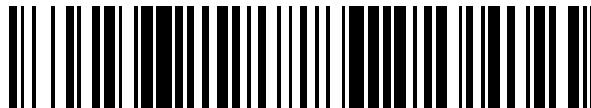


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 711 095**

51 Int. Cl.:

**C07D 241/08** (2006.01)

**C07D 487/04** (2006.01)

**C07C 231/02** (2006.01)

**C07C 231/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.09.2015 PCT/EP2015/072167**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.03.2016 WO16046398**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.09.2015 E 15767559 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2018 EP 3197876**

54 Título: **Nueva síntesis quirál de N-acil-(3-sustituída)-(8-sustituída)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a] pirazinas**

30 Prioridad:

**25.09.2014 EP 14186447**

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

**30.04.2019**

73 Titular/es:

**OGEDA SA (100.0%)  
Rue Adrienne Bolland, 47  
6041 Charleroi, BE**

72 Inventor/es:

**HOVEYDA, HAMID y  
DUTHEUIL, GUILLAUME**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 711 095 T3

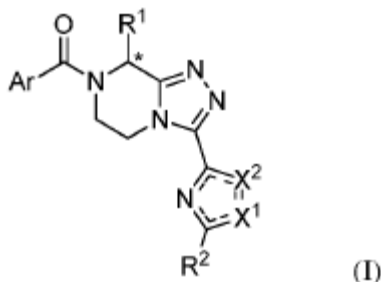
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Nueva síntesis quiral de *N*-acil-(3-sustituida)-(8-sustituida)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a] pirazinas

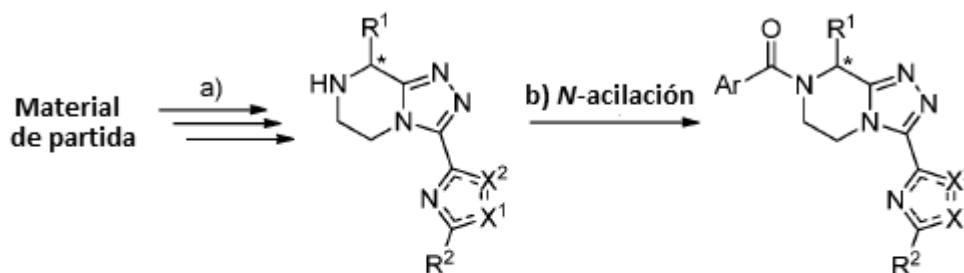
Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una nueva síntesis quiral de *N*-acil-(3-sustituida)-(8-sustituida)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinas de fórmula I, evitando el uso de etapas de protección/desprotección.



Antecedentes de la invención

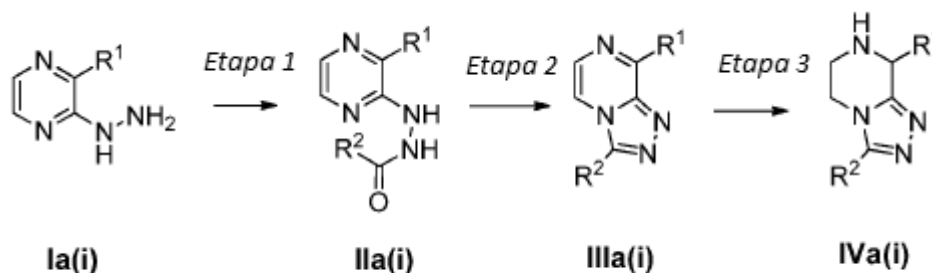
10 La síntesis de *N*-acil-(3-sustituida)-(8-sustituida)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinas se describe en la literatura, que comprende a) la síntesis de intermedios de (3-sustituida)-(8-sustituida)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina, seguida de b) una *N*-acilación clásica (esquema 1):



**Esquema 1:** Esquema general de síntesis de preparación de *N*-acil-(3-sustituida)-(8-sustituida)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinas según la técnica anterior

15 Diferentes enfoques de síntesis que son de importancia general para la etapa a) de la síntesis de intermedios quirales de (3-sustituida)-(8-sustituida)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina son conocidos en la literatura. Los siguientes ejemplos y las condiciones experimentales de los enfoques relevantes proporcionados son solo ilustrativos.

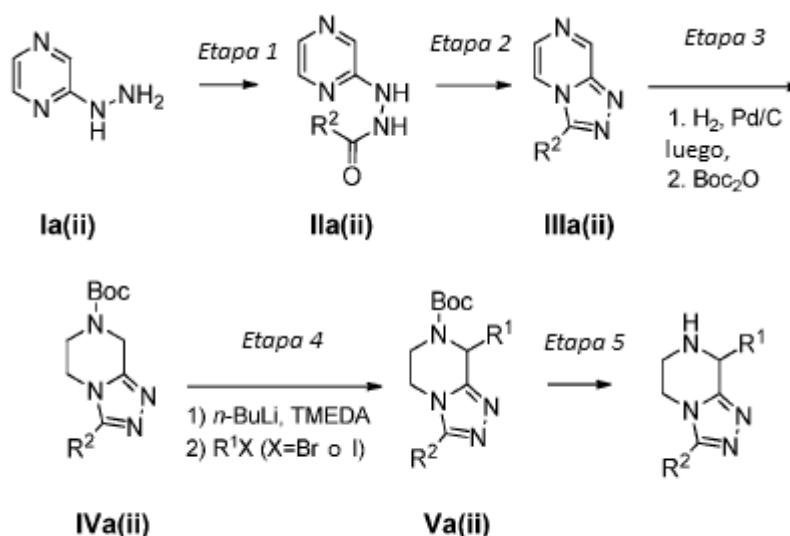
20 En el método A (i) (véase el esquema 2), el núcleo de [1,2,4] triazolopirazina IIIa (i) se forma por acetilación de 2-hidrazidopirazina (etapa 1) seguida de una reacción de ciclodeshidratación (etapa 2), usando procedimientos familiares para los expertos en el arte. Esta metodología fue desarrollada inicialmente por Nelson and Potts (J. Org. Chem. 1962, 27, 3243-3248). La reducción posterior del anillo de pirazina con H<sub>2</sub>/Pd proporciona la [1,2,4]triazolo[4,3-a]piperazina (etapa 3). Este método está bien descrito en la literatura y se ha usado, por ejemplo, en la síntesis Merck de Sitagliptina (Hansen et al., Org. Process Res. Dev. 2005, 9, 634-639 y las referencias en este).



