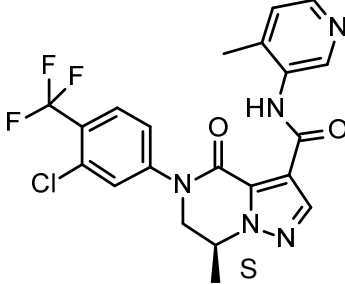
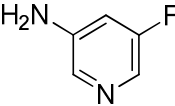
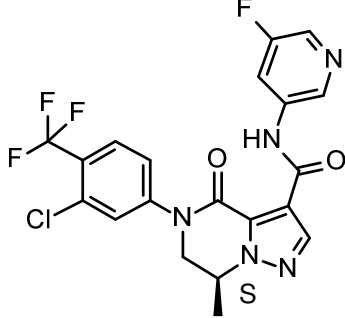
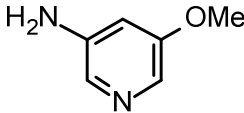
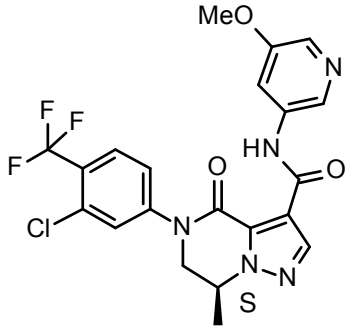
Intermediario	Reactivo	Compuesto Final
I-78		 <b>Comp. No. 28</b>
I-78		 <b>Comp. No. 29</b>
I-78		 <b>Comp. No. 30</b>
I-85		 <b>Comp. No. 31</b>

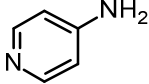
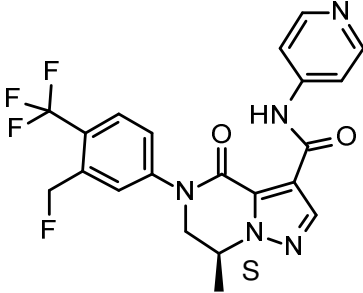
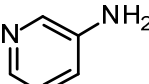
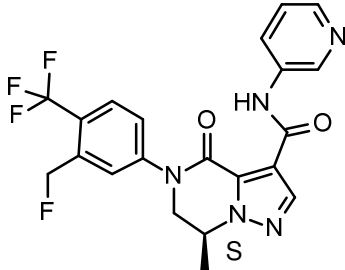
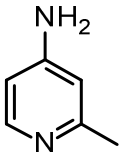
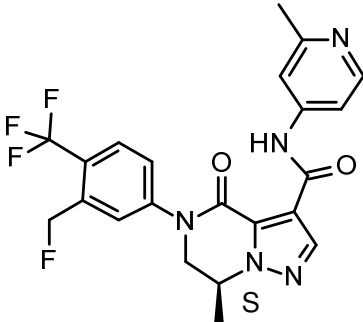
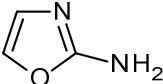
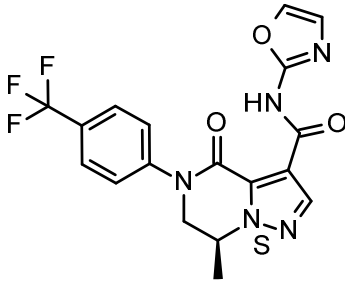
Intermediario	Reactivo	Compuesto Final
I-82		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 32</b></p>
I-82		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 33</b></p>
I-82		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 34</b></p>
I-77		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 35 (**)</b></p>

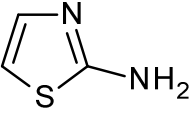
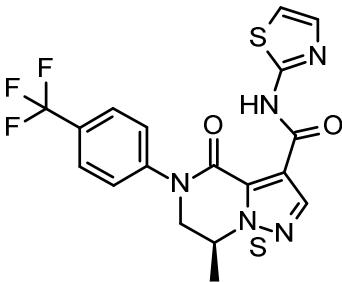
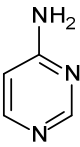
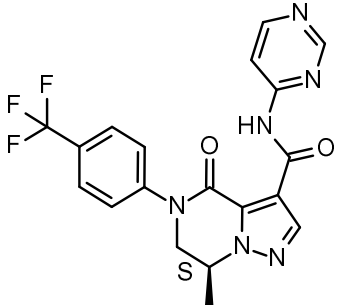
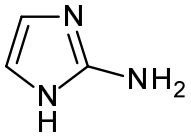
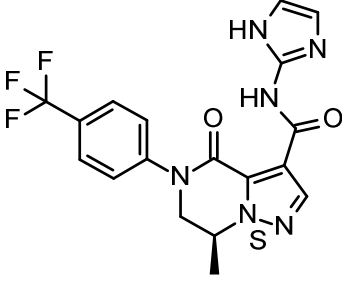
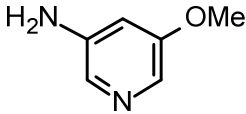
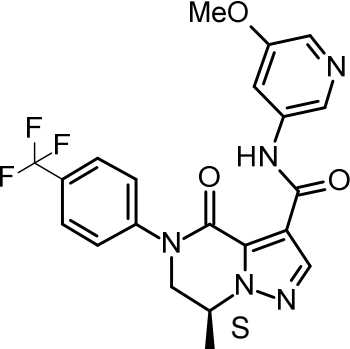
Intermediario	Reactivo	Compuesto Final
I-77		 <p data-bbox="975 645 1198 678"><b>Comp. No. 36</b> (±)(**)</p>
I-77		 <p data-bbox="1010 1059 1161 1093"><b>Comp. No. 37</b></p>
I-77		 <p data-bbox="1010 1451 1161 1485"><b>Comp. No. 38</b></p>
I-77		 <p data-bbox="1010 1854 1161 1888"><b>Comp. No. 39</b></p>

Intermediario	Reactivo	Compuesto Final
I-77		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 40</b></p>
I-83		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 41 (±)(**)</b></p>
I-83		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 42</b></p>
I-83		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 43</b></p>

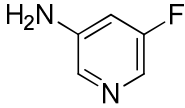
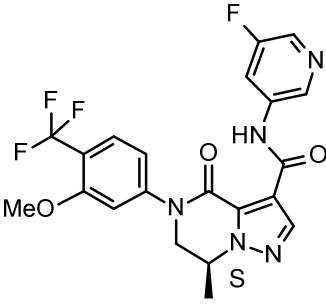
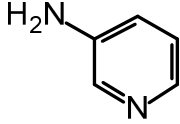
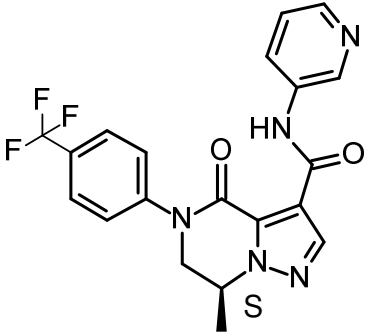
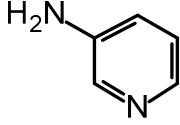
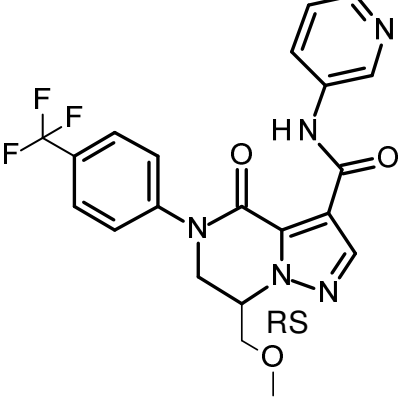
Intermediario	Reactivo	Compuesto Final
I-81		 <p data-bbox="1007 645 1166 674"><b>Comp. No. 44</b></p>
I-81		 <p data-bbox="1007 1039 1166 1068"><b>Comp. No. 45</b></p>
I-76		 <p data-bbox="986 1413 1182 1442"><b>Comp. No. 46 (**)</b></p>
I-76		 <p data-bbox="970 1816 1198 1845"><b>Comp. No. 47 (±)(**)</b></p>

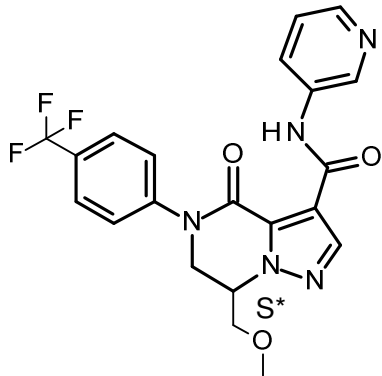
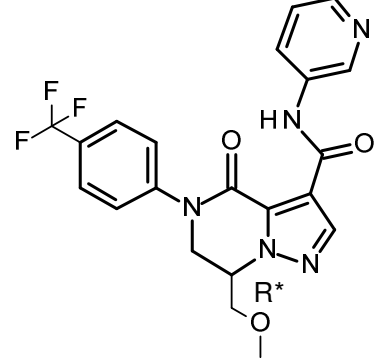
Intermediario	Reactivo	Compuesto Final
I-76		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 48</b></p>
I-76		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 49 (.HCl)</b></p>
I-76		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 50</b></p>
I-76		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 51</b></p>

Intermediario	Reactivo	Compuesto Final
I-75		 <p data-bbox="986 645 1185 674"><b>Comp. No. 52 (**)</b></p>
I-75		 <p data-bbox="1007 1010 1169 1039"><b>Comp. No. 53</b></p>
I-75		 <p data-bbox="986 1402 1185 1431"><b>Comp. No. 54 (**)</b></p>
I-74		 <p data-bbox="999 1787 1177 1816"><b>Comp. No. 139</b></p>

Intermediario	Reactivo	Compuesto Final
I-74		 <p data-bbox="1002 651 1169 678"><b>Comp. No. 140</b></p>
I-74		 <p data-bbox="1002 1021 1169 1048"><b>Comp. No. 141</b></p>
I-74		 <p data-bbox="1002 1379 1169 1406"><b>Comp. No. 142</b></p>
I-74		 <p data-bbox="1002 1794 1169 1821"><b>Comp. No. 144</b></p>

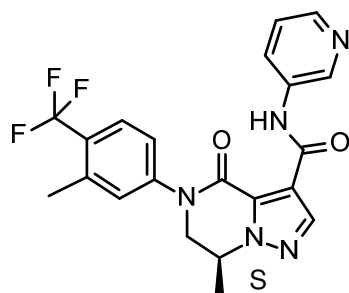


Intermediario	Reactivo	Compuesto Final
I-82		 <p data-bbox="1002 651 1179 678"><b>Comp. No. 117</b></p>
I-74		 <p data-bbox="1002 1070 1179 1099"><b>Comp. No. 153</b></p>
I-96		 <p data-bbox="1002 1541 1179 1570"><b>Comp. No. 165</b></p> <p data-bbox="847 1570 1326 1702">El <b>Comp. No. 165</b> se purificó mediante SFC quiral (Fase estacionaria: CHIRALPAK IC 5µm 250x20mm, Fase móvil: 60% CO<sub>2</sub>, 40% iPrOH) para proporcionar el <b>Comp. No. 158</b> y <b>Comp. No. 159</b></p>

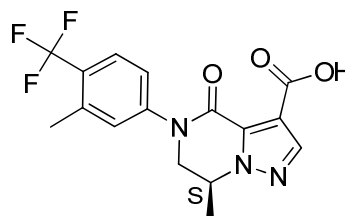
Intermediario	Reactivo	Compuesto Final
		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 158</b></p>  <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 159</b></p>

(‡) Los compuestos **Comp. No. 36**, **41** y **47** se prepararon de forma alternativa de acuerdo con un método análogo al descrito en **E-8**, comenzando a partir de **I-59'**, **I-64'** e **I-58'**, respectivamente; (\*\*) los Compuestos **Comp. No. 20**, **Comp. No. 21**, **Comp. No. 25**, **Comp. No. 26**, **Comp. No. 35**, **Comp. No. 36**, **Comp. No. 41**, **Comp. No. 46**, **Comp. No. 47**, **Comp. No. 52**, **Comp. No. 54** se prepararon de forma alternativa de acuerdo con el método (diferentes sistemas de disolventes en fase inversa de purificación) descrito más adelante, lo que dio como resultado el compuesto deseado y la correspondiente especie de ácido carboxílico:

#### Ejemplo 1a (E-1a)



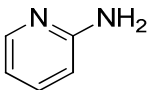
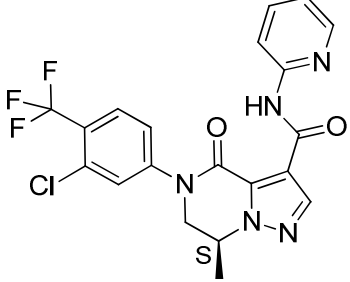
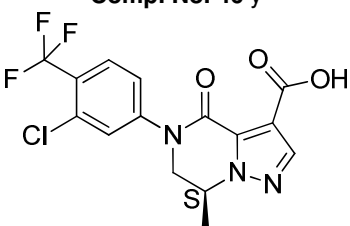
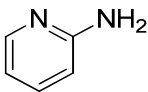
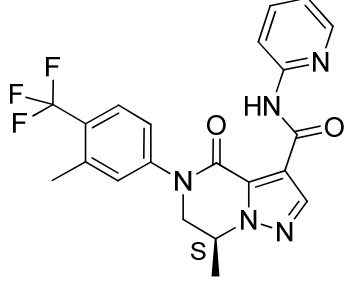
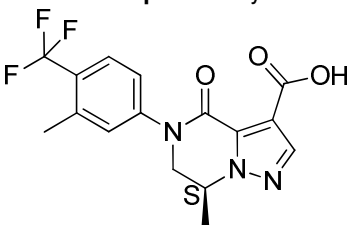
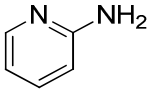
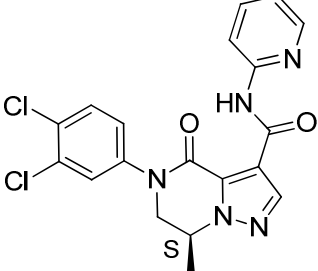
**Comp. No. 36**

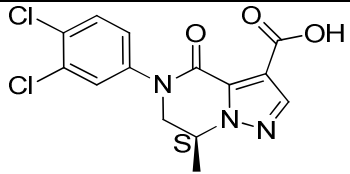
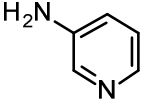
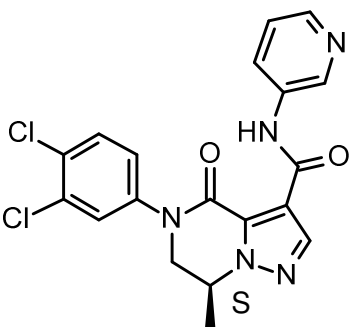
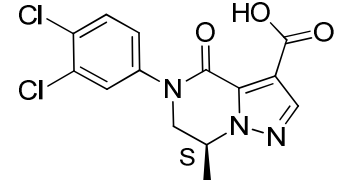
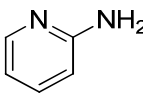
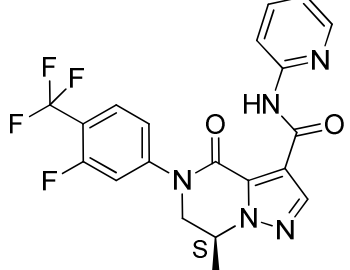
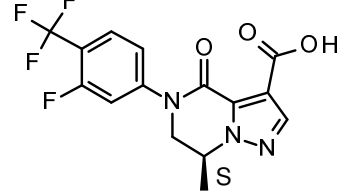
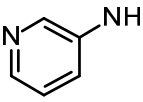
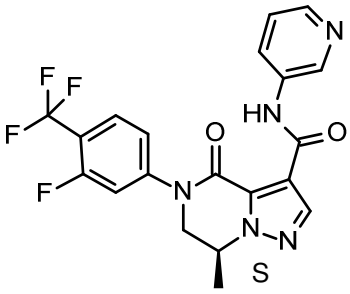


**I-77**

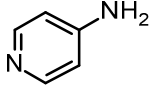
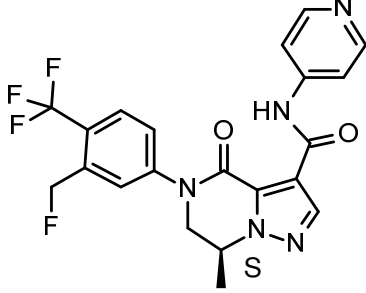
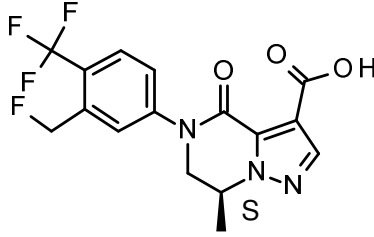
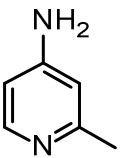
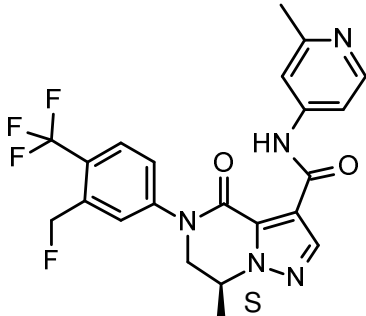
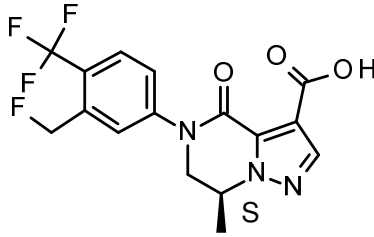
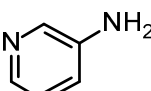
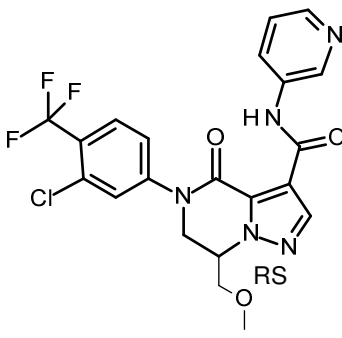
Se agregó Et<sub>3</sub>N (0.227 mL, 1.635 mmol) a una mezcla del intermediario **I-40** (237 mg, 0.544 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (2 mg, 0.011 mmol), ddpf (12 mg, 0.022 mmol), 3-aminopiridina (77 mg, 0.818 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL), se agitó a 90°C durante 18h en atmósfera de CO (6 atm). La mezcla se filtró y los disolventes se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante fase inversa de 75% H<sub>2</sub>O (0.1% TFA) - 25% de MeCN a 38% H<sub>2</sub>O (0.1% TFA) - 62% de MeCN. El producto se neutralizó, se concentró y se extrajo con EtOAc para proporcionar el compuesto final **Comp. No. 36** (25 mg, 11%); el compuesto intermediario **I-77** (149 mg, 74%) se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