Esquema 2: Método A(i)

Sin embargo, i) la lectura de la literatura existente indica que este procedimiento se usa generalmente con sustratos en los que  $R^1 = H$  (esto es, análogos no quirales, cf. esquema 2), y ii) que la aplicación de este método para preparar la variante quiral de [1,2,4] triazolo[4,3-a]piperazina de fórmula general IVa (i) (en el método A (i)) no se ha descrito. La escasez de ejemplos de sustratos de pirazina en los que  $R^1 \neq H$  en esta metodología puede deberse a la dificultad de la etapa de reducción de pirazina; a este respecto, cabe destacar el hecho de que, en el procedimiento de aumento de escala del procedimiento optimizado informado por Hansen *et al.*, la reducción de la pirazina ( $R^1 = H$ ) (etapa 3, esquema 2) se produjo con un rendimiento de tan solo 51%. Además de la cuestión del rendimiento químico, el acceso a sustratos quirales mediante la reducción de los sustratos de [1,2,4] triazolopirazina en los que  $R^1 \neq H$  requeriría el desafío adicional de condiciones eficientes de hidrogenación asimétrica (en términos de rendimiento y pureza quiral); este no es actualmente un procedimiento conocido según el mejor conocimiento del solicitante. De este modo, la aplicación del método A (i) para la síntesis quiral de estructuras de [1,2,4]triazolo[4,3-a]piperazina es hasta ahora desconocida.

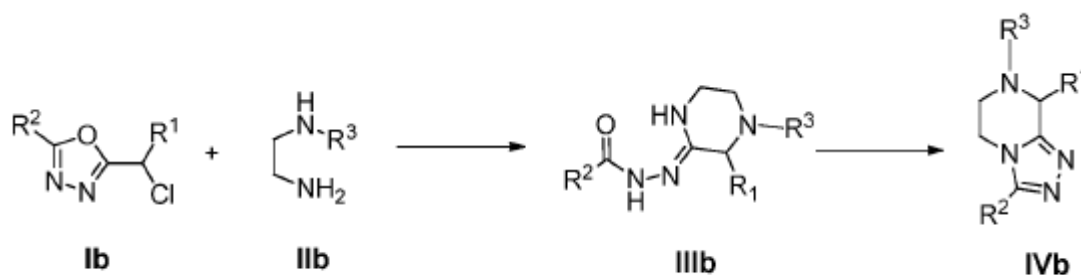
El método A (ii) (véase el esquema 3) es una variación del método A (i) por el cual se evita la reducción de los sustratos de [1,2,4] triazolopirazina sustituidos con  $R^1 \neq H$ .



Esquema 3: Método A(ii)

Este método ha sido informado por el grupo Merck en sus estudios relacionados con la sitagliptina (véase, por ejemplo, Kowalchick *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007, 17, 5934-5939), en el que intermedios protegidos con Boc representados por la fórmula general IVa (ii) se desprotonan con una base fuerte, tal como *n*-butillitio, en presencia de tetrametiletilendiamina (TMEDA), seguido del tratamiento del anión generado de este modo con un electrófilo tal como un haluro de alquilo (etapa 4), esquema 3). La variante quiral de esta metodología no ha sido reportada en la literatura.

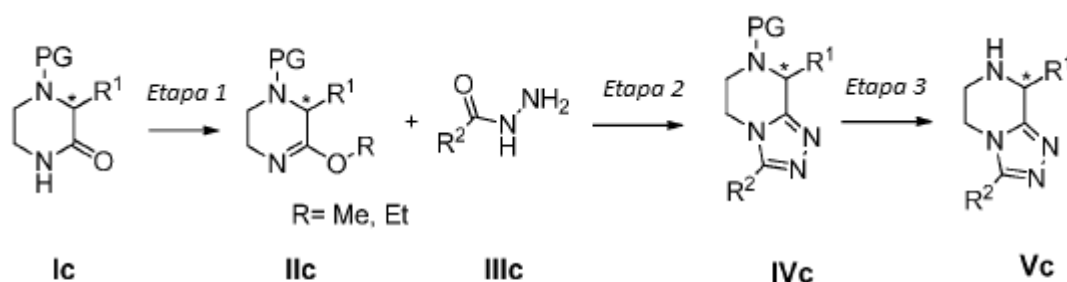
Inspirado por el trabajo anterior de Makino and Kato (JPH06128261 (A), 1994), otro enfoque alternativo a la síntesis de [1,2,4]triazolo[4,3-a]piperazinas se desarrolló usando clorometiloxadiazoles como un reactivo clave (Balsells *et al.*, *Org. Lett.* 2005, 7, 1039-1042). Esta metodología (Método B) se describe en el esquema 4 a continuación.



Esquema 4: Método B.

5 Según lo informado por Balsells et al., sin embargo, este enfoque tiene un alto rendimiento, principalmente cuando el electrón fuerte que retira el grupo  $R_2 = CF_3$  está presente en el reactivo de clorometiloxadiazol. Además, el mecanismo sugerido por dichos autores haría que la aplicación de esta estrategia sea improbable, si no imposible, para una síntesis quiral de intermedios de IVb (véase el esquema 4). De hecho, en la literatura actual solo se describen los productos racémicos o aquirales usando dicho enfoque. De este modo, la aplicación del método B para la preparación de estructuras quirales de [1,2,4]triazolo[4,3-a]piperazina nunca se ha descrito.

Otro método bien conocido para la preparación de estructuras que contienen [1,2,4]triazolo[4,3-a]piperazina muestra en el esquema 5 a continuación (método C).

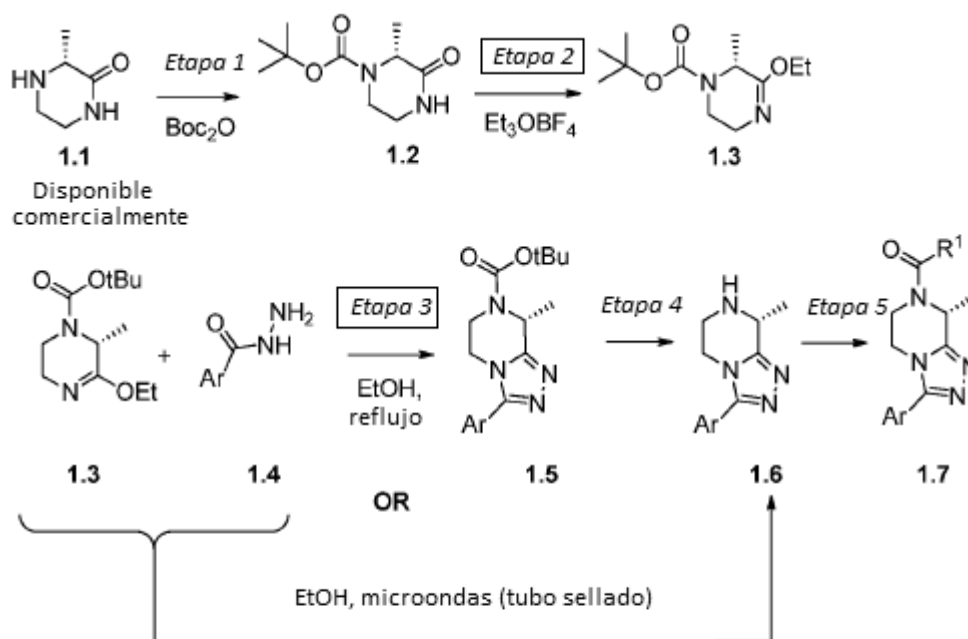


Esquema 5: Método C. El símbolo \* indica una configuración bien definida en el centro de carbono al lado del cual se coloca dicho símbolo, es decir, el átomo de carbono al que está unido el grupo  $R^1$  en este esquema.

10 La adición de acetilhidracida a piperazinoimidoato (etapa 1) se sigue con la ciclodeshidratación para formar el anillo de triazolo fusionado (etapa 2). Este método está bien documentado en la literatura, aunque se ejemplifica solo a través de estructuras racémicas o aquirales; por ejemplo: McCort and Pascal, Tetrahedron Lett., 1992, 33, 4443-4446; Brockunier et al. WO 03/082817 A2; Chu-Moyer et al. US 6,414,149 B1; Banka et al. WO2009/089462 A1. Por

15 lo que se sabe, el solicitante no tiene conocimiento de ningún informe publicado sobre la aplicación de este método para obtener productos quirales a partir de piperazinonas quirales (Ic en el esquema 5).

Una síntesis de compuestos de (*R*)-8-metil-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piperazina a través del método general C se ha descrito previamente en la Solicitud de Patente Internacional WO2011/121137 que está a nombre del solicitante. La preparación descrita en el presente documento se representa en el esquema 6:



**Esquema 6:** Síntesis de intermedios de (R)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina según el documento WO2011 / 121137. Nota: las etapas 2 y 3 son particularmente propensas a la racemización a pesar de la representación gráfica de los productos quirales para cada una de estas etapas en el esquema anterior. De este modo, la obtención de intermedios/productos con alta pureza quiral (> 80% ee) es factible pero no de forma reproducible.

- Se preparó cetopiperazina protegida con Boc 1.2 y luego se convirtió en iminoéter 1.3 usando el reactivo de Meerwein (por ejemplo,  $\text{Et}_3\text{OBF}_4$ ). La reacción de ciclodeshidratación entre la acil hidrazida 1.4 y el iminoéter mencionado anteriormente se llevó a cabo bajo condiciones de reflujo térmico forzado, o aplicando una irradiación excesiva con microondas en un tubo sellado, por lo general para tiempos de reacción bastante prolongados (a menudo días). Cuando se usa la irradiación con microondas, se produjo la desprotección de N-Boc durante dicha etapa de ciclodeshidratación; de este modo, una etapa de desprotección por lo general no era necesaria para llevar a cabo (esto es,  $1.3 + 1.4 \rightarrow 1.6$  en el esquema 6). Sin embargo, cuando se aplicaron las condiciones de ciclodeshidratación térmica, se requirió la etapa de desprotección de Boc (esto es,  $1.3 + 1.4 \rightarrow 1.5 \rightarrow 1.6$ ).
- Como se señaló en el esquema 6 anterior, las etapas 2 y 3 tienen limitaciones que limitan significativamente la aplicación de dicho procedimiento para usos en los que se requiere la generación de productos intermedios o productos quirales de manera reproducible, como en la preparación de un ingrediente farmacéuticamente activo, por ejemplo. La etapa 2 es la formación de piperazinoimidato (esto es,  $1.2 \rightarrow 1.3$ ) y la etapa 3 es la etapa de ciclodeshidratación entre dicho imidato y acilhidrazida (esto es,  $1.3 + 1.4 \rightarrow 1.5$ ).
- Una desventaja importante del procedimiento del esquema 6 es que la racemización del centro de carbono estereogénico ocurrió con frecuencia en las etapas 2-3. En consecuencia, dicho procedimiento proporcionó productos finales que con poca frecuencia tenían una pureza quiral aceptable; de hecho, mucho más frecuentemente, los procedimientos del esquema 6 produjeron productos finales representados por la fórmula general 1.7 en lo que los expertos en la materia consideran esencialmente racémicos. Como tal, dicho método no se puede usar en la práctica para preparar un ingrediente farmacéuticamente activo ya que este método no proporciona de manera confiable intermedios quirales (1.3, 1.5, 1.6; Esquema 6) y, de este modo, no se puede usar de manera confiable para obtener productos quirales representados por la fórmula general 1.7.
- Otra desventaja del procedimiento del esquema 6 es el tiempo de reacción excesivamente prolongado requerido para la etapa de ciclodeshidratación (esquema 6,  $1.3 + 1.4 \rightarrow 1.5$ ). Hasta varios días (bajo condiciones de reacción forzada, véase más abajo) siempre fueron necesarios con sustratos representados por la Fórmula general IIc (esquema 5) en el que  $\text{R} \neq \text{H}$ , esto es, los análogos más estéricamente congestionados, a diferencia del caso con sustratos aquirales representados por la fórmula general IIc (esquema 5) en el que  $\text{R} = \text{H}$ . Tales tiempos de reacción significativamente prolongados (varios días) no son prácticos para casos tales como una síntesis a escala de GMPc requerida para preparar un ingrediente farmacéuticamente activo para estudios clínicos.

Como se indica en el párrafo anterior, en el procedimiento del esquema 6, la etapa de ciclodeshidratación requirió condiciones extremadamente forzadas. De este modo, por lo general se requirió el uso de temperaturas elevadas a reflujo (para duraciones prolongadas), o adicionalmente con la aplicación de la radiación de microondas (vaso sellado) esencialmente máxima posible (dentro del margen de seguridad experimental).

- 5 El solicitante recurrió a una síntesis racémica a partir de 5,6,7,(8-metil)-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina racémica seguida de una etapa de purificación de HPLC preparativa quiral adicional, después de formar el producto final de interés representado por la fórmula general 1.7 en el esquema 6. Si bien es factible en pequeña escala para la fase inicial de investigación y desarrollo, dicho enfoque plantea los problemas de posibilidad de ampliación en términos de tiempo, costo y aplicabilidad general a tales necesidades como la ampliación de cGMP de un ingrediente farmacéuticamente activo, por ejemplo.