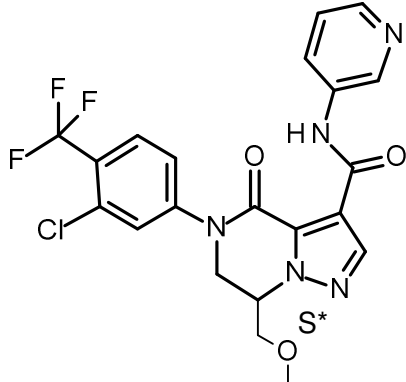
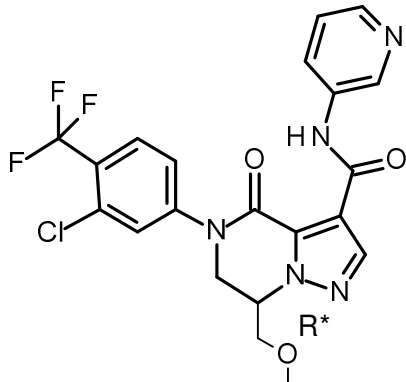
Seguendo un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **Comp. No. 36** y el intermediario **I-77 (E-1a)**, también se sintetizaron los siguientes compuestos e intermediarios:

Intermediario	Reactivo	Compuesto Final
<b>I-42</b>		<div style="text-align: center;">  <p><b>Comp. No. 46 y</b></p>  <p><b>I-76</b></p> </div>
<b>I-40</b>		<div style="text-align: center;">  <p><b>Comp. No. 35 y</b></p>  <p><b>I-77</b></p> </div>
<b>I-39</b>		<div style="text-align: center;">  <p><b>Comp. No. 25</b> y</p> </div>

		 <p><b>I-78</b></p>
<b>I-39</b>		 <p><b>Comp. No. 26 y</b></p>  <p><b>I-78</b></p>
<b>I-41</b>		 <p><b>Comp. No. 20 y</b></p>  <p><b>I-80</b></p>
<b>I-41</b>		 <p><b>Comp. No. 21 y</b></p>

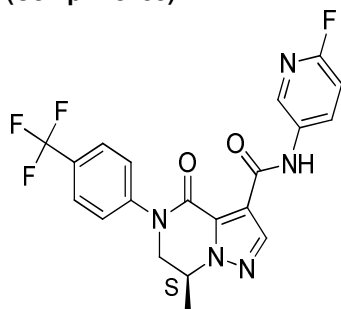
		<p><b>I-80</b></p>
<b>I-44</b>		<p><b>Comp. No. 41 y</b></p> <p><b>I-83</b></p>
<b>I-42</b>		<p><b>Comp. No. 47 y</b></p> <p><b>I-76</b></p>

I-52		 <p><b>Comp. No. 52 y</b></p>  <p><b>I-75</b></p>
I-52		 <p><b>Comp. No. 54 y</b></p>  <p><b>I-75</b></p>
I-99		 <p><b>Comp. No. 164</b> El <b>Comp. No. 164</b> se purificó mediante SFC quiral (Fase estacionaria:</p>

		<p>CHIRALPAK IC 5<math>\mu</math>m 250x20mm, Fase m3vil: 60% CO<sub>2</sub>, 40% MeOH) para proporcionar el <b>Comp. No. 156</b> y <b>Comp. No. 157</b>.</p>  <p><b>Comp. No. 156</b></p>  <p><b>Comp. No. 157</b></p>
--	--	---

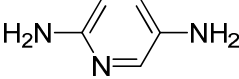
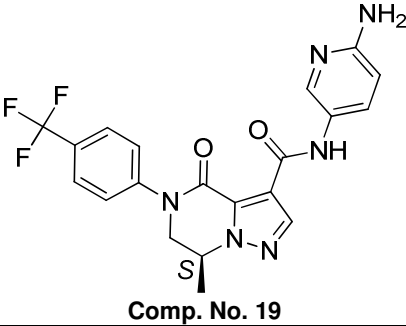
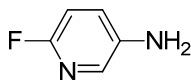
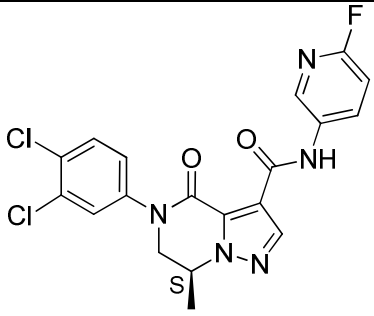
**Ejemplo 2 (E-2)**

(7*S*)-*N*-(6-fluoro-3-piridil)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-3-carboxamida (**Comp. No. 55**)



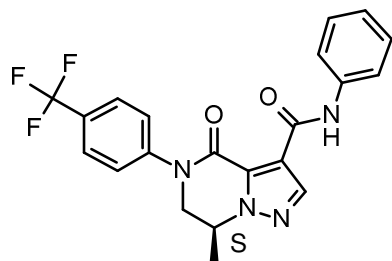
- 5 Se agreg3 DMAP (2 mg, 0.019 mmol) a una mezcla agitada del intermediario **I-87** (200 mg, 0.385 mmol), 5-amino-2-fluoropiridina (86 mg, 0.771 mmol) y Et<sub>3</sub>N (161  $\mu$ L, 1.156 mmol) en THF (6.7 mL) a TA en nitr3geno. La mezcla se agit3 a 70°C durante 18h. El disolvente se concentr3 al vac3o. El producto bruto se purific3 mediante cromatograf3a instant3nea en columna (s3lice; soluci3n de amon3aco 7N en MeOH en DCM 0/100 a 3/97). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vac3o. El producto se purific3 mediante RP HPLC (Fase estacionaria: C18 XBridge 30 x 100 mm 5  $\mu$ m), Fase m3vil: Gradiente de 54% de soluci3n al 0.1% de NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub>H/NH<sub>4</sub>OH pH 9 en agua, 46% de MeCN a 64% de soluci3n al 0.1% de NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub>H/NH<sub>4</sub>OH pH 9 en agua, 36% de MeCN) para proporcionar el compuesto final **Comp. No. 55** (75 mg, 45%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 1.77 (d, *J*=6.7 Hz, 3 H) 4.05 (dd, *J*=12.9, 7.4 Hz, 1 H) 4.33 (dd, *J*=12.8, 4.3 Hz, 1 H) 4.85 (quind, *J*=6.7, 4.5 Hz, 1 H) 6.89 (dd, *J*=8.8, 3.2 Hz, 1 H) 7.55 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.80 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H) 8.28 (ddd, *J*=8.9, 7.1, 2.8 Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 8.45 (dd, *J*=2.3, 1.2 Hz, 1 H) 12.08 (s a, 1 H).
- 10
- 15

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

Intermediario	Reactivo	Compuesto Final
I-87		 <b>Comp. No. 19</b>
I-88		 <b>Comp. No. 56</b>

### 5 Ejemplo 3 (E-3)

(7S)-7-Metil-4-oxo-N-fenil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida (**Comp. No. 57**)

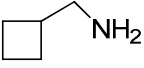
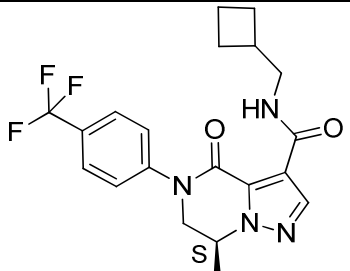
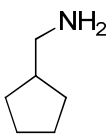
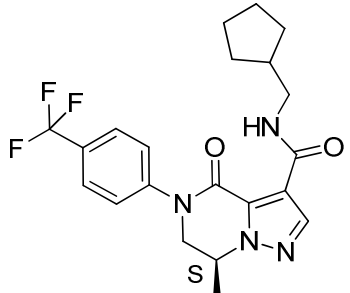
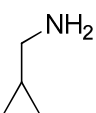
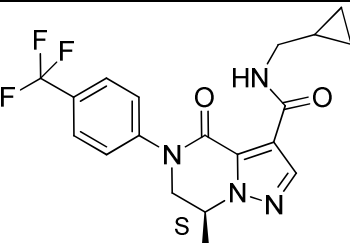
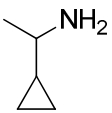
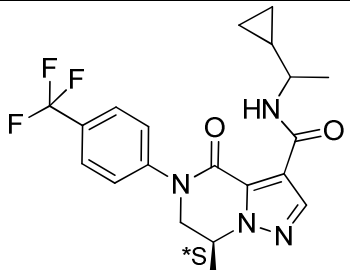
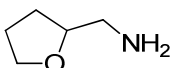
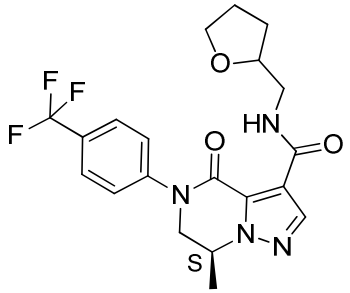


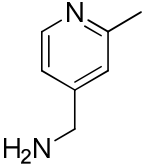
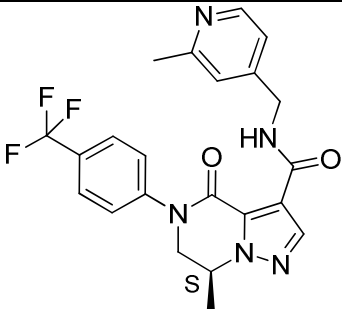
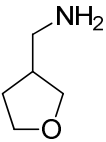
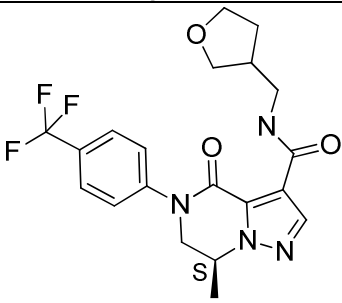
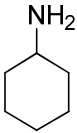
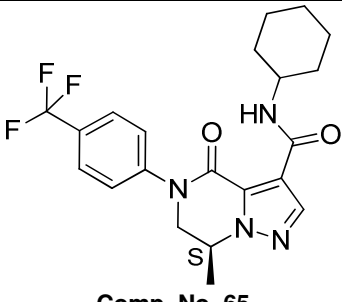
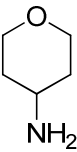
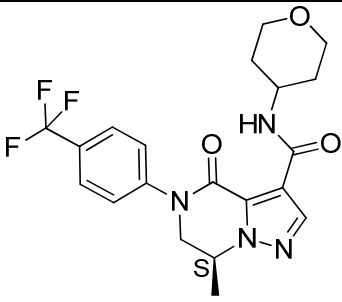
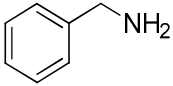
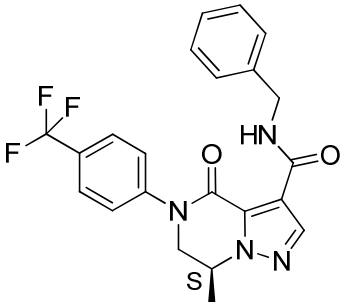
Se agregó en porciones HBTU (251 mg, 0.663 mmol) a una solución agitada del intermediario **I-74** (150 mg, 0.442 mmol), anilina (48  $\mu$ L, 0.53 mmol) y DIPEA (219  $\mu$ L, 1.326 mmol) en DMF (3 mL). La mezcla se agitó a TA durante 16h. La mezcla se diluyó con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con EtOAc. Luego la capa orgánica se separó, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante fase inversa de 50% [25mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  pH=8] -50% [MeCN: MeOH 1:1] a 0%[25mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  pH=8] - 100% [MeCN: MeOH 1:1]. Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se concentraron al vacío. El producto se trituró con DIPE para proporcionar el compuesto final **Comp. No. 57** (115 mg, 62%) como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1.77 (d,  $J=6.6$  Hz, 3 H) 4.02 (dd,  $J=12.9, 7.3$  Hz, 1 H) 4.32 (dd,  $J=12.9, 4.3$  Hz, 1 H) 4.76 - 4.92 (m, 1 H) 7.03 - 7.13 (m, 1 H) 7.31 (t,  $J=7.9$  Hz, 2 H) 7.55 (d,  $J=8.2$  Hz, 2 H) 7.73 (d,  $J=7.6$  Hz, 2 H) 7.79 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 11.86 (s a, 1 H).

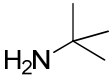
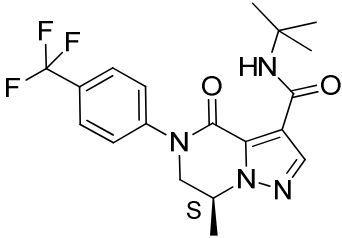
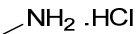
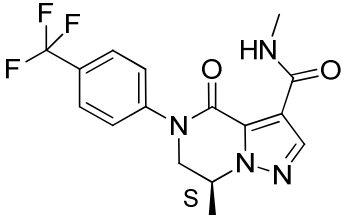
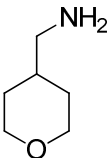
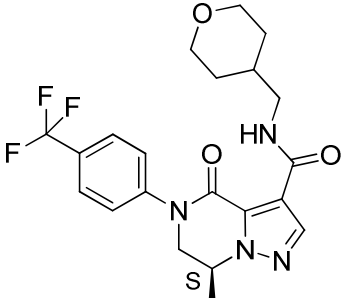
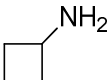
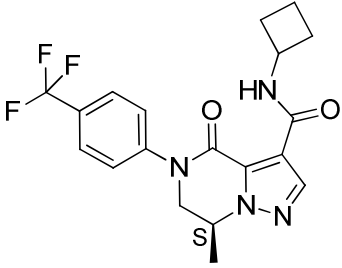
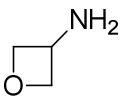
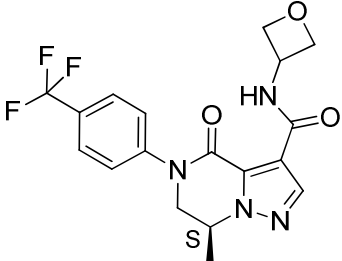
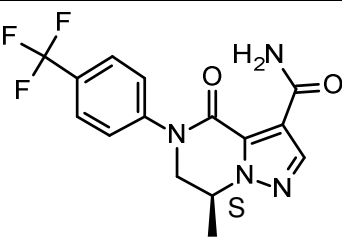
Seguendo un procedimiento análogo al descrito para **E-3**, también se sintetizaron los siguientes compuestos:

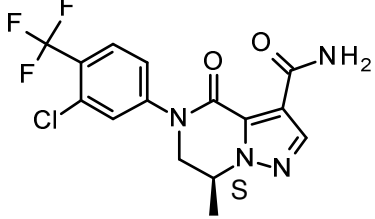
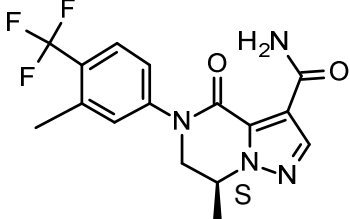
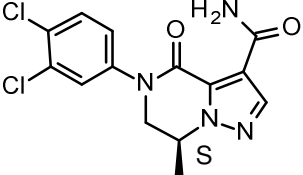
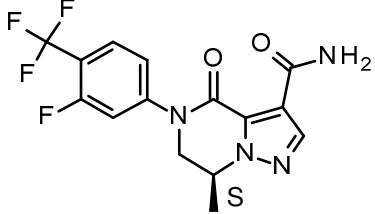
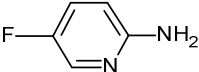
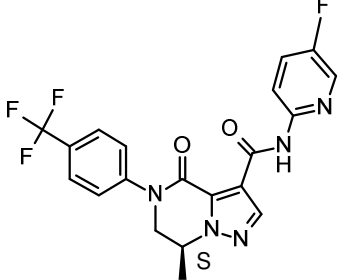
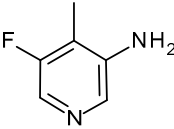
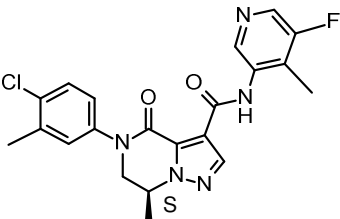
Intermediario	Reactivo	Compuesto Final
---------------	----------	-----------------

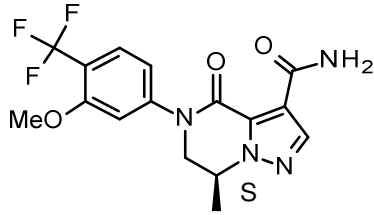
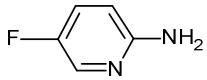
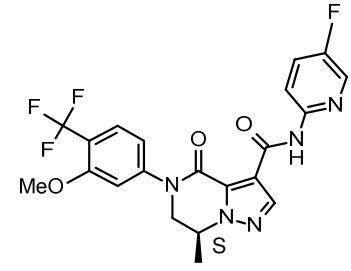
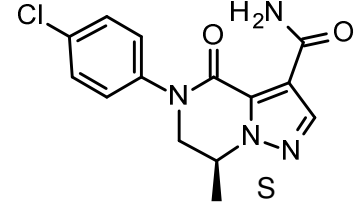
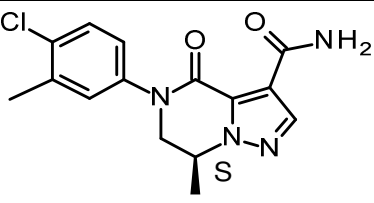
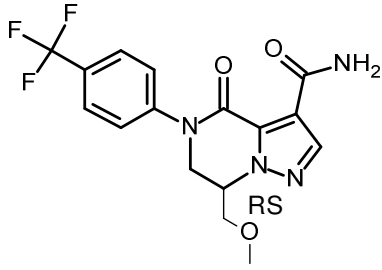