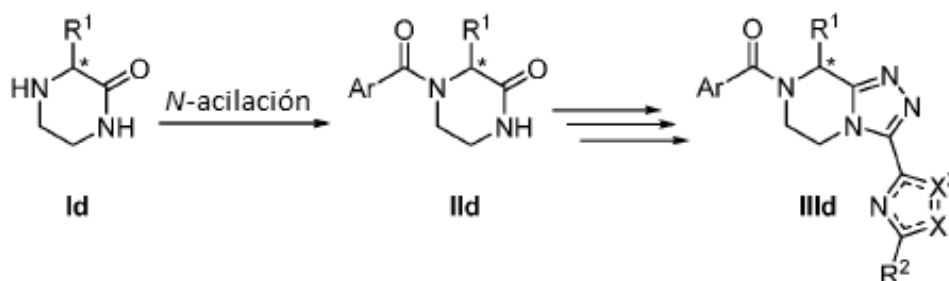
Una síntesis quiral mejorada de intermedios de 5,6,7,(8-sustituída)-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina se ha descrito en la Solicitud de Patente Internacional WO2013/050424 que está a nombre del solicitante.

- 15 Este método es una variación del método representado en el esquema 6: el grupo protector Boc del esquema 6, que es un grupo protector N-Csp<sup>2</sup>, fue reemplazado por un grupo protector N-Csp<sup>3</sup>, preferiblemente un grupo protector bencílico tal como DMB, PMB o TMB.

Se observó que el uso de dicho grupo protector N-Csp<sup>3</sup> proporciona los compuestos intermedios quirales de 5,6,7,(8-sustituída)-tetrahydro-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazina, con un buen exceso enantiomérico y de forma reproducible. La retención de la estereoquímica se observó con una mínima o ninguna racemización.

- 20 Aunque el método descrito en el documento WO2013/050424 permite la síntesis quiral de *N*-acil-(3-sustituída)-(8-sustituída)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinas, el solicitante realizó una investigación para mejorar aún más el procedimiento, especialmente su posibilidad de ampliación en términos de tiempo, costo, número de etapas, mientras minimiza la racemización. Esto es mucho más importante ya que estos compuestos son útiles como antagonistas selectivos del receptor de neuroquinina 3 (NK-3), lo que hace que este procedimiento de síntesis mejorado sea de utilidad práctica para el desarrollo de tales productos como ingredientes activos farmacéuticos.

- 25 En contraste con todos los métodos descritos previamente, el nuevo procedimiento de síntesis quiral de la presente invención primero implica una etapa de *N*-acilación seguida por la construcción del núcleo de [1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (esquema 7):



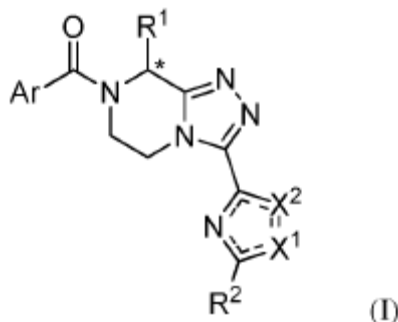
**Esquema 7:** Esquema general de síntesis de preparación de *N*-acil-(3-sustituída)-(8-sustituída)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinas de la invención

- 30 Esta estrategia, aunque descrita para la síntesis de sustratos no quirales (esto es, R<sup>1</sup> = H) por Glaxo Group Limited (documento WO 2010/125102 A1), nunca se aplicó a la síntesis quiral de *N*-acil-(3-sustituída)-(8-sustituída)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinas. Como se explicó anteriormente para el método del esquema 6, la protección del átomo de nitrógeno de la amina con el grupo protector Boc N-Csp<sup>2</sup> (tal como N-Boc) con frecuencia resultó en niveles altos de racemización de forma no práctica en las condiciones previamente reportadas. A pesar de los hallazgos anteriores mencionados anteriormente, los esfuerzos adicionales revelaron que con condiciones experimentales más leves y más rigurosamente controladas (temperatura más baja y menor tiempo de reacción), aún puede producirse la presencia de grupos N-Csp<sub>2</sub> específicos, tal como el grupo protector N-Boc o la sustitución de N-benzoilo, en productos finales con racemización aceptablemente baja (<5%). Sin embargo, estos últimos hallazgos también estuvieron supeditados a la naturaleza del anillo heterocíclico de 5 miembros de tal manera que puede ser de valor práctico para las estructuras diana de interés por parte del solicitante como antagonistas del receptor de neuroquinina-3. En conjunto, los resultados mencionados anteriormente son inesperados para los expertos en el arte.

Por lo tanto, el nuevo procedimiento de síntesis de la presente invención presenta la clara ventaja de proporcionar objetivos deseados finales con una pureza quiral muy alta al tiempo que se evita la necesidad de etapas adicionales de protección/desprotección que impactarán de manera ventajosa los costos de producción.

Resumen

- 5 La invención se refiere a un procedimiento de preparación de *N*-acil-(3-sustituida)-(8-sustituida)-5,6-dihidro-[1,2,4] triazolol[4,3-*a*]pirazina quiral de fórmula general I:



o solvatos de la misma, en la que

- 10  $R^1$  es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo, preferiblemente  $R^1$  es metilo, etilo, *n*-propilo, hidroxietilo, metoxietilo, trifluorometilo, difluorometilo o fluorometilo; más preferiblemente  $R^1$  es metilo;

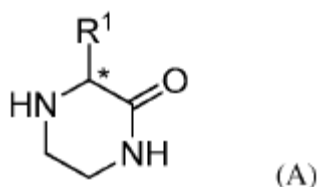
$R^2$  es alquilo, alcoxialquilo o haloalquilo, preferiblemente  $R^2$  es metilo, etilo, metoximetilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo o 2,2,2-trifluoroetilo; más preferiblemente  $R^2$  es metilo, etilo, metoximetilo, trifluorometilo, difluorometilo o fluorometilo; incluso más preferiblemente  $R^2$  es metilo;

- 15 Ar es un grupo fenilo, opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados entre H, halo, alquilo, alcoxi, haloalquilo, nitrilo y tiofen-2-ilo; preferiblemente Ar es un grupo fenilo, opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados entre H, F, Cl, metilo, metoxi, trifluorometilo, nitrilo y tiofen-2-ilo; más preferiblemente, Ar es un grupo fenilo sustituida con H o F;

$X^1$  es N y  $X^2$  es S u O; o  $X^1$  es S y  $X^2$  es N;

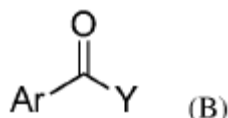
- 20 — representa un enlace simple o doble dependiendo de  $X^1$  y  $X^2$ ; dicho procedimiento comprende las siguientes etapas:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula A:



en la que  $R^1$  es como se define anteriormente;

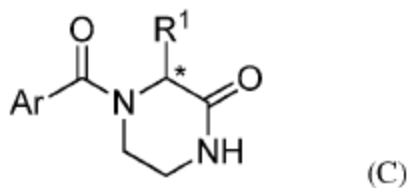
con un compuesto de fórmula B:



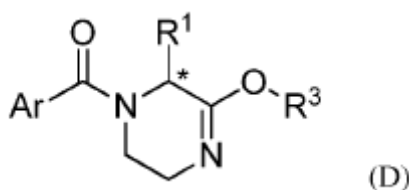
- 25 en la que Ar es como se define anteriormente; e Y es hidroxilo o halo, en el que halo es preferiblemente F o Cl; más preferiblemente

Y es hidroxilo o Cl, incluso más preferiblemente Y es Cl;

para obtener un compuesto de fórmula C:



b) convertir el compuesto de fórmula C con una sal de tri(alquilo C1-C2)oxonio, un alquilsulfato (C1-C2), un cloroforniato (C1-C2) o  $\text{PCl}_5/\text{POCl}_3$ /hidroxialquilo(C1-C2), para obtener un compuesto de fórmula D:

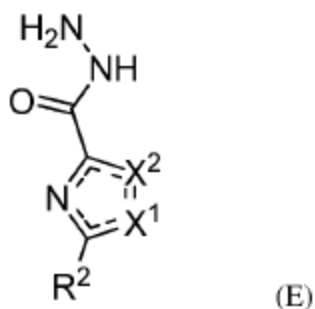


5

en la que Ar y  $\text{R}^1$  son como se definen anteriormente, y  $\text{R}^3$  es alquilo C1-C2;

en presencia de una base;

c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula D con un compuesto de fórmula E:



10 o una sal o solvato del mismo, en la que  $\text{X}^1$ ,  $\text{X}^2$  y  $\text{R}^2$  son como se definieron anteriormente;

para obtener un compuesto de fórmula I o solvato del mismo.

Según la presente invención, la reacción de cada etapa se lleva a cabo bajo condiciones experimentales suaves controladas. Especialmente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura igual o inferior al punto de ebullición del solvente orgánico, preferiblemente a temperatura ambiente.

15 En una realización, el procedimiento no usa ningún grupo protector.

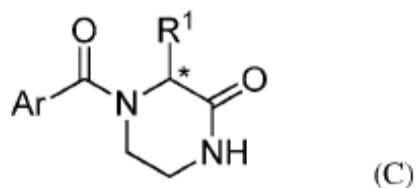
En una realización, el procedimiento conserva la retención de la estereoquímica en relación con el material de partida.

El procedimiento según la presente invención proporciona preferiblemente el enantiómero (R) de compuestos de fórmula I.

20 La invención también se refiere a la síntesis de intermedios quirales.

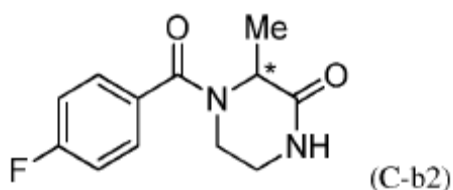
En una realización, el procedimiento proporciona compuestos quirales de fórmula C:



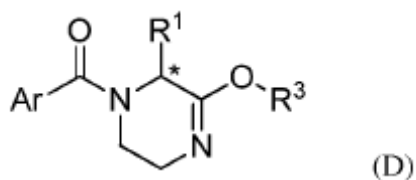


o solvatos de los mismos, en la que R<sup>1</sup> y Ar son como se definen anteriormente.

En una realización preferida, el compuesto C tiene la fórmula C-b2:

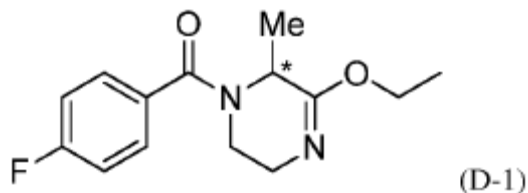


5 La invención también se refiere a compuestos de fórmula D:



o solvatos de los mismos, en la que R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y Ar son como se han definido anteriormente.

En una realización preferida, el compuesto D tiene la fórmula D-1:



10 Los compuestos preferidos de fórmula C y fórmula D son aquellos en los que el estereoisómero obtenido es el enantiómero (R).

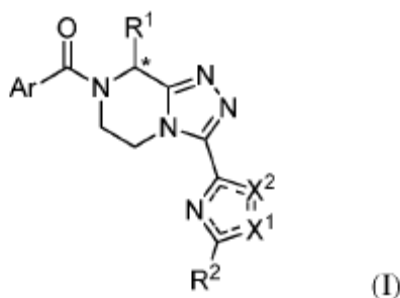
La invención también se refiere al uso de los compuestos proporcionados por el procedimiento o solvato del mismo, para la fabricación de un medicamento, una composición farmacéutica o un ingrediente farmacéuticamente activo.

Descripción detallada

15 Procedimiento

La invención se refiere a una nueva síntesis quiral de compuestos de *N*-acil-(3-sustituida)-(8-sustituida)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina que evitan el uso de las etapas de protección/desprotección y, de este modo, permiten lograr una alta pureza quiral al tiempo que mejoran la rentabilidad. Especialmente, la invención se refiere a un procedimiento de preparación de los compuestos de *N*-acil-(3-sustituida)-(8-sustituida)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina de fórmula I:

20



o solvatos de los mismos, en la que

R<sup>1</sup> es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo, preferiblemente R<sup>1</sup> es metilo, etilo, *n*-propilo, hidroxietilo, metoxietilo, trifluorometilo, difluorometilo o fluorometilo; más preferiblemente R<sup>1</sup> es metilo;

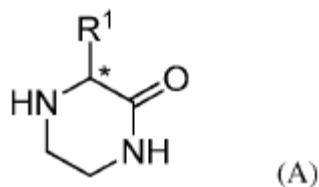
- 5 R<sup>2</sup> es alquilo, alcoxialquilo o haloalquilo, preferiblemente R<sup>2</sup> es metilo, etilo, metoximetilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo o 2,2,2-trifluoroetilo; más preferiblemente R<sup>2</sup> es metilo, etilo, metoximetilo, trifluorometilo, difluorometilo o fluorometilo; incluso más preferiblemente R<sup>2</sup> es metilo;

- 10 Ar es un grupo fenilo, opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados entre H, halo, alquilo, alcoxi, haloalquilo, nitrilo y tiofen-2-ilo; preferiblemente Ar es un grupo fenilo, opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados entre H, F, Cl, metilo, metoxi, trifluorometilo, nitrilo y tiofen-2-ilo; más preferiblemente, Ar es un grupo fenilo sustituida con H o F;

X<sup>1</sup> es N y X<sup>2</sup> es S u O; o X<sup>1</sup> es S y X<sup>2</sup> es N;