Intermediario	Reactivo	Compuesto Final
I-74		 <p data-bbox="1094 573 1254 602"><b>Comp. No. 58</b></p>
I-74		 <p data-bbox="1094 909 1254 938"><b>Comp. No. 59</b></p>
I-74		 <p data-bbox="1094 1189 1254 1218"><b>Comp. No. 60</b></p>
I-74		 <p data-bbox="1094 1498 1254 1527"><b>Comp. No. 61</b></p>
I-74		 <p data-bbox="1094 1823 1254 1852"><b>Comp. No. 62</b></p>

Intermediario	Reactivo	Compuesto Final
I-74		 <p data-bbox="1094 607 1251 633"><b>Comp. No. 63</b></p>
I-74		 <p data-bbox="1094 936 1251 963"><b>Comp. No. 64</b></p>
I-74		 <p data-bbox="1094 1249 1251 1276"><b>Comp. No. 65</b></p>
I-74		 <p data-bbox="1094 1579 1251 1606"><b>Comp. No. 66</b></p>
I-74		 <p data-bbox="1094 1915 1251 1942"><b>Comp. No. 67</b></p>

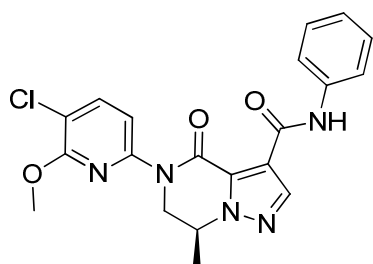
Intermediario	Reactivo	Compuesto Final
I-74	 <chem>CC(C)(C)N</chem>	 <p><b>Comp. No. 68</b></p>
I-74	 <chem>CN</chem> .HCl	 <p><b>Comp. No. 69</b></p>
I-74	 <chem>NCCOCCO</chem>	 <p><b>Comp. No. 70</b></p>
I-74	 <chem>C1CCNC1</chem>	 <p><b>Comp. No. 71</b></p>
I-74	 <chem>C1CCOC1N</chem>	 <p><b>Comp. No. 72</b></p>
I-74	$\text{NH}_4\text{Cl}$	 <p><b>I-69 y Comp. No. 73</b></p>

Intermediario	Reactivo	Compuesto Final
I-76	NH <sub>4</sub> Cl	 <p data-bbox="1098 551 1251 577"><b>Comp. No. 74</b></p>
I-77	NH <sub>4</sub> Cl	 <p data-bbox="1098 842 1251 869"><b>Comp. No. 75</b></p>
I-78	NH <sub>4</sub> Cl	 <p data-bbox="1098 1084 1251 1111"><b>Comp. No. 76</b></p>
I-80	NH <sub>4</sub> Cl	 <p data-bbox="1098 1361 1251 1391"><b>Comp. No. 77</b></p>
I-80		 <p data-bbox="1098 1706 1251 1733"><b>Comp. No. 78</b></p>
I-81	 <p data-bbox="767 1955 813 1982"><b>I-93</b></p>	 <p data-bbox="1098 1991 1251 2018"><b>Comp. No. 79</b></p>

Intermediario	Reactivo	Compuesto Final
I-82	NH <sub>4</sub> Cl	 <b>Comp. No. 80</b>
I-82		 <b>Comp. No. 81</b>
I-83	NH <sub>4</sub> Cl	 <b>Comp. No. 82</b>
I-81	NH <sub>4</sub> Cl	 <b>Comp. No. 166</b>
I-96	NH <sub>4</sub> Cl	 <b>I 97</b>

**Ejemplo 4 (E-4)**

(7S)-5-(5-Cloro-6-metoxi-2-piridil)-7-metil-4-oxo-N-fenil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida (**Comp. No. 83**)

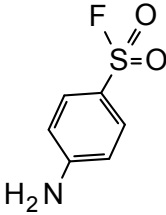
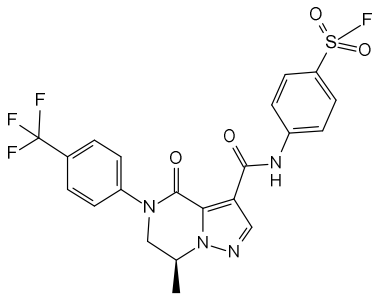


Una mezcla del intermediario **I-79** (100 mg, 0.297 mmol), anilina (30  $\mu$ L, 0.327 mmol), HATU (147 mg, 0.386 mmol) y DIPEA (119  $\mu$ L, 0.683 mmol) en DMF (1.5 mL) se agitó a 80°C durante 16h. La mezcla se diluyó en DCM y se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto bruto se trituró con MeOH para proporcionar el compuesto final **Comp. No. 83** (75 mg, 61%) como un sólido amarillo claro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 1.73 (d, *J*=6.7 Hz, 3 H) 4.03 (s, 3 H) 4.34 (dd, *J*=13.6, 7.2 Hz, 1 H) 4.56 (dd, *J*=13.6, 4.2 Hz, 1 H) 4.79 (quind, *J*=6.7, 6.7, 6.7, 6.7, 4.3 Hz, 1 H) 7.05 - 7.15 (m, 1 H) 7.29 - 7.40 (m, 2 H) 7.61 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.74 - 7.77 (m, 2 H) 7.77 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 11.91 (s, 1 H).

5

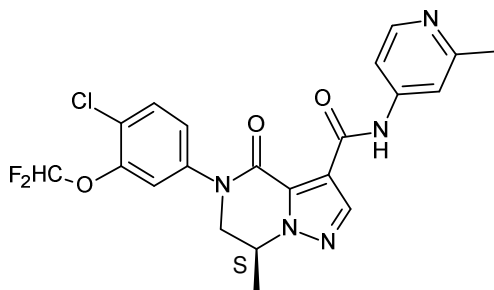
10

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para **E-4**, también se sintetizaron los siguientes compuestos:

Intermediario	Reactivo	Compuesto Final
I-74		 Comp. No. 167

**Ejemplo 5 (E-5)**

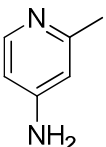
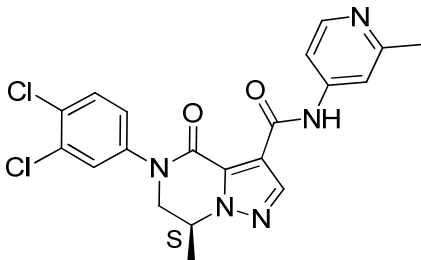
5 (7S)-5-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenil]-7-metil-N-(2-metil-4-piridil)-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida (**Comp. No. 84**)

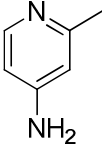
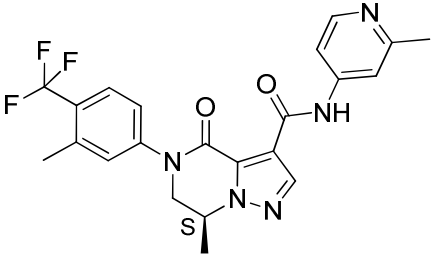
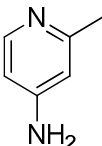
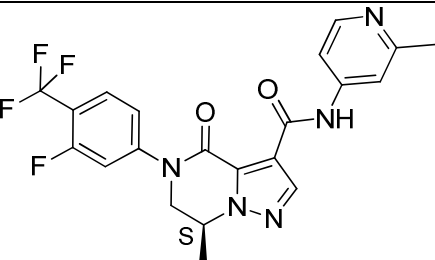
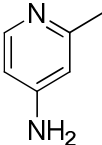
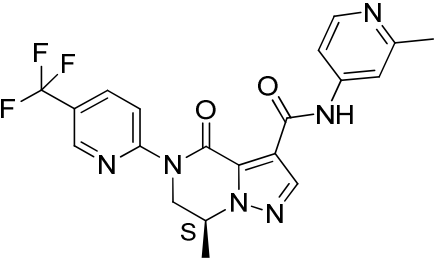
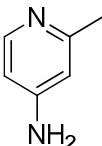
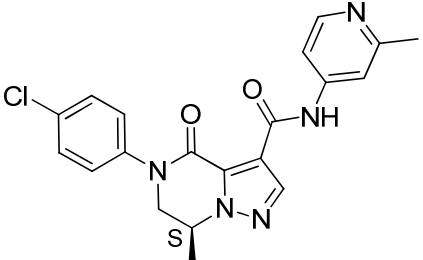
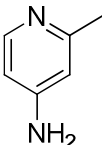
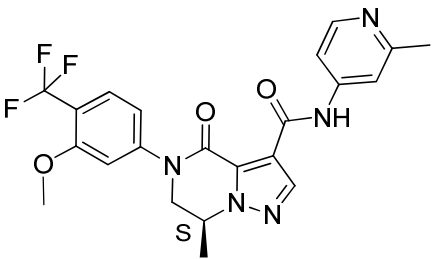


10 Se agregó Et<sub>3</sub>N (275  $\mu$ L, 1.983 mmol) a una mezcla del intermediario **I-49** (290 mg, 0.693 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (3 mg, 0.013 mmol), dppf (14 mg, 0.026 mmol), 4-amino-2-metilpiridina (71 mg, 0.661 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) se agitó en atmósfera de CO (6 atm) a 90°C durante 18h. La mezcla se diluyó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío.

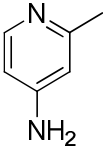
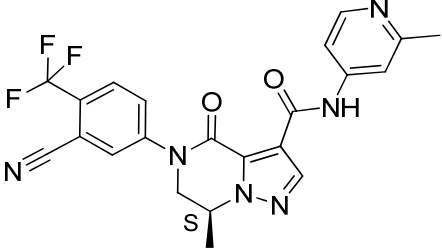
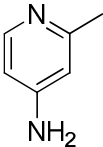
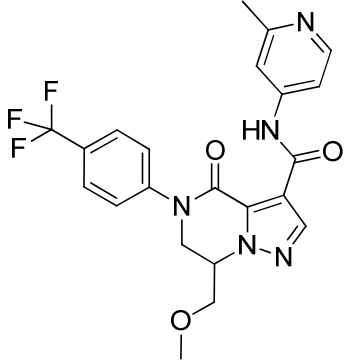
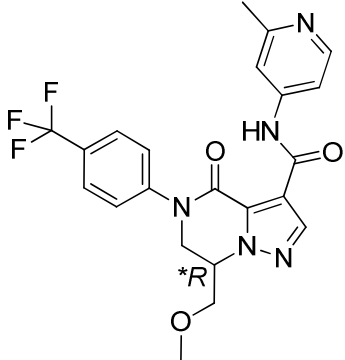
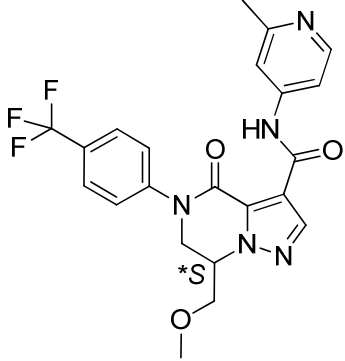
15 El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; EtOAc en heptano 0/100 a 90/10). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se concentraron al vacío. El producto se trituró con pentano para proporcionar el compuesto final **Comp. No. 84** (135 mg, 45%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 1.76 (d, J=6.5 Hz, 3 H) 2.53 (s, 3 H) 3.99 (dd, J=12.9, 7.6 Hz, 1 H) 4.26 (dd, J=12.9, 4.3 Hz, 1 H) 4.75 - 4.90 (m, 1 H) 6.63 (t, J=72.7 Hz, 1 H) 7.22 - 7.29 (m, 1 H) 7.33 (s, 1 H) 7.47 (d, J=5.6 Hz, 1 H) 7.50 (s, 1 H) 7.61 (d, J=8.7 Hz, 1 H) 8.32 (s, 1 H) 8.36 (d, J=5.6 Hz, 1 H) 12.08 (s, 1 H).

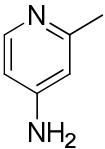
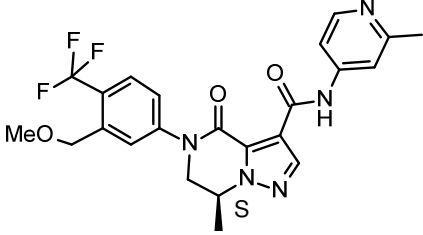
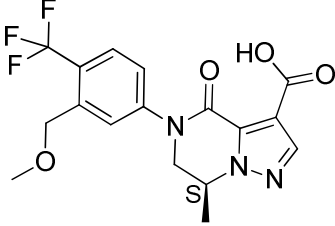
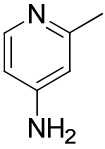
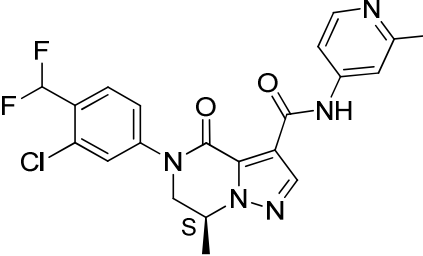
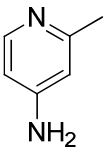
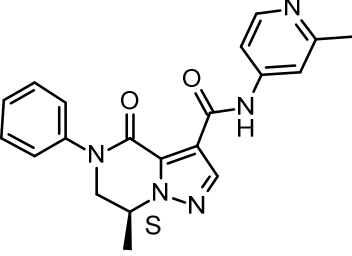
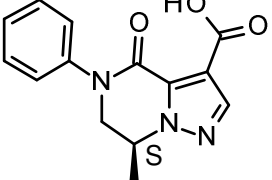
Seguendo un procedimiento análogo al descrito para **E-5**, también se sintetizaron los siguientes compuestos:

Intermediario	Reactivo	Compuesto Final
I-39		 Comp. No. 85

I-40		 <b>Comp. No. 86</b>
I-41		 <b>Comp. No. 87</b>
I-43		 <b>Comp. No. 88</b>
I-44		 <b>Comp. No. 89</b>
I-45		 <b>Comp. No. 90</b>

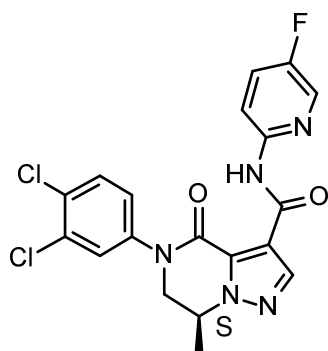


<p>I-46</p>		 <p><b>Comp. No. 91</b></p>
<p>I-53</p>		 <p><b>Comp. No. 92</b></p> <p>Luego se separó mediante SFC quiral (Fase estacionaria: CHIRALPAK IC 5µm 250 x 30 mm, Fase móvil: 60% CO<sub>2</sub>, 40% EtOH(0.3% iPrNH<sub>2</sub>)) - proporcionando 126 mg del <b>Comp. No. 92</b> y 135 mg del <b>Comp. No. 93</b></p>  <p><b>Comp. No. 93</b></p>  <p><b>Comp. No. 94</b></p>

I-47		 <p><b>Comp. No. 95</b> y también se obtuvo</p>  <p><b>I-85</b></p>
I-48		 <p><b>Comp. No. 96</b></p>
I-55		 <p><b>Comp. No. 97</b> y también se obtuvo</p>  <p><b>I-84</b></p>

**Ejemplo 6 (E-6)**

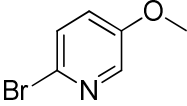
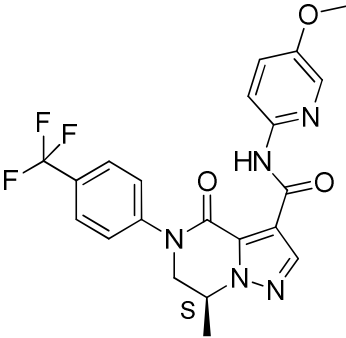
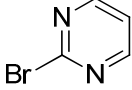
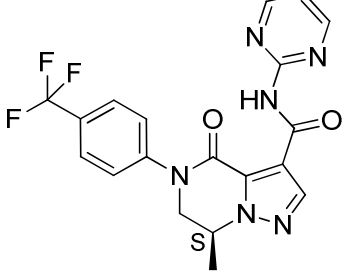
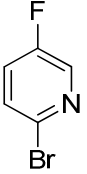
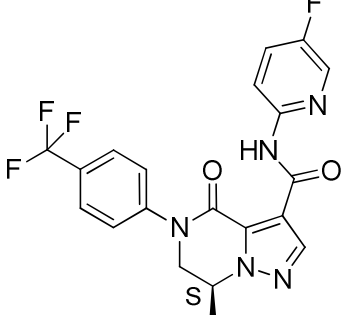
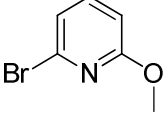
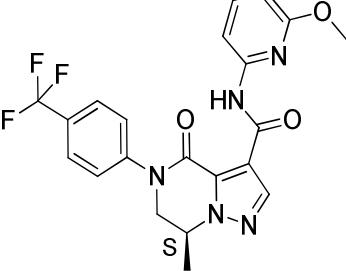
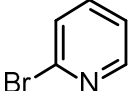
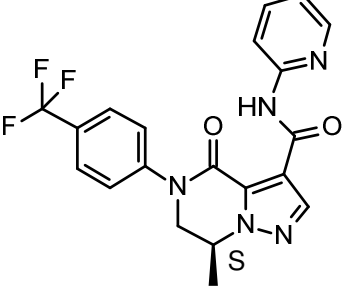
(7S)-5-(3,4-Diclorofenil)-N-(5-fluoro-2-piridil)-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida (**Comp. No. 98**)

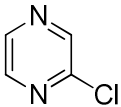
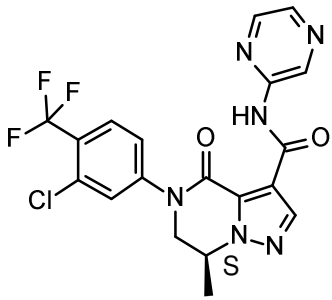
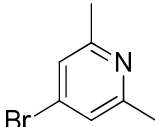
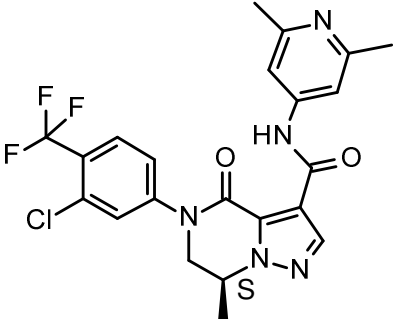
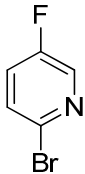
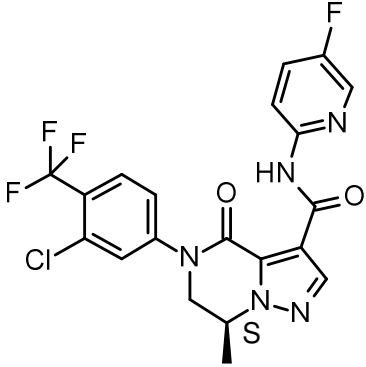
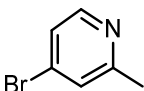
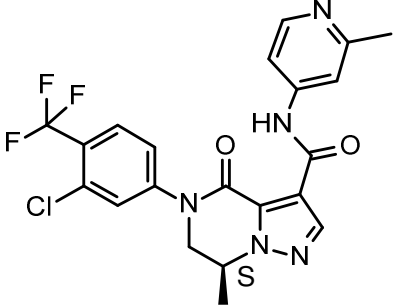


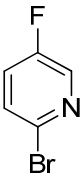
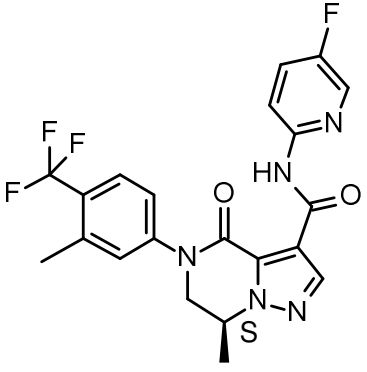
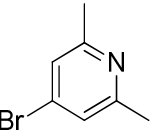
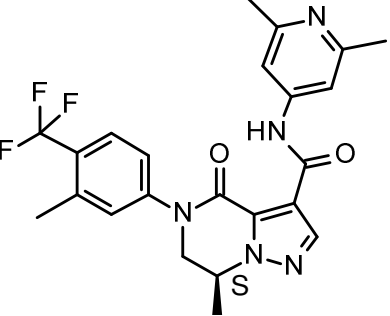
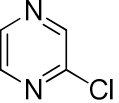
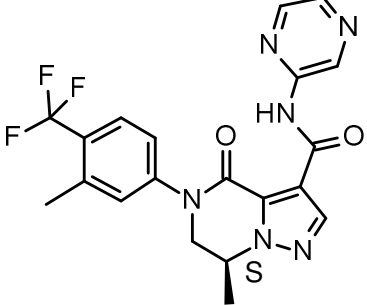
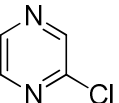
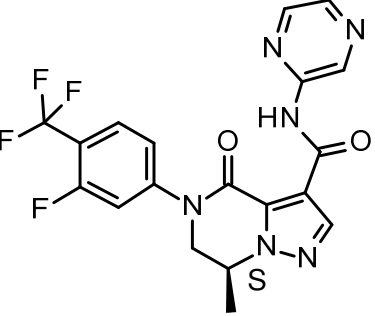
5 Se agregaron  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (24 mg, 0.026 mmol) y 2-bromo-5-fluoropiridina (78 mg, 0.442 mmol) a una mezcla agitada del compuesto **Comp. No. 76** (150 mg, 0.442 mmol), Xantphos (26 mg, 0.044 mmol),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (281 mg, 1.326 mmol) en THF (6 mL) en un tubo sellado y en nitrógeno. La mezcla se agitó a  $90^\circ\text{C}$  durante 4h. La mezcla se trató con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y los disolventes se concentraron 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 concentraron al vacío para proporcionar el compuesto final **Comp. No. 98** (178 mg, 93%) como un sólido crema después de triturar con DIPE.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1.75 (d,  $J=6.7$  Hz, 3 H) 3.97 (dd,  $J=12.9, 7.4$  Hz, 1 H) 4.26 (dd,  $J=12.8, 4.3$  Hz, 1 H) 4.82 (quind,  $J=6.7, 4.4$  Hz, 1 H) 7.26 (dd,  $J=8.6, 2.5$  Hz, 1 H) 7.43 (ddd,  $J=9.1, 7.8, 3.0$  Hz, 1 H) 7.51 (d,  $J=2.5$  Hz, 1 H) 7.55 (d,  $J=8.6$  Hz, 1 H) 8.19 (d,  $J=3.0$  Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 8.38 (dd,  $J=9.2, 3.9$  Hz, 1 H) 12.39 (s a, 1 H).

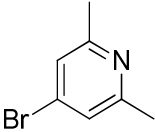
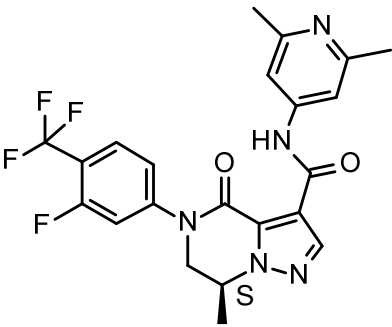
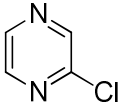
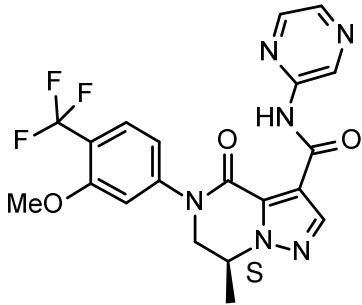
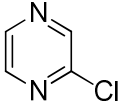
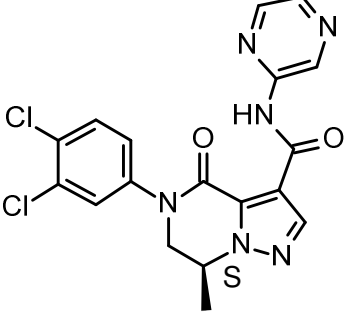
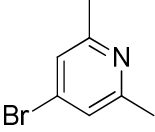
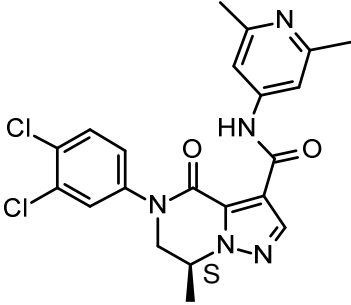
15 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para **E-6**, también se sintetizaron los siguientes compuestos:

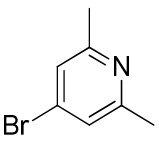
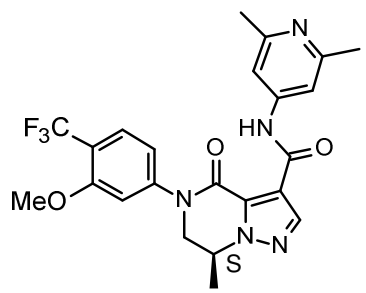
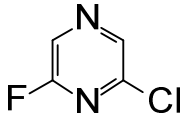
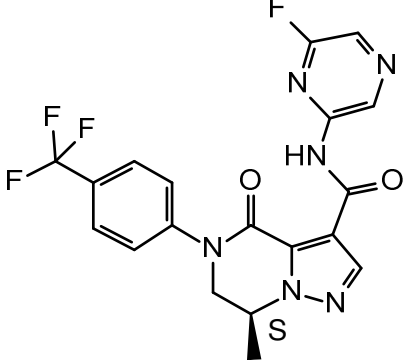
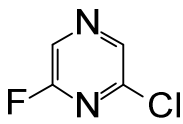
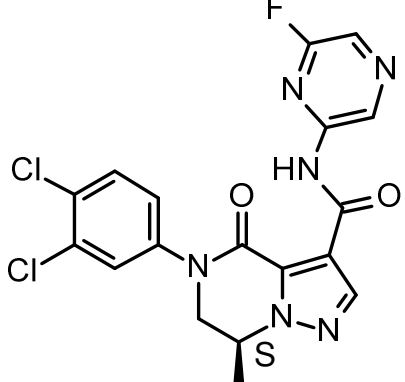
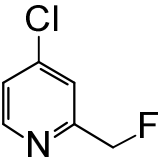
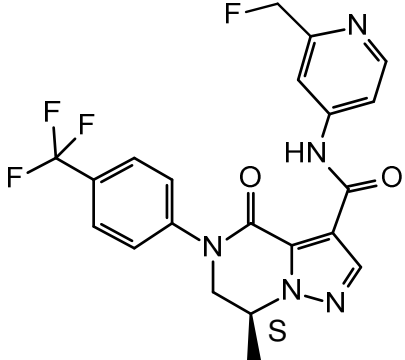
Intermediario	Reactivo	Compuesto Final
I-69		
I-69		
I-69		

I-69		<p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 101</b></p>  <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 102</b></p>
I-69		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 103</b></p>
I-69		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 104</b></p>
I-69		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 105</b></p>
I-69		 <p style="text-align: center;"><b>Comp. No. 9</b></p>

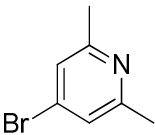
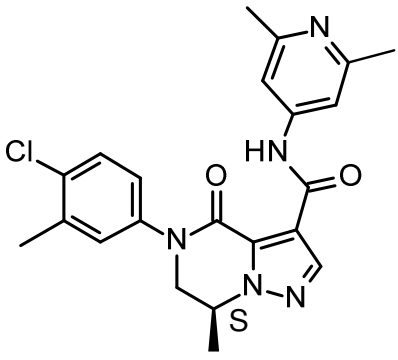
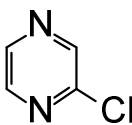
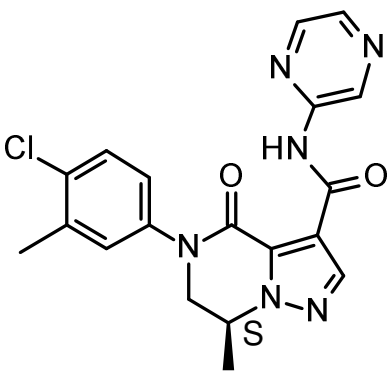
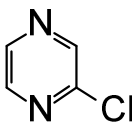
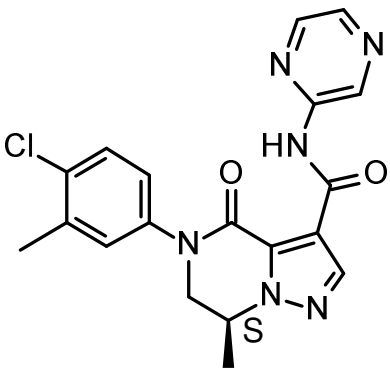
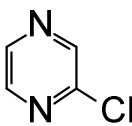
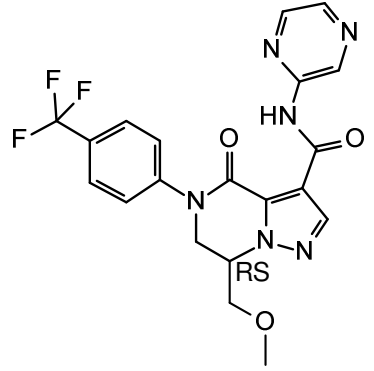
<p>Comp. No. 74</p>		 <p>Comp. No. 106</p>
<p>Comp. No. 74</p>		 <p>Comp. No. 107</p>
<p>Comp. No. 74</p>		 <p>Comp. No. 108</p>
<p>Comp. No. 74</p>		 <p>Comp. No. 109</p>

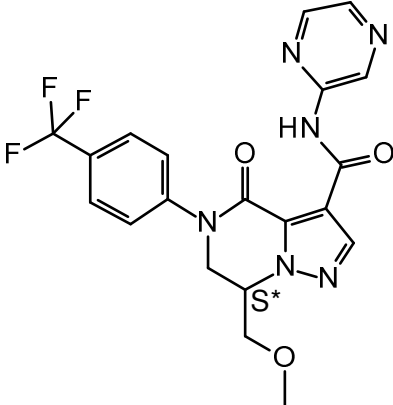
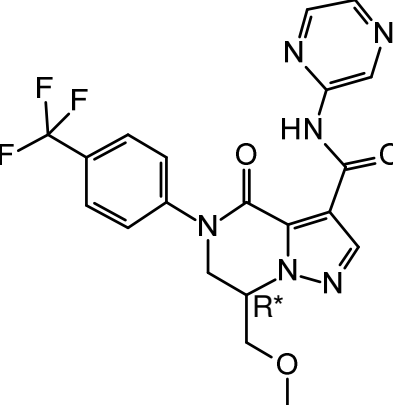
<p>Comp. No. 75</p>		 <p>Comp. No. 110</p>
<p>Comp. No. 75</p>		 <p>Comp. No. 111</p>
<p>Comp. No. 75</p>		 <p>Comp. No. 112</p>
<p>Comp. No. 77</p>		 <p>Comp. No. 113</p>

<p><b>Comp. No. 77</b></p>		 <p><b>Comp. No. 114</b></p>
<p><b>Comp. No. 80</b></p>		 <p><b>Comp. No. 115</b></p>
<p><b>Comp. No. 76</b></p>		 <p><b>Comp. No. 116</b></p>
<p><b>Comp. No. 76</b></p>		 <p><b>Comp. No. 118</b></p>

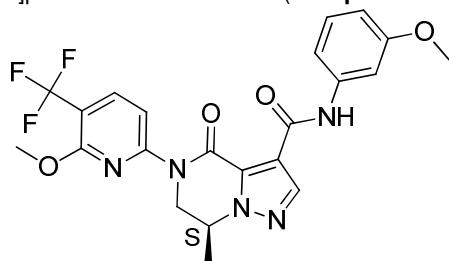
<p><b>Comp. No. 80</b></p>		 <p><b>Comp. No. 143</b></p>
<p><b>I-69</b></p>		 <p><b>Comp. No. 145</b></p>
<p><b>I-69(Procedimiento A)</b></p>		 <p><b>Comp. No. 146</b></p>
<p><b>I-69</b></p>		 <p><b>Comp. No. 151</b></p>



<p>Comp. No. 166</p>		 <p>Comp. No. 160</p>
<p>Comp. No. 166</p>		 <p>Comp. No. 161</p>
<p>Comp. No. 82</p>		 <p>Comp. No. 162</p>
<p>I-97</p>		 <p>Comp. No. 163</p> <p>El <b>Comp. No. 163</b> se purificó mediante SFC quiral (Fase estacionaria:</p>

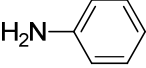
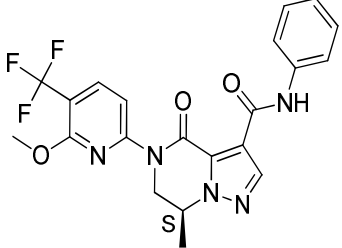
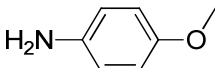
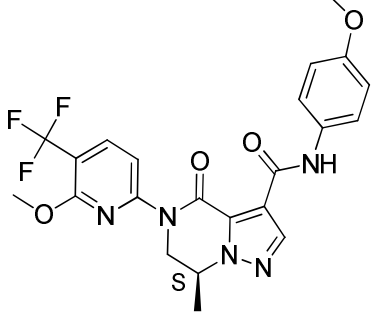
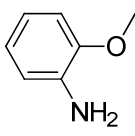
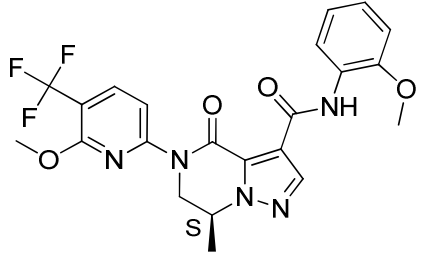
		<p>CHIRALCEL OD-H 5<math>\mu</math>m 250x20mm, Fase móvil: 70% CO<sub>2</sub>, 30% iPrOH) para proporcionar el <b>Comp. No. 154</b> y <b>Comp. No. 155</b>.</p>  <p><b>Comp. No. 154</b></p>  <p><b>Comp. No. 155</b></p>
--	--	--

**Ejemplo 7 (E-7)** (7*S*)-*N*-(3-Metoxifenil)-5-[6-metoxi-5-(trifluorometil)-2-piridil]-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-3-carboxamida (**Comp. No. 119**)



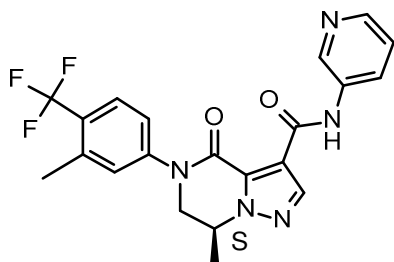
- 5 Se agregó trimetilaluminio (2M en Heptano, 293  $\mu$ L, 0.585 mmol) a una solución agitada de *m*-anisidina (66  $\mu$ L, 0.585 mmol) en THF (2.5mL) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta solución se agregó el intermediario **I-72** (150 mg, 0.390 mmol) en THF (2 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 150°C durante 5 min con irradiación por microondas. El exceso de trimetilaluminio se aplacó con HCl 1N y se diluyó 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
- 10 instantánea en columna (sílice, EtOAc en DCM 0/100 a 20/80). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto final **Comp. No. 119** (92 mg, 49%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 1.74 (d, *J*=6.7 Hz, 3 H) 3.84 (s, 3 H) 4.06 (s, 3 H) 4.40 (dd, *J*=13.8, 7.3 Hz, 1 H) 4.63 (dd, *J*=13.6, 4.2 Hz, 1 H) 4.79 (quind, *J*=6.7, 4.3 Hz, 1 H) 6.67 (ddd, *J*=7.6, 2.5, 1.6 Hz, 1 H) 7.14 - 7.26 (m, 2 H) 7.58 (t, *J*=2.1 Hz, 1 H) 7.78 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 8.00 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 11.82 (s a, 1 H).
- 15

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

Intermediario	Reactivo	Compuesto Final
I-72		 Comp. No. 120
I-72		 Comp. No. 121
I-72		 Comp. No. 122

**Ejemplo 8 (E-8)**

(7S)-7-Metil-5-[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-N-(3-piridil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida (Comp. No. 36)