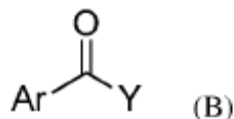
— representa un enlace simple o doble dependiendo de X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup>; dicho procedimiento comprende las siguientes etapas:

- 15 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula A:



en la que R<sup>1</sup> es como se define anteriormente;

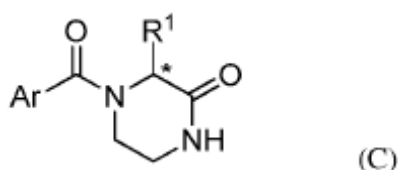
con un compuesto de fórmula B:



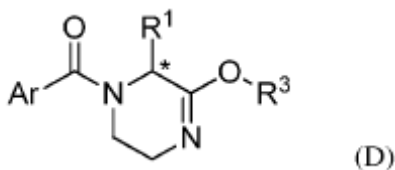
- 20 en la que Ar es como se define anteriormente; e Y es hidroxilo o halo, en la que halo es preferiblemente F o Cl; más preferiblemente

Y es hidroxilo o Cl, incluso más preferiblemente Y es Cl;

para obtener un compuesto de fórmula C:



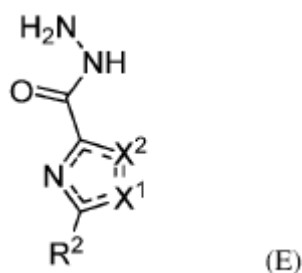
- 25 b) convertir el compuesto de fórmula C con una sal de tri(alquilo C1-C2)oxonio, un alquilsulfato (C1-C2), un cloroformiato (C1-C2) o PCl<sub>5</sub>/POCl<sub>3</sub>/hidroxialquilo (C1-C2), para obtener un compuesto de fórmula D:



en la que Ar y R<sup>1</sup> son como se definen anteriormente, y R<sup>3</sup> es alquilo C1-C2;

en presencia de una base;

c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula D con un compuesto de fórmula E:



5

o una sal o solvato del mismo, en la que X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y R<sup>2</sup> son como se definieron anteriormente;

para obtener un compuesto de fórmula I o solvato del mismo.

La siguiente descripción del procedimiento de la invención se aplica al procedimiento de la invención como se definió anteriormente, incluyendo todas las realizaciones descritas.

10 Según una primera realización, el procedimiento se lleva a cabo bajo condiciones experimentales suaves controladas.

La etapa de acoplamiento de amida a) del procedimiento como se define anteriormente se lleva a cabo ventajosamente en un solvente orgánico, preferiblemente anhidro, seleccionado de diclorometano, acetonitrilo preferiblemente en diclorometano.

15 La reacción se lleva a cabo ventajosamente a una temperatura igual o inferior al punto de ebullición del solvente orgánico, preferiblemente a temperatura ambiente.

El término "temperatura ambiente" como se usa en este documento significa una temperatura comprendida entre 10 °C y 30 °C, preferiblemente 20±5 °C.

20 En el caso de compuestos de fórmula B en la que Y es un halo, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base seleccionada del grupo que consiste en di-iso-propiletilamina, N-metilmorfolina, trietilamina, preferiblemente N-metilmorfolina. En el caso de compuestos de fórmula B en la que Y es un hidroxilo, la reacción se lleva a cabo en un anhídrido activado, éster, derivado de acilurea de estos últimos dichos compuestos - formado a través de reactivo (s) formador (es) del enlace amida convencional (es) que implica (n) el uso de los denominados grupos activadores, tales como cloroformiato de isobutilo, DIC, DCC, HOBt, HATU, HBTU, DEPBT en condiciones de reacción conocidas para los expertos en el arte. Según una realización preferida, Y es un halo en compuestos de fórmula B y la reacción se lleva a cabo en presencia de una base seleccionada del grupo que consiste en di-iso-propiletilamina, N-metilmorfolina, trietilamina, preferiblemente N-metilmorfolina.

Los intermedios de fórmula C se pueden purificar opcionalmente mediante cromatografía instantánea en gel de sílice o cromatografía en gel de sílice, y/o precipitación, y/o trituración, y/o filtración, y/o recristalización.

30 La segunda etapa del procedimiento, etapa b), es la conversión de los compuestos de cetopiperazina de fórmula C en compuestos de iminoéter de fórmula D.

La etapa b) continúa sin pérdida significativa de quiralidad dando como resultado los productos correspondientes de buena pureza enantiomérica como se define en este documento.

35 El procedimiento implica una sal de tri(alquilo C1-C2) oxonio (reactivos de tipo Meerwein), o alquilsulfato (C1-C2) o cloroformiato (C1-C2), o el uso de PCI<sub>5</sub>/POCl<sub>3</sub>/hidroxialquilo (C1-C2), preferiblemente sal de tri(alquilo C1-C2) oxonio (reactivos de tipo Meerwein), o alquilsulfato (C1-C2), más preferiblemente sal de tri(alquilo C1-C2)oxonio, e incluso más preferiblemente una sal de tri(alquilo C2) oxonio, tal como Et<sub>3</sub>OBf<sub>4</sub>.

Como se ha expuesto anteriormente, la etapa b) se lleva a cabo en presencia de una base.

Se requirió el uso de al menos 2 equivalentes de sal de tri(alquilo C1-C2)oxonio con respecto a la 3-sustituida-piperazin-2-ona de fórmula C para ayudar a una conversión más completa cuando se realizó la etapa b) sin un aditivo de base suave, tal como el  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , como se explica más adelante.

5 Sin pretender imponer ninguna teoría, el solicitante cree que la formación de un ácido tal como el  $\text{HBF}_4$  puede ser un producto secundario con el uso de la sal de tri(alquilo C1-C2)oxonio (reactivos de tipo Meerwein). Curiosamente, existen dos referencias bibliográficas (véase (a) Sánchez et al., J. Org. Chem. 2001, 66, 5731-5735; (b) Kende et al., Org. Lett. 2003, 5, 3205-3208) que citan el uso de bases suaves tales como el  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  junto con el uso del reactivo de Meerwein, aunque i) sin ofrecer ninguna justificación explícita ni condiciones experimentales detalladas. Después de extensos experimentos de optimización de la reacción, el solicitante encontró que la adición de una base, especialmente  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , en relación con el reactivo de Meerwein ayudó a minimizar la racemización. El solicitante observó además que el uso de un aditivo de base suave, especialmente  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , parece ayudar también a acelerar la reacción hasta su finalización, lo que a su vez puede contribuir a minimizar la racemización en tales reacciones.

15 La base se selecciona ventajosamente del grupo que consiste en carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio, preferiblemente la base es carbonato de sodio.