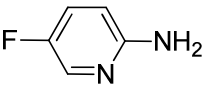
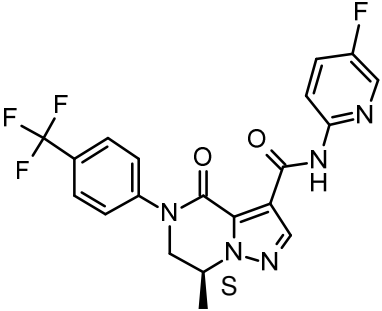
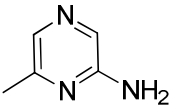
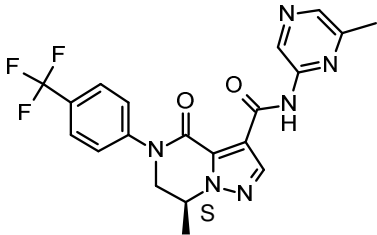
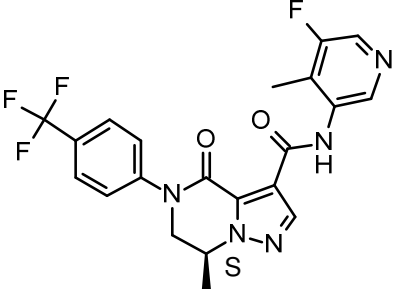
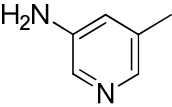
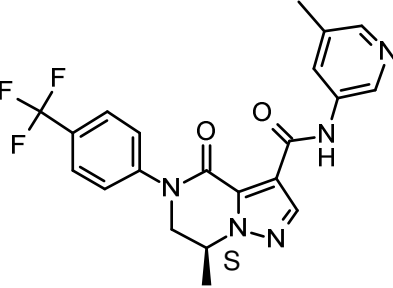
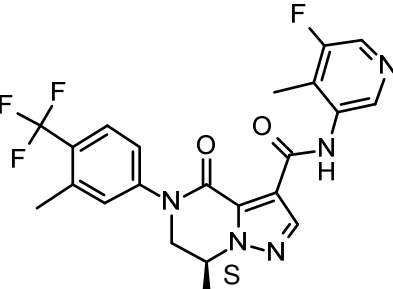
5

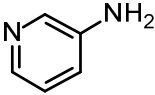
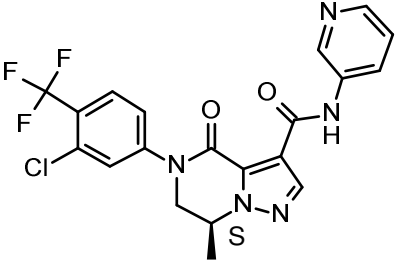
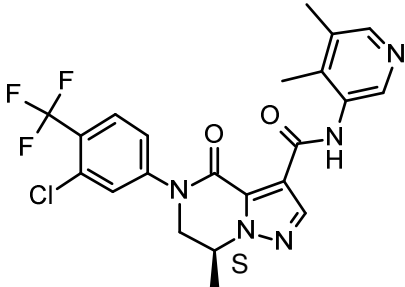
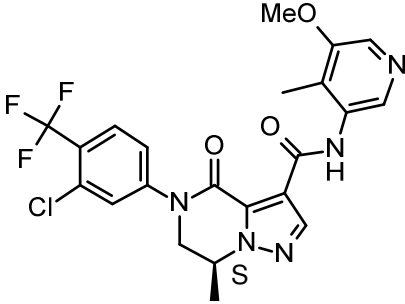
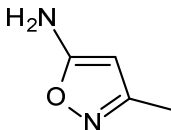
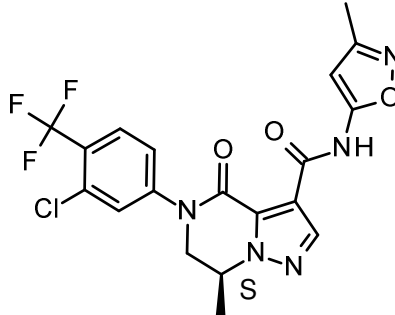
10

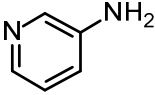
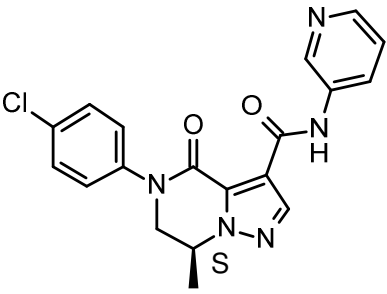
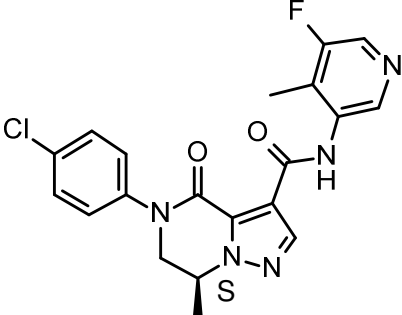
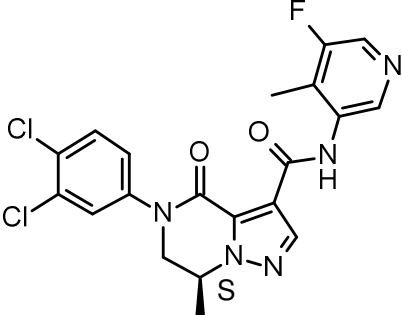
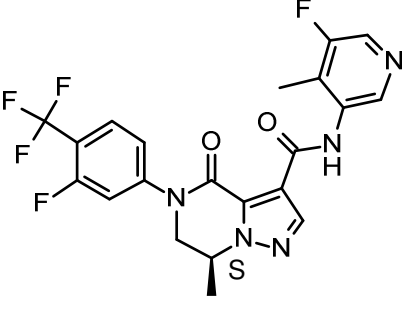
15

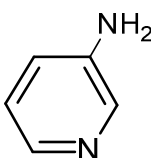
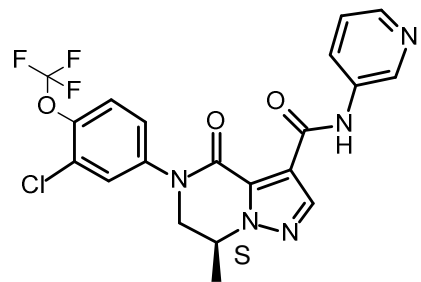
Se agregó solución de complejo de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio (1.3 M en THF, 12.6 mL, 16.33 mmol) a una solución agitada de 3-aminopiridina (1.15 g, 12.25 mmol) en THF (49.5 mL) en nitrógeno. La mezcla se agitó a TA durante 1h. La solución resultante se agregó a una solución agitada del intermediario **I-59** (3 g, 8.16 mmol) en THF (49.5 mL) y la mezcla se agitó a 65°C durante 16h. Se agregó más solución de complejo de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio (1.3 M en THF, 6.3 mL, 8.16 mmol) y la mezcla se agitó a 70°C durante 1h. Se agregó agua y 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 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 concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; MeOH en DCM 0/100 a 10/90). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se concentraron al vacío. El residuo se trituró con DIPE para proporcionar el compuesto final **Comp. No. 36** (2 g, 57%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.76 (d, J=6.4 Hz, 3 H) 2.58 (s, 3 H) 4.01 (dd, J=13.0, 7.2 Hz, 1 H) 4.30 (dd, J=13.0, 4.3 Hz, 1 H) 4.79 - 4.87 (m, 1 H) 7.25 (dd, J=8.1, 4.6 Hz, 1 H) 7.32 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 7.35 (s, 1 H) 7.77 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 8.24 (dt, J=8.4, 1.4 Hz, 1 H) 8.32 (dd, J=4.6, 0.9 Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 8.81 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 12.05 (s a, 1 H).

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para **E-8**, también se sintetizaron los siguientes compuestos:

Intermediario	Reactivo	Compuesto Final
I-61		 <p data-bbox="1054 636 1225 663"><b>Comp. No. 104</b></p>
I-61		 <p data-bbox="1054 936 1225 965"><b>Comp. No. 123</b></p>
I-61	I-93	 <p data-bbox="1054 1285 1225 1317"><b>Comp. No. 124</b></p>
I-61		 <p data-bbox="1054 1655 1225 1682"><b>Comp. No. 8</b></p>
I-59	I-93	 <p data-bbox="1054 2002 1225 2033"><b>Comp. No. 125</b></p>

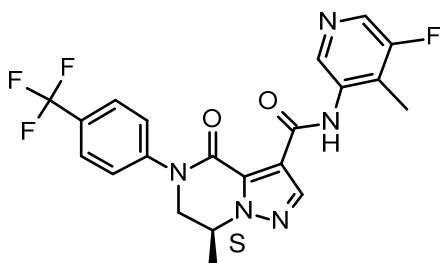
Intermediario	Reactivo	Compuesto Final
I-58		 <p data-bbox="1062 600 1219 622"><b>Comp. No. 47</b></p>
I-58	I-94	 <p data-bbox="1054 965 1227 987"><b>Comp. No. 126</b></p>
I-58	I-95	 <p data-bbox="1054 1339 1227 1361"><b>Comp. No. 127</b></p>
I-58		 <p data-bbox="1054 1738 1227 1760"><b>Comp. No. 128</b></p>

Intermediario	Reactivo	Compuesto Final
I-64		 <p data-bbox="1062 633 1214 658"><b>Comp. No. 41</b></p>
I-64	I-93	 <p data-bbox="1054 1021 1222 1046"><b>Comp. No. 129</b></p>
I-60	I-93	 <p data-bbox="1054 1411 1222 1435"><b>Comp. No. 130</b></p>
I-57	I-93	 <p data-bbox="1054 1778 1222 1803"><b>Comp. No. 131</b></p>

Intermediario	Reactivo	Compuesto Final
I-94		 Comp. No. 152

**Ejemplo 9 (E-9)**

(7S)-N-(5-Fluoro-4-metil-3-piridil)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida  
(**Comp. No. 124**)



5

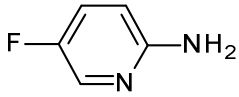
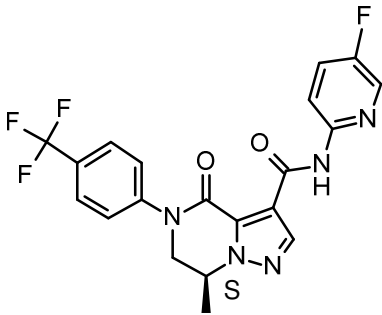
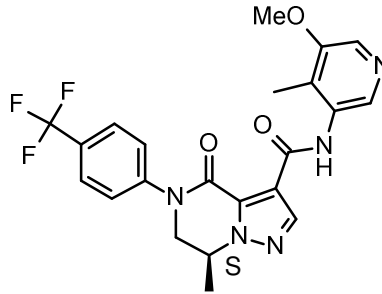
10

15

Se agregó Bis(trimetilsilil)amida de litio (1M en THF, 0.653 mL, 0.653 mmol) a una solución agitada del intermediario **I-93** (75 mg, 0.598 mmol) en THF (5 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min, luego se enfrió hasta alcanzar -10°C y se agregó el intermediario **I-61** (200 mg, 0.544 mmol) en THF (3 mL). La mezcla se agitó a -10°C durante 1h. La mezcla se diluyó con agua 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 concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; EtOAc en DCM 0/100 a 20/80 y luego solución de amoníaco 7N en MeOH en DCM 10/90). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se concentraron al vacío. El residuo se trituró con DIPE para proporcionar el compuesto final **Comp. No. 124** (76 mg, 31%) como un sólido salmón claro. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.78 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H) 2.25 (d, *J*=1.4 Hz, 3 H) 4.05 (dd, *J*=12.9, 7.4 Hz, 1 H) 4.34 (dd, *J*=12.9, 4.2 Hz, 1 H) 4.82 - 4.90 (m, 1 H) 7.53 (d, *J*=8.4 Hz, 2 H) 7.78 (d, *J*=8.4 Hz, 2 H) 8.22 (s, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 8.94 (s, 1 H) 11.56 (s a, 1 H).

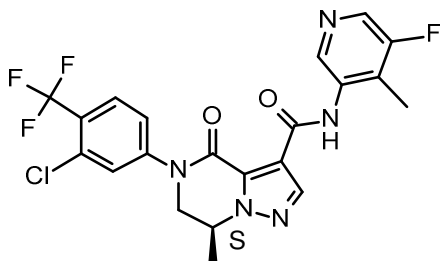
Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para **E-9**, también se sintetizaron los siguientes compuestos:



Intermediario	Reactivo	Compuesto Final
I-61		 <b>Comp. No. 104</b>
I-61	I-95	 <b>Comp. No. 132</b>

**Ejemplo 10 (E-10)**

(7S)-5-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-N-(5-fluoro-4-metil-3-piridil)-7-metil-4-oxo-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida (**Comp. No. 133**)

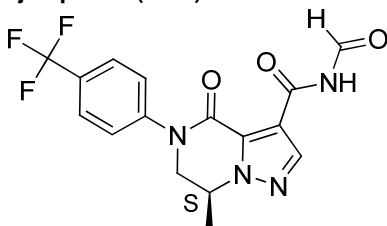


5

10

15

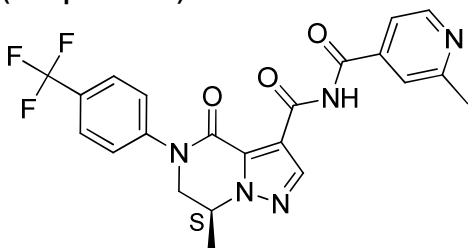
El intermediario **I-93** (56 mg, 0.448 mmol) en THF (1 mL) se agregó a una solución agitada de bromuro de etilmagnesio (1M en THF, 0.448 mL, 0.448 mmol) en nitrógeno. La mezcla se agitó a TA durante 1h. La solución resultante se agregó a una solución agitada del intermediario **I-58** (150 mg, 0.373 mmol) en THF (0.84 mL) y la mezcla se agitó a TA durante 18h. Se agregó agua y 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 concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; EtOAc en DCM 0/100 a 20/80) y luego solución de amoníaco 7N en MeOH en DCM 10/90). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se concentraron al vacío. El residuo se trituró con DIPE para proporcionar el compuesto final **Comp. No. 133** (65 mg, 36%) como un sólido blancuzco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.78 (d, J=6.4 Hz, 3 H) 2.27 (d, J=1.4 Hz, 3 H) 4.05 (dd, J=12.7, 7.5 Hz, 1 H) 4.32 (dd, J=12.9, 4.2 Hz, 1 H) 4.86 (quind, J=6.9, 4.3 Hz, 1 H) 7.43 (dd, J=8.4, 1.4 Hz, 1 H) 7.59 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 7.83 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 8.23 (s a, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 8.95 (s a, 1 H) 11.44 (s, 1 H).

**Ejemplo 11 (E-11)**

A una solución del intermediario **I-69** o **Comp. No. 73** (30 mg, 0.0887 mmol) en DCM (0.568 mL) se agregó *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (15.315  $\mu$ L, 0.115 mmol) a TA. Luego se agregaron 5 Å tamices moleculares (50 mg) y la mezcla se agitó durante a 70°C durante 40 min con irradiación por microondas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se lavó con DCM. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (EtOAc en DCM gradiente de 0:100 a 50:50). Las fracciones deseadas se recogieron y concentraron al vacío para proporcionar el compuesto final **Comp. No. 134** (19 mg, 58.49%) como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1.77 (d,  $J=6.6$  Hz, 3 H) 4.04 (dd,  $J=13.0$ , 7.5 Hz, 1 H) 4.32 (dd,  $J=13.0$ , 4.3 Hz, 1 H) 4.85 (quind,  $J=6.8$ , 4.3 Hz, 1 H) 7.52 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H) 7.76 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H) 8.34 (s, 1 H) 9.34 (d,  $J=9.2$  Hz, 1 H) 12.35 (d a,  $J=8.4$  Hz, 1 H).

#### Ejemplo 12 (E-12)

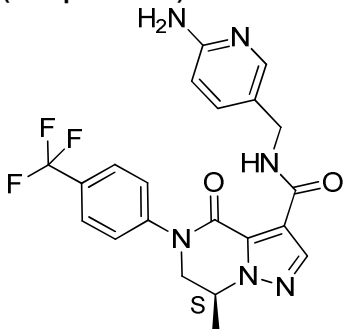
(7*S*)-7-Metil-*N*-(2-metilpiridina-4-carbonil)-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-3-carboxamida (**Comp. No. 135**)



Se agregó cloruro de 2-metil-4-piridinacarbonilo (80 mg, 0.514 mmol) a una mezcla agitada del intermediario **I-69** (174 mg, 0.514 mmol) en piridina (414  $\mu$ L) en nitrógeno. La mezcla se agitó a 50°C durante 2h. El disolvente se concentró al vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice, solución de amoníaco 7N en MeOH en DCM 0:100 a 4:96) para proporcionar un aceite incoloro que se purificó adicionalmente 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  $\text{NH}_4\text{CO}_3\text{H}/\text{NH}_4\text{OH}$  pH 9 en agua, 33% de MeCN a 50% de solución al 0.1% de  $\text{NH}_4\text{CO}_3\text{H}/\text{NH}_4\text{OH}$  pH 9 en agua, 50% de MeCN) para proporcionar el compuesto final **Comp. No. 135** (11 mg, 5%).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1.77 (d,  $J=6.6$  Hz, 3 H) 2.55 (s, 3 H) 4.09 (dd,  $J=13.0$ , 7.5 Hz, 1 H) 4.36 (dd,  $J=13.0$ , 4.3 Hz, 1 H) 4.86 (quind,  $J=6.9$ , 4.2 Hz, 1 H) 7.56 (d a,  $J=8.4$  Hz, 2 H) 7.60 (dd,  $J=5.2$ , 1.2 Hz, 1 H) 7.71 (s a, 1 H) 7.79 (d a,  $J=8.4$  Hz, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 8.60 (d,  $J=5.2$  Hz, 1 H) 13.12 (s a, 1 H).

#### Ejemplo 13 (E-13)

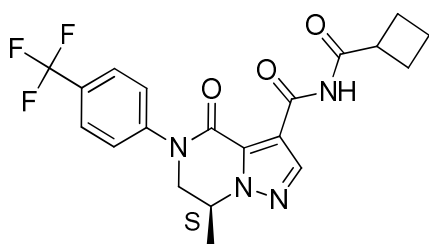
(7*S*)-*N*-[(6-Amino-3-piridil)metil]-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-3-carboxamida (**Comp. No. 136**)



Una mezcla del intermediario **I-89** (75 mg, 0.144 mmol), hidroxilamina clorhidrato (50 mg, 0.72 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (20  $\mu$ L, 0.144 mmol) en EtOH (2 mL) y agua (1 mL) se agitó a reflujo durante 20h. Se agregaron hidroxilamina clorhidrato (50 mg, 0.72 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (20  $\mu$ L, 0.144 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 12h más y luego se enfrió. La solución enfriada se aplacó con HCl, se lavó con  $\text{Et}_2\text{O}$  y el pH se ajustó hasta alcanzar 9-10 con NaOH 2 M. La mezcla resultante se extrajo varias veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y el disolvente se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; DCM-MeOH 9/1 en DCM 5/100 a 70/30). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto se trituró con DIPE para proporcionar el compuesto final **Comp. No. 136** (43 mg, 66%) como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1.65 (d,  $J=6.6$  Hz, 3 H) 3.89 (dd,  $J=12.8$ , 7.1 Hz, 1 H) 4.20 (dd,  $J=12.8$ , 4.3 Hz, 1 H) 4.31 (s a, 2 H) 4.36 (d,  $J=5.8$  Hz, 2 H) 4.65 - 4.78 (m, 1 H) 6.36 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H) 7.37 - 7.45 (m, 3 H) 7.68 (d a,  $J=8.4$  Hz, 2 H) 7.94 (d,  $J=1.5$  Hz, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 9.99 (t a,  $J=5.1$ , 5.1 Hz, 1 H).

#### Ejemplo 14 (E-14)

(7*S*)-*N*-(ciclobutanocarbonil)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazina-3-carboxamida (**Comp. No. 137**)



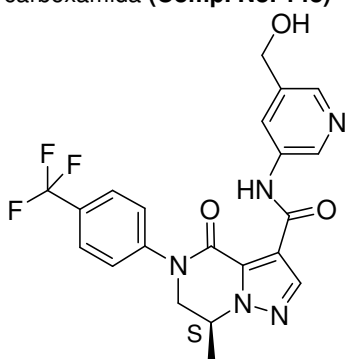
Se agregó periodinano de Dess-Martin (167 mg, 0.394 mmol) a una solución agitada del intermediario **I-90** (100 mg, 0.246 mmol) en fluorobenceno (2.5 mL) y DMSO (100  $\mu$ L) a TA. La mezcla resultante se agitó en un tubo sellado a 85°C durante 1h. La mezcla se dejó alcanzar TA y luego se dividió entre EtOAc y una solución acuosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y el disolvente se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; MeOH en DCM 10:90). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se concentraron al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó adicionalmente mediante RP HPLC (Fase estacionaria: C18 XBridge 30 x 100 mm 5  $\mu$ m; fase móvil: gradiente de 54% de solución al 0.1% de NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub>H/NH<sub>4</sub>OH pH 9 en agua, 46% de MeCN a 64% de solución al 0.1% de NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub>H/NH<sub>4</sub>OH pH 9 en agua, 36% de MeCN), para proporcionar el compuesto final **Comp. No. 137** (45 mg, 43%). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 1.74 (d, J=6.4 Hz, 3 H) 1.81 - 1.90 (m, 1 H) 1.91 - 2.02 (m, 1 H) 2.18 - 2.28 (m, 2 H) 2.29 - 2.39 (m, 2 H) 3.66 (quin, J=8.5 Hz, 1 H) 4.02 (dd, J=13.0, 7.2 Hz, 1 H) 4.31 (dd, J=13.0, 4.3 Hz, 1 H) 4.78 - 4.86 (m, 1 H) 7.52 (d, J=8.1 Hz, 2 H) 7.76 (d, J=8.4 Hz, 2 H) 8.28 (s, 1 H) 12.18 (s a, 1 H).

15 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para **E-14**, también se sintetizaron los siguientes compuestos:

Intermediario	Compuesto Final
<b>I-91</b>	 <b>Comp. No. 138</b>

#### Ejemplo 15 (E-15)

20 (7S)-N-[5-(hidroximetil)piridin-3-il]-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida (**Comp. No. 148**)



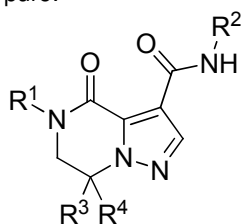
Se agregó yoduro de cobre(I) (45.6 mg, 0.240 mmol) a una suspensión agitada del intermediario **I-69** (202.6 mg, 0.599 mmol), heteroaril-haluro [37669-64-0] (201.7 mg, 0.898 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (381.4 mg, 1.797 mmol) en 1,4-dioxano (8.1 mL). La mezcla se enjuagó con nitrógeno durante unos pocos minutos y luego se agregaron (+/-)-trans-1,2-ciclohexanodiamina (28.8  $\mu$ L, 0.240 mmol) y TEA (0.250 mL, 1.797 mmol). La mezcla se agitó en nitrógeno en un tubo sellado a 100°C durante 18 h. Luego se agregó más TEA (0.250 mL, 1.797 mmol) y se agitó a 100°C durante 4 h. Luego la mezcla se diluyó con NH<sub>4</sub>OH/salmuera y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó y se evaporó 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 concentraron al vacío. El producto bruto se trituró con DIPE, se filtró y se secó para proporcionar el compuesto final **Comp. No. 148** (122 mg, 46%) como un sólido blanco.

30 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para **E-15**, también se sintetizaron los siguientes compuestos:

Intermediario	Reactivo	Compuesto Final
I-69		
I-69		
I-69		

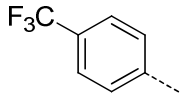
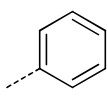
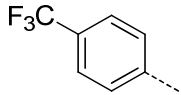
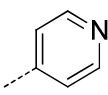
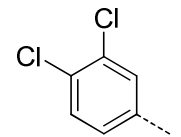
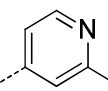
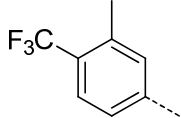
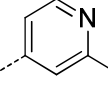
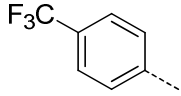
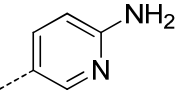
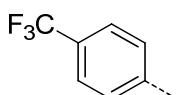
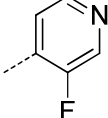
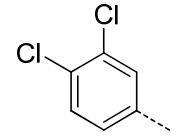
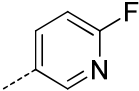
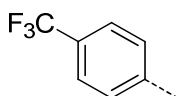
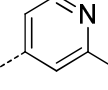
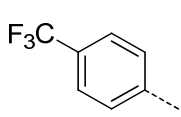
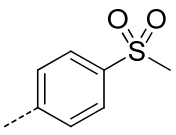
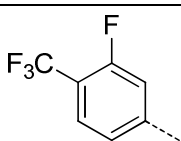
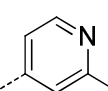
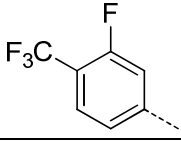
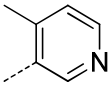
La Tabla 1 a continuación muestra compuestos adicionales de Fórmula (I).

5 **Tabla 1.** Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo los métodos ejemplificados en la Parte Experimental (Ej. No. ). Los compuestos ejemplificados y descritos en la parte experimental se marcan con un asterisco \*. 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.



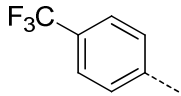
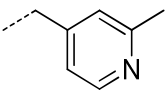
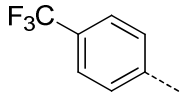
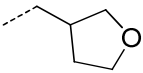
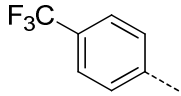
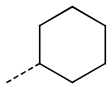
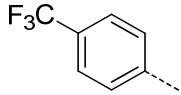
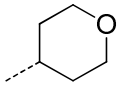
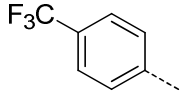
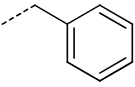
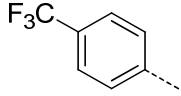

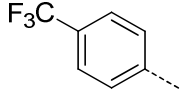
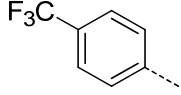
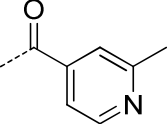
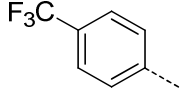
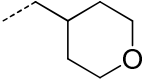
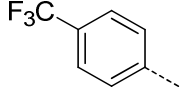
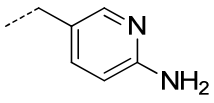
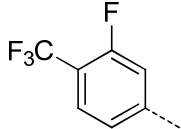
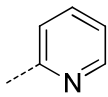
10

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)	

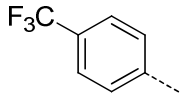
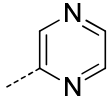
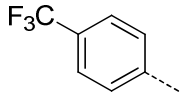
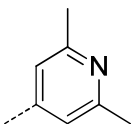
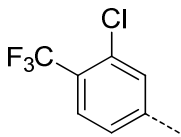
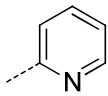
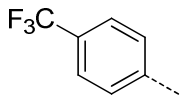
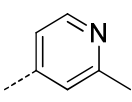
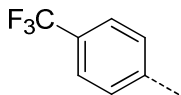
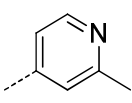
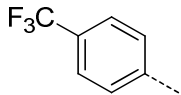

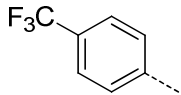

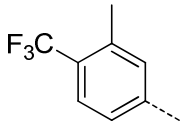
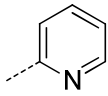
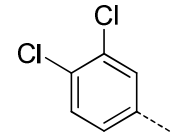
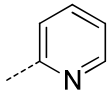
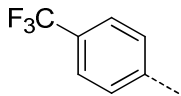
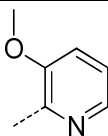
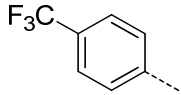
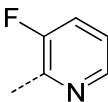
Comp. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	>CR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Forma de sal
57			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
3			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
85			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
86			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
19			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
4			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
56			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
5			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
6			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
87			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
23			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	

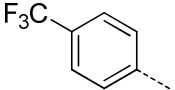
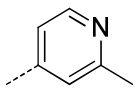
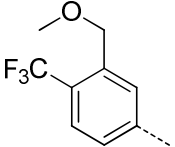
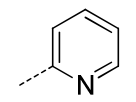
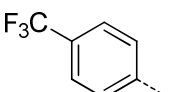
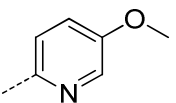
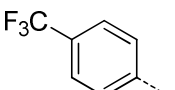
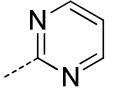
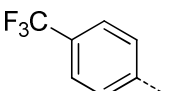
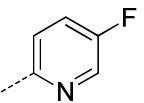
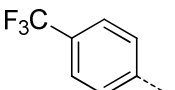

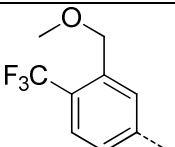
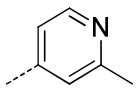
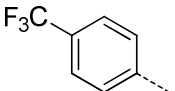
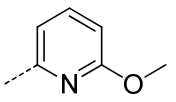
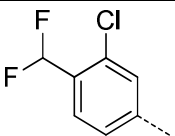
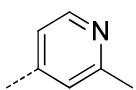
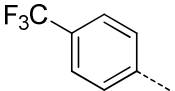
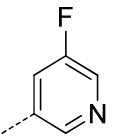
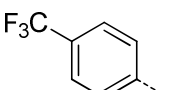
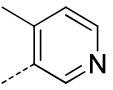
Comp. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	>CR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Forma de sal
120			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
7			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
144			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
55			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
8			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
119			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
88			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
121			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
89			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
9			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
83			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	

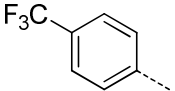

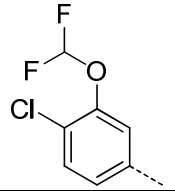
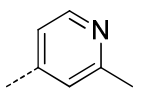
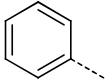
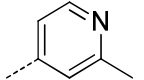
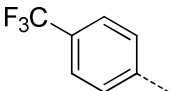
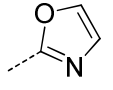
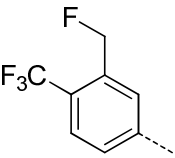
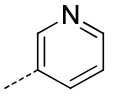
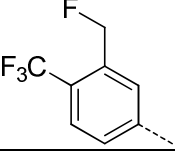
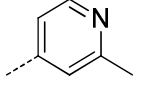
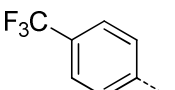
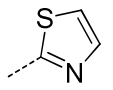
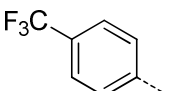
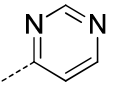
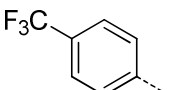
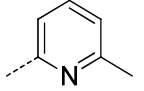
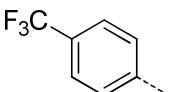
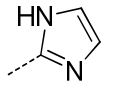
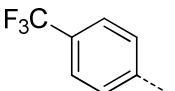
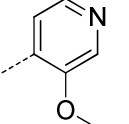
Comp. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	>CR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Forma de sal
90			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
58			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
91			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
10			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
122			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
59			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
60			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
99			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
134			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
61			>CH(CH <sub>3</sub> ) (*S)	
62			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	

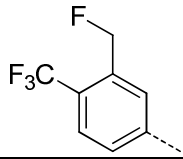
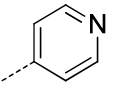
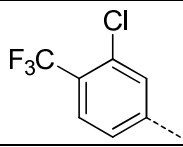
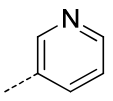
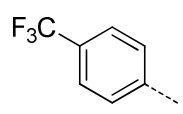
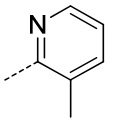
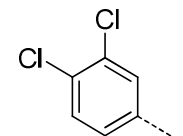
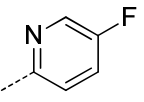
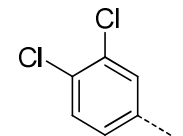
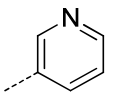
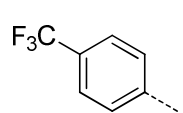
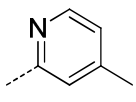
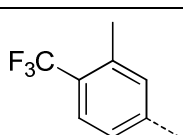
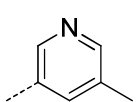
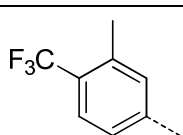
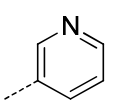
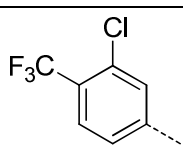
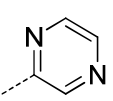
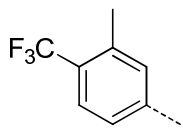
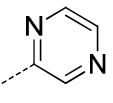
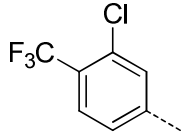
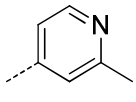
Comp. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	>CR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Forma de sal
63			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
64			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
65			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
66			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
67			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
68			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
69		-CH <sub>3</sub>	>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
135			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
70			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
136			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
20			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	

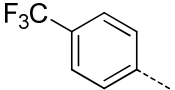
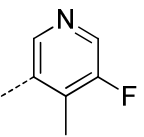
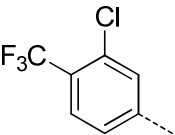
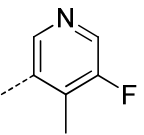
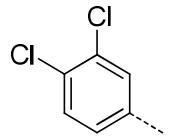
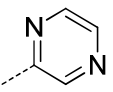
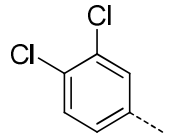
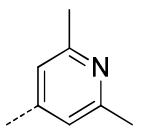
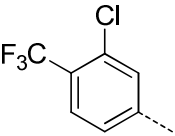
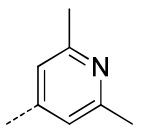
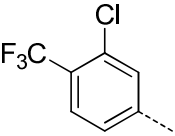
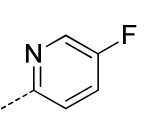
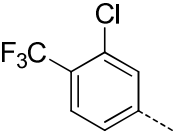
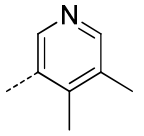
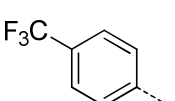
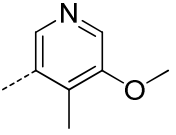
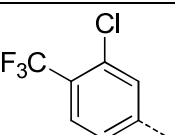
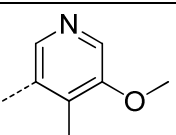
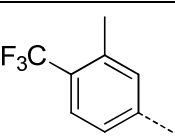
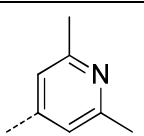
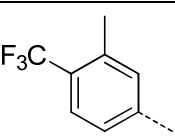
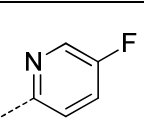