En una realización preferida, se usan entre 1 y 5, de preferencia aproximadamente 1.8 equivalentes en moles con respecto a la sal de tri(alquilo C1-C2)oxonio de base.

20 La sal de tri(alquilo C1-C2)oxonio se selecciona ventajosamente del grupo que consiste en tetrafluoroborato de trimetiloxonio, tetrafluoroborato de trietiloxonio, preferiblemente la sal de tri(alquilo C1-C2)oxonio es tetrafluoroborato de trietiloxonio. En una realización ventajosa, se usan entre 1 y 2, de preferencia aproximadamente 1.25, equivalentes en moles de tri(alquilo C1-C2)oxonio, con respecto a la 3-sustituida-piperazin-2-ona.

La etapa b) de síntesis de iminoéter se lleva a cabo ventajosamente en un solvente orgánico, preferiblemente anhídrido, preferiblemente diclorometano.

25 La reacción se lleva a cabo ventajosamente a una temperatura igual o inferior al punto de ebullición del solvente orgánico; preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente.

Los intermedios de fórmula D se pueden purificar opcionalmente por cromatografía instantánea o en columna sobre gel de sílice.

La tercera etapa del procedimiento, etapa c), es la preparación de compuestos de triazolopiperazina de fórmula I por condensación entre un iminoéter de fórmula D y una acilhidracida de fórmula E o una sal o solvato del mismo.

30 La etapa c) se lleva a cabo generalmente a una temperatura comprendida entre 50 °C y 135 °C, preferiblemente entre 50 °C y 90 °C; más preferiblemente la temperatura es de aproximadamente 70 °C. Los compuestos de fórmula I se pueden purificar opcionalmente mediante cromatografía instantánea en gel de sílice o cromatografía en gel de sílice, y/o precipitación, y/o trituración, y/o filtración, y/o recristalización.

35 El procedimiento de la invención proporciona compuestos de fórmula I o solvato de los mismos que tienen un buen exceso enantiomérico de hasta el 97% y posiblemente más de una manera reproducible.

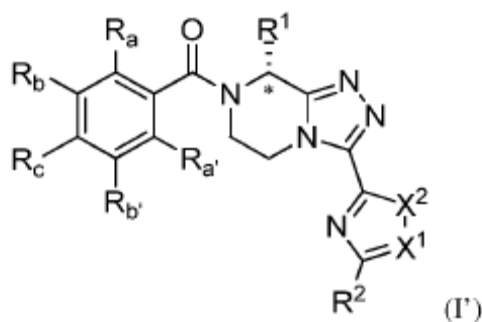
El procedimiento de la invención conserva la retención de la estereoquímica en relación con el material de partida, excepto en la medida en que la racemización se produce como una reacción secundaria menor; de este modo, la configuración en la posición 8 del anillo se define por la configuración del material de partida quiral mencionado anteriormente.

40 Según una realización ventajosa, a través del uso de material de partida 3-sustituida-piperazin-2-ona quiral, el procedimiento de la invención proporciona acceso a N-acil-(3-sustituida)-(8-sustituida)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinas minimizando cualquier racemización intermedia durante el procedimiento.

Compuestos de fórmula I

45 El procedimiento de la invención proporciona compuestos de fórmula I; preferiblemente dichos compuestos son el enantiómero (R).

Según la presente invención, los compuestos preferidos de fórmula I son los de fórmula I:



y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que

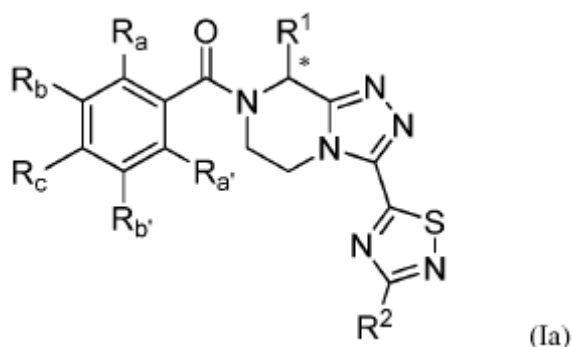
R<sup>1</sup> es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo, preferiblemente R<sup>1</sup> es metilo, etilo, *n*-propilo, hidroxietilo, metoxietilo, trifluorometilo, difluorometilo o fluorometilo; más preferiblemente R<sup>1</sup> es metilo;

- 5 R<sup>2</sup> es alquilo, alcoxialquilo o haloalquilo, preferiblemente R<sup>2</sup> es metilo, etilo, metoximetilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo o 2,2,2-trifluoroetilo; más preferiblemente R<sup>2</sup> es metilo, etilo, metoximetilo, trifluorometilo, difluorometilo o fluorometilo; incluso más preferiblemente R<sup>2</sup> es metilo;

R<sub>a</sub>, R<sub>a'</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>b'</sub> y R<sub>c</sub> representan independientemente H, halo, alquilo, alcoxi, haloalquilo, nitrilo o tiofen-2-ilo; preferiblemente H, F, Cl, metilo, metoxi, trifluorometilo, nitrilo o tiofen-2-ilo; más preferiblemente H o F;

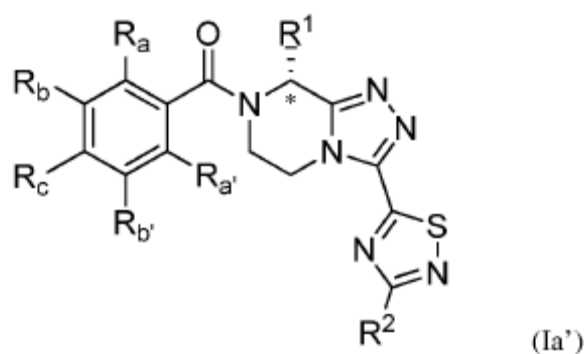
- 10 X<sup>1</sup> es N y X<sup>2</sup> es S u O; o X<sup>1</sup> es S y X<sup>2</sup> es N.

En una realización, los compuestos preferidos de fórmula I son los de fórmula la:



y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sub>a</sub>, R<sub>a'</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>b'</sub> y R<sub>c</sub> son como se definen anteriormente.

- 15 En una realización, los compuestos preferidos de fórmula la son los de fórmula Ia':



y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que

R<sup>1</sup> es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo, preferiblemente R<sup>1</sup> es metilo, etilo, *n*-propilo, hidroxietilo, metoxietilo, trifluorometilo, difluorometilo o fluorometilo; más preferiblemente R<sup>1</sup> es metilo;

R<sup>2</sup> es alquilo, alcoxialquilo o haloalquilo, preferiblemente R<sup>2</sup> es metilo, etilo, metoximetilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo o 2,2,2-trifluoroetilo; más preferiblemente R<sup>2</sup> es metilo, etilo, metoximetilo, trifluorometilo, difluorometilo o fluorometilo; incluso más preferiblemente R<sup>2</sup> es metilo;

5 R<sub>a</sub>, R<sub>a'</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>b'</sub> y R<sub>c</sub> representan independientemente H, halo, alquilo, alcoxi, haloalquilo, nitrilo o tiofen-2-ilo; preferiblemente H, F, Cl, metilo, metoxi, trifluorometilo, nitrilo o tiofen-2-ilo; más preferiblemente H o F.