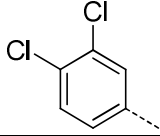
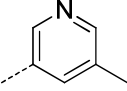
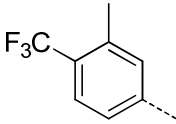
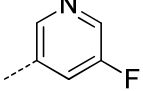
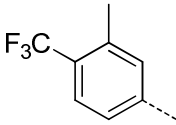
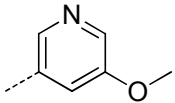
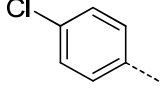
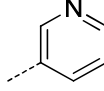
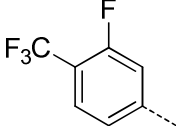
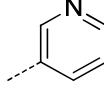
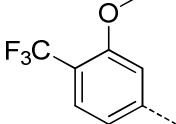
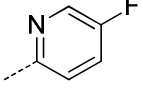
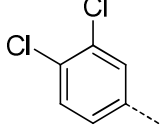
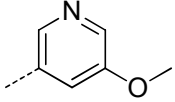
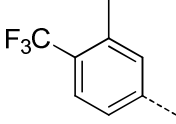
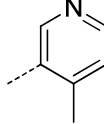
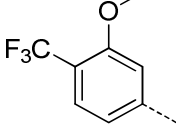
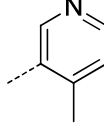
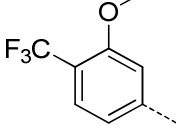
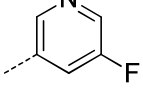
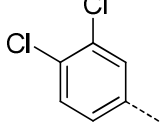
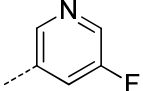
Comp. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	>CR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Forma de sal
100			>CH(CH <sub>3</sub> ) ( <i>S</i> )	
101			>CH(CH <sub>3</sub> ) ( <i>S</i> )	
46			>CH(CH <sub>3</sub> ) ( <i>S</i> )	
94			>CH(CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ) (* <i>S</i> )	
93			>CH(CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ) (* <i>R</i> )	
71			>CH(CH <sub>3</sub> ) ( <i>S</i> )	
72			>CH(CH <sub>3</sub> ) ( <i>S</i> )	
35			>CH(CH <sub>3</sub> ) ( <i>S</i> )	
25			>CH(CH <sub>3</sub> ) ( <i>S</i> )	
11			>CH(CH <sub>3</sub> ) ( <i>S</i> )	
12			>CH(CH <sub>3</sub> ) ( <i>S</i> )	
12a				. HCl

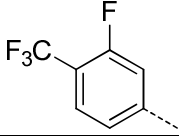
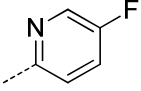
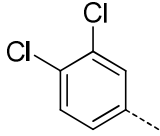
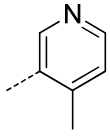
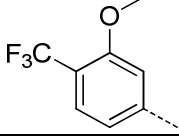
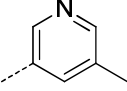
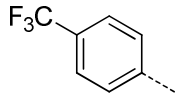
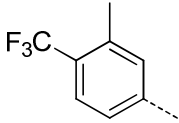
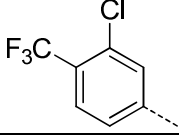
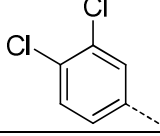
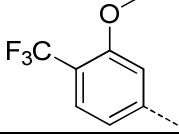
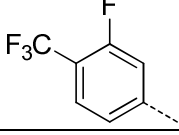
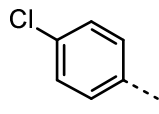
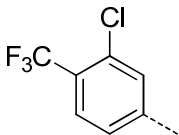
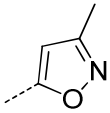
Comp. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	>CR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Forma de sal
92			>CH(CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> )	
31			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
102			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
103			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
104			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
137			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
95			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
105			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
96			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
13			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
13a				.HCl
14			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	

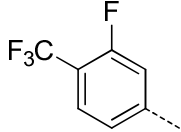
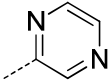
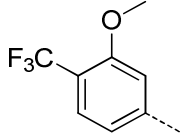
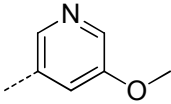
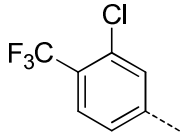
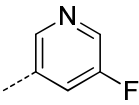
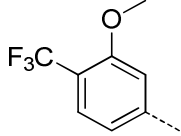
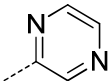
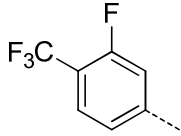
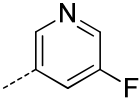
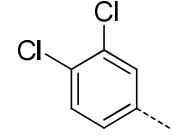
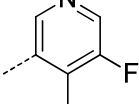
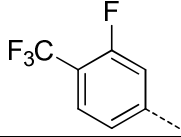
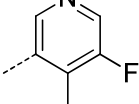
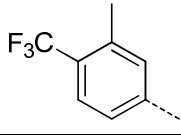
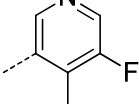
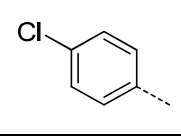
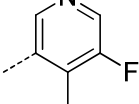
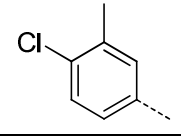
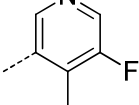
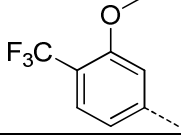
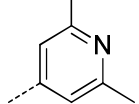
Comp. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	>CR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Forma de sal
138			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
84			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
97			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
139			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
53			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
54			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
140			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
141			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
17			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
142			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
16			>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
52			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
47			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
15			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
98			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
26			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
18			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
37			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
36			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
106			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
112			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
109			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	

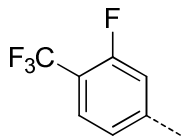
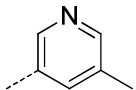
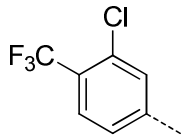
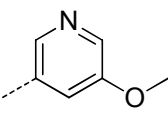
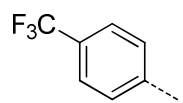
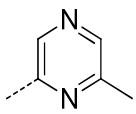
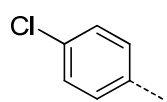
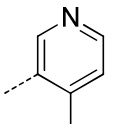
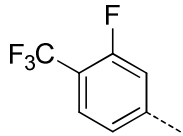
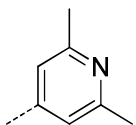
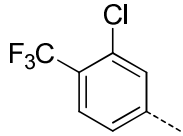
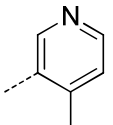
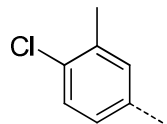
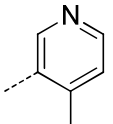
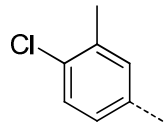
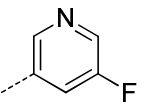
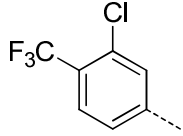
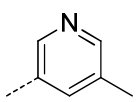
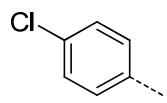
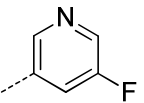
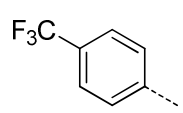
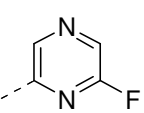
Comp. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	>CR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Forma de sal
124			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
133			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
116			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
118			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
107			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
108			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
126			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
132			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
127			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
111			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
110			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	

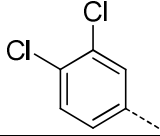
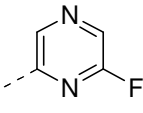
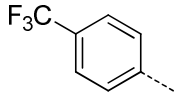
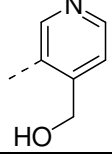
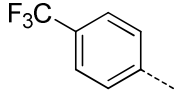
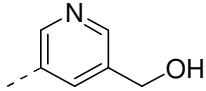
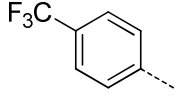
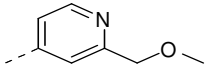
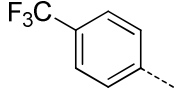
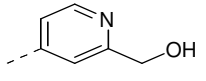
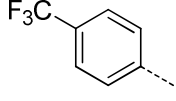
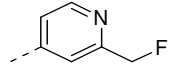
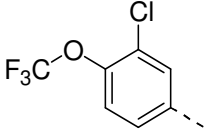
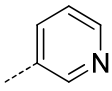
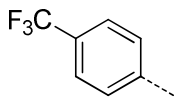
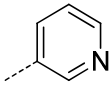
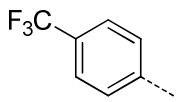
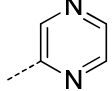
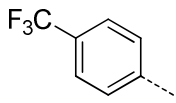
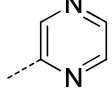
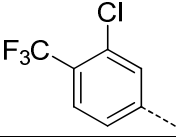
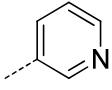
Comp. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	>CR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Forma de sal
28			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
39			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
40			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
41			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
21			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
81			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
29			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
38			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
32			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
117			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
27			>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
78			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
30			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
33			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
73		-H	>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
75		-H	>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
74		-H	>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
76		-H	>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
80		-H	>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
77		-H	>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
82		-H	>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
128			>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
113			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
34			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
50			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
115			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
24			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
130			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
131			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
125			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
129			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
79			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
143			>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
22			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
51			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
123			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
43			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
114			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
49			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	. HCl
44			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
45			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
48			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
42			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
145			>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
146			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
147			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
148			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
149			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
150			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
151			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
152			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
153			>CH <sub>2</sub>	
154			>CH(CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ) (*S)	
155			>CH(CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ) (*R)	
156			>CH(CH <sub>2</sub> OCH <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
157			>CH(CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ) (*R)	
158			>CH(CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ) (*S)	
159			>CH(CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ) (*R)	
160			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
161			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
162			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
163			>CH(CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ) (RS)	
164			>CH(CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ) (RS)	
165			>CH(CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ) (RS)	
166		-H	>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
167			>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.

**PARTE ANALÍTICA****Puntos de fusión**

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

5

**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.

10

**Mettler MP50 (B):** Para varios compuestos, los puntos de fusión se determinaron en tubos capilares abiertos en un Mettler Toledo MP50. Los puntos de fusión se midieron con una temperatura en gradiente de 10°C/min. La temperatura máxima fue de 300°C. Los datos del punto de fusión se leyeron en una pantalla digital y se verificaron con un sistema de grabación en video.

15

**LCMS****Procedimiento general**

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).

20

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.

25

Los compuestos se describen según sus tiempos de retención experimentales ( $R_t$ ) y iones. Si no se especifica de otro modo en la tabla de datos, el ión molecular descrito corresponde a  $[M+H]^+$  (molécula protonada). 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.

30

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

Método	Instrumento	Columna	Fase móvil	Gradiente	Flujo ---- temperatura de columna	Tiempo de ejecución
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 -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 1100 - DAD-MSD G1956A	Relleno YMC ODS-AQ C18 (50 x 4.6 mm, 3 µm)	A: 0.1% HCOOH en H <sub>2</sub> O B: CH <sub>3</sub> CN	De 95% A a 5% A en 4.8 min, mantenido durante 1.0 min, a 95% A en 0.2 min.	2.6 ---- 35	6.0

Método	Instrumento	Columna	Fase móvil	Gradiente	Flujo ---- temperatura de columna	Tiempo de ejecución
5	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
6	Agilent 1290 Infinity DAD TOF-LC/MS G6224A	Relleno YMC ODS-AQ C18 (50 x 4.6 mm, 3 µm)	A: 0.1% HCOOH en H <sub>2</sub> O B: CH <sub>3</sub> CN	ISET 2V1.0 Bomba Agilent emulada G1312A V1.0 De 94.51% A a 5% A en 4.8 min, mantenido durante 1.0 min, a 95% A en 0.2 min.	2.6 ---- 35	6.0
7	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
8	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	1 ---- 60	5
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

**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.

5

Comp. No.	P.f. (°C)	[M+H] <sup>+</sup>	R <sub>t</sub>	Método de LCMS
1	167.35 (A)	416.1333 (-0.1mDa)	2.15	2
2	217.7 (B)	493	3.60	4
57	n.d.	415	4.02	6
3	160.2 (B)	416	2.31	4
85	204.8 (B)	431	2.40	6

## ES 2 708 215 T3

Comp. No.	P.f. (°C)	[M+H] <sup>+</sup>	R <sub>t</sub>	Método de LCMS
86	121.8 (B)	444	2.52	6
19	181.5 (B)	431	2.25	6
4	189.0 (B)	434	3.38	4
56	167.35 (A)	416.1333 (-0.1mDa)	2.51	1
5	215.0 (B)	430	2.34	6
6	198.2 (B)	493	3.59	4
87	166.4 (B)	448	2.38	4
23	225.0 (B)	448	2.68	4
120	167.35 (A)	416.1333 (-0.1mDa)	3.08	8
7	185.3 (B)	433	3.90	6
144	197.8 (B)	446	3.31	4
55	n.d.	434	2.37	1
8	167.35 (A)	416.1333 (-0.1mDa)	2.31	2
119	194.51 (A)	476	2.95	2
88	244.9 (B)	431	2.27	4
121	212.39 (A)	476	3	2
89	171.4 (B)	396	2.20	6
9	246.7 (B)	416	3.41	6
83	203.08 (A)	412	2.7	1
90	176.4 (B)	460	2.43	4
58	204.6 (B)	407	3.66	6
91	224.9 (B)	455	2.29	4
10	171.6 (B)	430	2.53	4
122	192.95 (A)	476	2.91	2
59	159.8 (B)	421	3.89	6
60	161.4 (B)	393	3.45	6
99	223.3 (B)	431	3.16	6
134	n.d.	367	1.93	1
61	186.7 (B)	407	3.77	4
62	231.4 (B)	423	3.36	4
63	148.8 (B)	444	2.19	6
64	68.3 (B)	423	3.23	4
65	209.8 (B)	421	4.00	6
66	n.d.	423	3.20	6
67	n.d.	429	3.81	6
68	n.d.	395	3.82	6
69	n.d.	353	3.15	6
135	n.d.	458	1.97	1
70	128.8 (B)	437	3.33	4
136	104.2 (B)	445	2.15	6
20	199.2 (B)	434	3.69	4

ES 2 708 215 T3

Comp. No.	P.f. (°C)	[M+H] <sup>+</sup>	R <sub>t</sub>	Método de LCMS
100	225 (B)	417	3.50	4
101	214.9 (B)	444	2.41	4
46	223 (B)	450	3.84	4
94	n.d.	460	2.82	5
93	n.d.	460	2.82	5
71	208.2 (B)	393	3.65	4
72	108.6(B)	395	3.02	4
35	227.3 (B)	430	3.79	4
25	258.4 (B)	416	3.69	4
11	164.7 (B)	446	2.62	4
12	n.d.	434	3.39	4
92	>300	460	2.35	4
31	160.4 (B)	460	3.68	4
102	n.d.	446	3.72	4
103	248.3 (B)	417	3.11	4
104	184.48 (A)	434.1237 (-0.3mDa)	2.63	2
137	237.74 (A)	421.1492 (+0.5mDa)	2.41	2
95	n.d.	474	2.42	4
105	n.d.	446	3.98	4
96	175.2 (B)	446	2.25	6
13	196.7 (B)	434	3.70	4
13a	146.4 (B)	434	3.70	4
14	249.5 (B)	430	2.44	6
138	212.65 (A)	381.1179 (+0.5 mDa)	1.91	2
84	196.7 (B)	462	2.41	4
97	94.5 (B)	362	1.98	4
139	204.9 (B)	406	3.22	4
53	145.5 (B)	448	2.89	4
54	141.3 (B)	462	2.46	4
140	246.7 (B)	422	3.69	4
141	224.9 (B)	417	3.41	4
17	211.9 (B)	430	3.73	4
142	257.9 (B)	405	2.18	4
16	200.8 (B)	446	2.46	4
52	197.4 (B)	448	2.40	4
47	120.57 y 140.43 (A) (*)	450.0959 (+1.5mDa)	2.39	2
15	136.3 (B)	430	2.62	4
98	179.56 (A)	434.0589 (+0.2 mDa)	2.72	2
26	197.4 (B)	416	2.88	4
18	n.d.	430	3.43	4
37	202.8 (B)	444	2.99	4

## ES 2 708 215 T3

Comp. No.	P.f. (°C)	[M+H] <sup>+</sup>	R <sub>t</sub>	Método de LCMS
36	156.85 (A)	430.1508 (+1.7mDa)	2.32	2
106	n.d.	451.0906 (+0.9mDa)	2.44	2
112	n.d.	431.1448 (+0.5mDa)	2.41	2
109	153.31 (A)	464.1101 (0.0mDa)	2.5	2
124	194.50 (A)	448	2.39	3
133	167.78 (A)	482	2.62	3
116	213.63 (A)	417	2.24	3
118	201.71 (A)	444	2.39	3
107	189.26 A	478	2.5	3
108	212.88 (A)	468	2.76	3
126	229.17 (A)	478	2.5	3
132	224.82 (A)	460.1598 (+0.2mDa)	2.35	2
127	185.94 (A)	494.1207 (0.0mDa)	2.55	2
111	161.92 (A)	458.1803 (-0.1mDa)	2.53	2
110	221.63 (A)	448.1395 (-0.1mDa)	2.78	2
28	233.4 (B)	430	2.87	4
39	144.6 (B)	448	3.90	4
40	194.8 (B)	460	3.45	4
41	180.0 (B)	382	2.56	4
21	179.0 (B)	434	2.94	4
81	186.35 (A)	466.1309 (+0.6mDa)	2.53	2
29	210.8 (B)	447	3.34	4
38	186.5 (B)	444	2.70	4
32	243.4 (B)	460	2.66	4
117	259.0 (B)	464	3.72	4
27	174.0 (B)	434	3.80	4
78	183.36 (A)	452.1147 (+0.1mDa)	2.69	2
30	225.0 (B)	430	2.60	4
33	216.6	460	2.87	4
73	275 (B)	339	2.92	4
75	n.d.	353.1225 (0.0mDa)	1.87	2
74	n.d.	373.0685 (+0.6mDa)	1.94	2
76	n.d.	339	1.01	7
80	233.33 (A)	369	1.72	3
77	261.95 (A)	415.1032 (+0.3mDa) [M+CH <sub>3</sub> COO] <sup>-</sup> (**)	1.79	2
82	n.d.	305	2.67	4
128	213.44 (A)	454	2.55	3
113	181.5 (B)	435	3.559	4
34	191.5 (B)	476	3.317	4
50	168.1 (B)	468	3.91	4
115	193.3(B)	447	3.519	4



ES 2 708 215 T3

Comp. No.	P.f. (°C)	[M+H] <sup>+</sup>	R <sub>t</sub>	Método de LCMS
24	204.0(B)	452	3.766	4
130	211.11 (A)	448.0744 (+0.1mDa)	2.66	2
131	186.35 (A)	466.1309 (+0.6mDa)	2.53	2
125	156.83 (A)	462.1553 (0.0mDa)	2.66	2
129	189.99 (A)	414.1133 (0.0mDa)	2.34	2
79	182.00 (A)	428.1291 (+0.2mDa)	2.56	2
143	201.6 (B)	474	2.59	4
22	246.7 (B)	448	2.92	4
51	214.9 (B)	480	3.52	4
123	251.93 (A)	431	2.3	3
43	223.3 (B)	396	2.43	4
114	175.3 (B)	462	2.61	4
49	252.5 (B)	464	2.82	4
44	210.9 (B)	410	2.63	4
45	165.9 (B)	414	3.79	4
48	216.6 (B)	464	3.08	4
42	186.5 (B)	400	3.54	4
145	209.5 (A)	435.1194 (+0.2mDa)	2.52	2
146	172.9 (A)	435.0545 (+0.6mDa)	2.59	2
147	212.57 (A)	446.1439 (-0.1mDa)	1.75	2
148	150.83 (A)	446.1439 (-0.1mDa)	1.83	2
149	121.94 (A)	460.1600 (+0.4mDa)	2.27	2
150	169.28 (A)	446.1437 (-0.3mDa)	1.91	2
151	152.64 (A)(*)	448.1402 (+0.6mDa)	2.35	2
152	145.36 (A)	466.0898 (+0.4mDa)	2.43	2
153	229.9 (B)	402	2.56	4
154	184.10 (A)	447.1393 (+0.1mDa)	2.23	2
155	184.37 (A)	447.1398 (+0.6mDa)	2.23	2
156	105.42 (A)	480.1048 (-0.2mDa)	2.41	2
157	n.d.	480.1054 (+0.4mDa)	2.41	2
158	n.d.	446	1.2	7
159	n.d.	446	2.15	1
160	178.1 (B)	424	2.53	4
161	233.4 (B)	397	3.54	4
162	250.1 (B)	383	3.31	4
163	n.d.	447	3.48	4
164	n.d.	480.1063 (+1.3mDa)	2.41	2
165	n.d.	446.1436 (-0.4mDa)	2.18	2
166	n.d.	319	2.93	4
167	205.04 (A) (*)	495.0746 (-0.4mDa) [M-H] <sup>-</sup> (***)	2.98	9

n.d. = sin determinar

(\*) Múltiples formas cristalinas detectadas. P.f. con relación al pico principal/más alto

(\*\*) El compuesto no fue directamente ionizable. Se especifica el tipo de aducto:  $[M+CH_3COO]^-$ .

(\*\*\*) El ión molecular indicado corresponde a la  $[M-H]^-$  (molécula desprotonada).

### Rotaciones ópticas

5 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:  $[\alpha]_D^T$  ( $\lambda$ , c g/100ml, disolvente, T°C).

10  $[\alpha]_D^T = (100\alpha) / (l \times c)$  : 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).

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

Comp. No.	$\alpha_D$ (°)	Longitud de onda (nm)	Concentración % p/v	Disolvente	Temp. (°C)
128	+11.4	589	0.47	DMF	20
80	+16.2	589	0.57	DMF	20
125	+8.6	589	0.53	DMF	20
130	+10.5	589	0.59	DMF	20
79	+8.4	589	0.62	DMF	20
123	+9.4	589	1	DMF	20
55	+12.0	589	0.59	DMF	20
5	+8.4	589	0.66	DMF	20
56	+9.2	589	0.45	DMF	20
122	-1.0	589	0.5	DMF	20
119	+3.6	589	0.58	DMF	20
83	-1.1	589	0.49	DMF	20
104	+10.5	589	0.57	DMF	20
138	+12.6	589	0.42	DMF	20
47	+8.9	589	0.83	DMF	20
98	+7.2	589	0.53	DMF	20
36	+5.9	589	0.65	DMF	20
124	+7.9	589	0.58	DMF	20
133	+8.4	589	0.5	DMF	20
116	+6.3	589	0.57	DMF	20
126	+9.1	589	0.66	DMF	20
132	+7.2	589	0.53	DMF	20
127	+6.4	589	0.5	DMF	20
81	+9.4	589	0.55	DMF	20

Comp. No.	$\alpha_D$ (°)	Longitud de onda (nm)	Concentración % p/v	Disolvente	Temp. (°C)
129	+10.6	589	0.51	DMF	20
118	+7.2	589	0.55	DMF	20
78	+10.5	589	0.51	DMF	20
77	+18.1	589	0.57	DMF	20
145	+37.8	589	0.55	DMF	20
146	+35.2	589	0.55	DMF	20
147	+4.6	589	0.50	DMF	20
148	+8.5	589	0.56	DMF	20
149	+9.8	589	1.10	DMF	20
150	+9.7	589	0.52	DMF	20
151	+10.4	589	0.53	DMF	20
152	+9.1	589	0.58	DMF	20
154	-25.4	589	0.49	DMF	20
155	+26.8	589	0.49	DMF	20
156	-32.7	589	0.51	DMF	20
157	+27.6	589	0.49	DMF	20
158	-23.9	589	1.30	DMF	20
159	+25.5	589	0.96	DMF	20
167	-22.5	589	0.50	DMF	20

**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.

15 **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 IC 150 mmx4.6 mm Daicel	CO <sub>2</sub> /EtOH (0.3% IPrNH <sub>2</sub> ) 70/30	3	35	100

Método	Columna	Fase móvil	Flujo	T	Presión
2	Chiralcel OD-H 150mm x 4.6mm 5µm Daicel	CO <sub>2</sub> /iPrOH(0.3% IPrNH <sub>2</sub> ) 75/25	3	35	100
3	Chiralpak IC 150mm x 4.6mm 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.

5

Comp. No.	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	% Área UV	Orden de elución de isómeros*	Método
93	2.55	460	100	A	1
94	4.8	460	100	B	1
155	2.96	447	100	A	2
154	4.07	447	100	B	2
157	2.76	480	100	A	3
156	4.85	480	100	B	3
159	2.5	446	100	A	3
158	3.6	446	100	B	3

\*A significa el primer isómero que eluye. B significa el segundo isómero que eluye.

#### 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.

#### A) Farmacología in vitro

##### 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 escindirarse 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

35

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.	GTPγS - hmGluR2 anGT pCI <sub>50</sub>	GTPγS - hmGluR2 anGT E <sub>máx</sub>
73	5.87	95
55	8.25	101
19	8.58	104
134	7.2	103
5	8.52	105
135	6.16	111
69	6.34	103
66	6.73	103
57	8.77	102
68	6.58	102
65	6.75	107
67	6.7	104
136	5.81	104
7	8.33	103
59	7.45	103
9	7.95	103

<b>Comp. No.</b>	<b>GTPγS - hmGluR2 anGT pCl<sub>50</sub></b>	<b>GTPγS - hmGluR2 anGT E<sub>máx</sub></b>
99	7.34	100
63	6.93	99
60	7.36	103
56	8.53	104
2	8.77	103
6	8.51	107
61	7.15	104
85	8.66	106
89	7.98	107
86	8.64	105
91	7.73	103
90	7.8	106
88	8.07	106
87	8.46	112
58	7.74	113
62	7.11	104
70	6.09	106
122	7.67	113
83	7.81	111
119	8.11	111
120	8.4	107
121	8.01	109
64	6.77	107
3	8.68	116
144	8.32	114
1	8.72	111
10	7.7	113
4	8.52	117
8	8.36	123
14	8.61	109
95	8.26	112
13	8.65	110
13a	8.96	106
96	8.53	113
105	8.21	108
137	7.39	107
104	8.09	108
103	6.99	104
102	7.67	112
31	7.64	109
92	7.32	117

Comp. No.	GTPγS - hmGluR2 anGT pCl <sub>50</sub>	GTPγS - hmGluR2 anGT E <sub>máx</sub>
12	7.32	110
11	6.62	109
25	8.51	112
35	8.4	114
72	6.56	111
71	7.15	111
93	5.27	95
94	7.7	115
46	8.56	113
101	8.57	118
100	8.53	119
20	7.97	113
138	6.78	114
84	8.13	112
97	6.83	114
139	7.59	109
53	8.61	114
54	8.28	118
140	8.03	111
141	8.08	113
17	7.39	107
142	6.67	110
16	7.86	115
52	8.59	118
47	8.97	109
15	6.62	106
98	8.44	107
26	9.08	107
18	7.95	107
37	9.14	108
36	9.07	111
106	8.94	111
112	8.95	106
109	8.91	109
124	8.65	107
133	9.04	105
116	8.87	109
118	8.8	105
107	8.83	107
108	8.55	104

<b>Comp. No.</b>	<b>GTPγS - hmGluR2 anGT pCl<sub>50</sub></b>	<b>GTPγS - hmGluR2 anGT E<sub>máx</sub></b>
126	8.93	108
132	7.91	105
127	8.39	108
111	8.84	109
110	8.3	107
28	9.06	107
39	9.03	112
40	8.67	111
41	8.21	106
21	8.72	108
81	7.71	106
29	8.75	107
38	8.94	108
32	8.46	111
117	8.43	105
27	9.09	108
78	7.87	106
30	8.96	111
33	8.43	111
128	8.54	106
34	7.98	107
113	8.5	107
50	8.76	108
115	8.16	108
24	8.49	107
131	8.53	110
125	8.63	110
130	9.07	110
129	8.21	110
79	8.78	112
143	8.09	116
22	8.45	109
51	8.85	113
145	8.91	126
146	9.02	128
147	7.27	103
148	7.73	105
149	7.69	104
150	8.09	107
151	8.57	115



Comp. No.	GTPγS - hmGluR2 anGT pCl <sub>50</sub>	GTPγS - hmGluR2 anGT E <sub>máx</sub>
152	8.98	108
153	6.91	111
154	8.31	113
155	6.48	106
156	8.77	107
157	6.55	104
158	8.48	108
159	6.10	108
160	8.45	112
161	8.55	108
162	8.17	109
163	7.99	107
164	8.72	108
165	8.03	106
166	no datos	
167	7.37	107

#### B) Farmacología in vivo

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

5 Ratras 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)).

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.

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

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

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

**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**

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.**

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. *N*<sub>evaluados</sub> significa el número de animales evaluados.

	Mediana (cm)	> 1500 cm (%)	> 4400 cm (%)	<i>N</i> <sub>evaluados</sub>
<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**

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 h después de la administración del compuesto de prueba (prueba 1) o 1, 2 o 3 h después de la administración del compuesto de prueba (prueba 2, en donde se indica el diámetro máximo de la pupila durante la totalidad del período de 3 h).

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.

Comp. No.	Vía	ED <sub>50</sub> (mg/kg)			
		SCOP JNJ-42153605	APO LY-404039	MYD	
				Prueba 1	Prueba 2
19	PO	0.79			
5	PO	1.27	0.32	> 10	
7	PO	> 2.5			
9	PO	0.32	> 2.5		> 10
85	PO	1.26			
89	PO	> 2.5			
86	PO	1.26			
88			> 2.5		

ES 2 708 215 T3

Comp. No.	Vía	ED <sub>50</sub> (mg/kg)		MYD	
		SCOP JNJ-42153605	APO LY-404039	Prueba 1	Prueba 2
87	PO	> 2.5			
3	PO	0.08			
144	PO	1.01	1.99		
1	PO	0.20	0.39		>40
4	PO	1.01			
8	PO	1.26	0.2		> 10
14	PO	0.13	0.13		
95	PO	> 2.5			
13	PO	0.32	0.32		
96	PO	1.99			
105	PO	> 2.5			
104	PO	> 0.63			
25	PO	> 2.5	> 10		
35	PO	> 2.5	> 10		
46	PO	> 2.5	1.99		
101	PO	0.5	0.79		> 10
100	PO	0.2	0.32		
20	PO	> 2.5	> 2.5		
84			> 2.5		
140	PO	> 2.5			
141	PO	> 2.5			
47	PO	0.5			32
98	PO	> 0.63			
26	PO	0.32			5
18	PO	> 0.63			
37	PO	> 0.63	> 0.63		
36	PO	0.2			20
106	PO	0.32			
112	PO	0.2			
109	PO	0.32			32
124	PO	0.2			> 40
133	PO	> 0.63			
116	PO	0.05			5
118	PO	> 0.63	> 0.63		1.3
107	PO	> 0.63	> 0.63		
108	PO	> 0.63			
126	PO	> 0.63	> 0.63		
132	PO	> 0.63			
127	PO	> 0.63			
111	PO	0.32			
110	PO	> 0.63			
28	PO	> 0.63			
39	PO	0.32			5
40	PO	> 0.63	> 0.63		
41	PO	> 0.63	0.32		
21	PO	0.32			7.9
29	PO	> 0.63			
38	PO	0.20			2
32	PO	> 0.63			
117	PO	0.51			> 10
27	PO	0.32			> 10

ED <sub>50</sub> (mg/kg)					
Comp. No.	Vía	SCOP JNJ-42153605	APO LY-404039	MYD	
				Prueba 1	Prueba 2
78	PO	> 0.63			
30	PO	0.51			3.1
33	PO	> 0.63			
147	PO	>0.63			
151	PO	>0.63			
152	PO	0.08			
154	PO	0.63			
156	PO	0.20			
158	PO	>0.63			
160	PO	>0.63			
161	PO	> 0.63			
162	PO	0.13			> 10

**EJEMPLOS TEÓRICOS DE COMPOSICIÓN**

5 “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**

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

15 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**

20 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**

25 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**

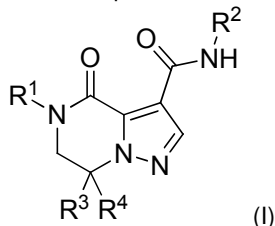
Principio activo	5 a 1000 mg
Alcohol estearílico	3 g
30 Lanolina	5 g
Vaselina blanca	15 g
Agua	hasta 100 g

35 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.

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<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;

10 R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C<sub>1-4</sub>; cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; Het<sup>1</sup>; Arilo; -C(O)R<sup>5</sup>; -C(O)Het<sup>2</sup>; 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

R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;

15 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 tetrahidropirranilo;

20 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 con 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>;

25 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 con 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 de hidrógeno y alquilo C<sub>1-4</sub>;

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

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;

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

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

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;

40 R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C<sub>1-4</sub>; cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; Het<sup>1</sup>; Arilo; -C(O)R<sup>5</sup>; -C(O)Het<sup>2</sup>; 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 cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, Arilo, Het<sup>1</sup> y Het<sup>2</sup>;

en donde

Arilo es fenilo opcionalmente sustituido por un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub> y -SO<sub>2</sub>-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 y pirazinilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente con 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> y -NR'R";

o (b) un heterociclilo aromático de 5 miembros que se selecciona del grupo que consiste en tiazolilo, oxazolilo y 1H-imidazolilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente con un sustituyente alquilo C<sub>1-4</sub>;

50 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> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> y -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.

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

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>, polihalo-alquilo C<sub>1-4</sub>, -alquil C<sub>1-4</sub>-O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub> y

polihalo-alquil C<sub>1-4</sub>Oxi;

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 un sustituyente halo;

5 Het<sup>2</sup> es (a) un sustituyente heterociclilo aromático de 6 miembros que se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente con 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> y NR'R"; o (b) un heterociclilo aromático de 5 miembros que se selecciona del grupo que consiste en tiazolilo, 1,2-oxazolilo, 1,3-oxazolilo y 1H-imidazolilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente con un sustituyente alquilo C<sub>1-4</sub>;

R' y R" son cada uno hidrógeno;

10 R<sup>3</sup> es hidrógeno; y

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

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 un sustituyente halo;

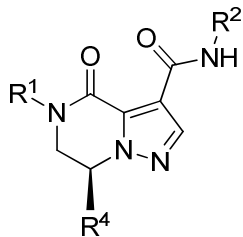
20 Het<sup>2</sup> es (a) piridinilo o pirazinilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente con uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub> y NR'R"; o (b) un tiazolilo;

R' y R" son cada uno hidrógeno; y

>CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> se selecciona de >CH(CH<sub>3</sub>) y >CH(CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>);

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

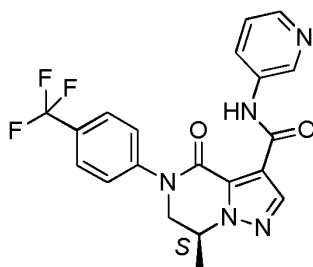
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una forma estereoisomérica del mismo, en donde R<sup>3</sup> es hidrógeno y R<sup>4</sup> no es, tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, hidrógeno y tiene una configuración como se describe en (I')



30 (I'),

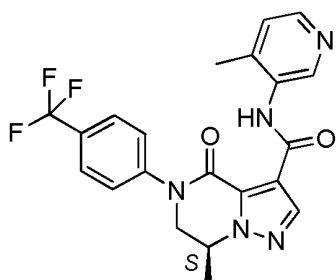
en donde el núcleo de 6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están en el plano del dibujo y R<sup>4</sup> se proyecta sobre el plano del dibujo y el resto de las variables son tal como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o un N-óxido, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

35 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es



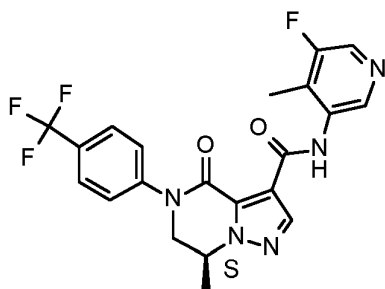
o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

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



o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

**8.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es



5

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

**9.** Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10

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

15

**11.** Un compuesto tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una composición farmacéutica tal como se define en la reivindicación 10 para su uso en el tratamiento o la prevención de afecciones o enfermedades del sistema nervioso central que se seleccionan del grupo que consiste en 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.

20

**12.** Un compuesto tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una composición farmacéutica tal como se define en la reivindicación 9 para su uso en el tratamiento o la prevención de afecciones o enfermedades del sistema nervioso central que se seleccionan del grupo que consiste en 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.

25

**13.** El compuesto o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, en donde las afecciones o enfermedades del sistema nervioso central se seleccionan del grupo que consiste en demencia o trastorno neurocognitivo, trastorno depresivo mayor, depresión, depresión resistente al tratamiento, déficit atencional/trastorno de hiperactividad y esquizofrenia.

30

**14.** Un proceso para preparar la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9 que se caracteriza por que un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable se mezcla a fondo con una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

35

**15.** Un producto que comprende un compuesto tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 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.

40

**16.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8 para su uso en el tratamiento o la prevención

de trastorno depresivo mayor, depresión, o depresión resistente al tratamiento.