Según una realización, los compuestos preferidos de fórmula Ia y Ia' y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos son aquellos en los que:

R<sup>1</sup> es metilo, etilo, *n*-propilo, hidroxietilo, metoxietilo, trifluorometilo, difluorometilo o fluorometilo; preferiblemente

R<sup>1</sup> es metilo;

10 R<sup>2</sup> es metilo, etilo, metoximetilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo o 2,2,2-trifluoroetilo; preferiblemente R<sup>2</sup> es metilo, etilo, metoximetilo, trifluorometilo, difluorometilo o fluorometilo; más preferiblemente R<sup>2</sup> es metilo;

R<sub>a</sub> es H, F o metilo;

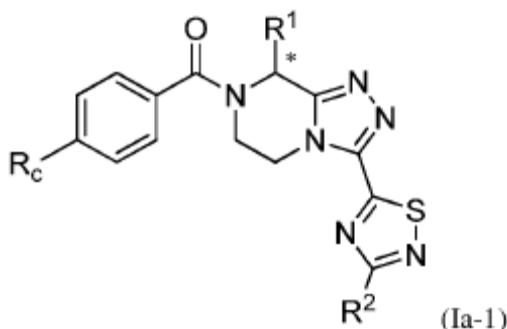
R<sub>a'</sub> es H;

15 R<sub>b</sub> es H, F, Cl o metoxi;

R<sub>b'</sub> es H o F; y

R<sub>c</sub> es H, F, Cl, metilo, trifluorometilo o nitrilo.

En una realización, los compuestos preferidos de fórmula I son los de fórmula Ia-1:



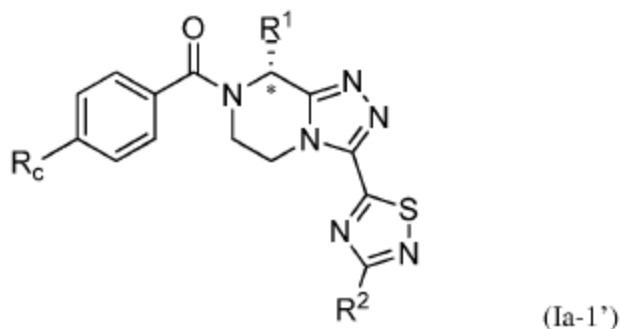
20 y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

R<sub>c</sub> es H, F, Cl, metilo, trifluorometilo o nitrilo; preferiblemente R<sub>c</sub> es H, F o Cl;

R<sup>1</sup> es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo, preferiblemente R<sup>1</sup> es metilo, etilo, *n*-propilo, hidroxietilo, metoxietilo, trifluorometilo, difluorometilo o fluorometilo; más preferiblemente, R<sup>1</sup> es metilo; y

25 R<sup>2</sup> es alquilo, alcoxialquilo o haloalquilo, preferiblemente R<sup>2</sup> es metilo, etilo, metoximetilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo o 2,2,2-trifluoroetilo; más preferiblemente R<sup>2</sup> es metilo, etilo, metoximetilo, trifluorometilo, difluorometilo o fluorometilo; incluso más preferiblemente R<sup>2</sup> es metilo.

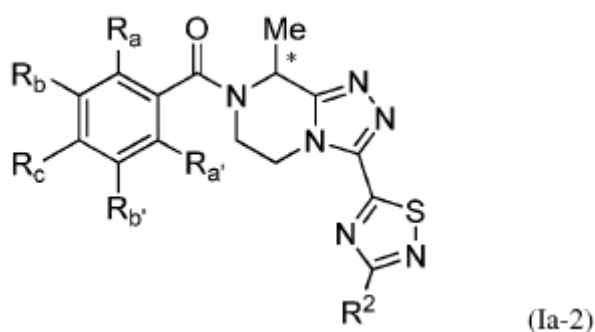
En una realización, los compuestos preferidos de fórmula Ia-1 son los de fórmula Ia-1':



y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sub>c</sub> son como se definen en la fórmula Ia-1.

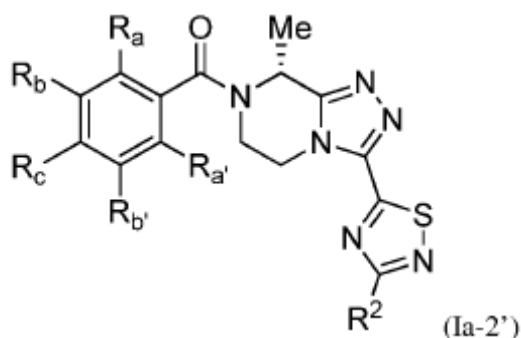
En una realización, los compuestos preferidos de fórmula Ia son los de fórmula Ia-2:



5

y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R<sub>a</sub>, R<sub>a'</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>b'</sub>, R<sub>c</sub> y R<sup>2</sup> son como se definen en la fórmula I'.

En una realización, los compuestos preferidos de fórmula Ia-2 son los de fórmula Ia-2':



10 y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R<sub>a</sub>, R<sub>a'</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>b'</sub>, R<sub>c</sub> y R<sup>2</sup> son como se definen en la fórmula I'.

Según una realización, los compuestos preferidos de fórmula Ia-2 y Ia-2' y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos son aquellos en los que:

15 R<sup>2</sup> es metilo, etilo, metoximetilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo o 2,2,2-trifluoroetilo; más preferiblemente R<sup>2</sup> es metilo, etilo, metoximetilo, trifluorometilo, difluorometilo o fluorometilo; incluso más preferiblemente R<sup>2</sup> es metilo;

R<sub>a</sub> es H;

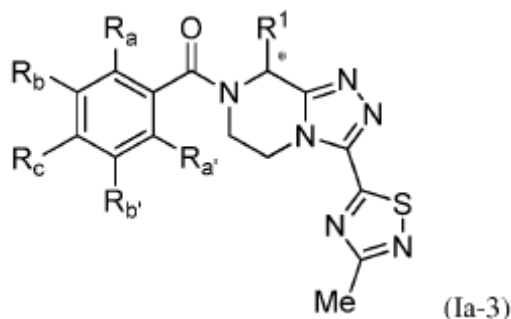
R<sub>a'</sub> es H;

R<sub>b</sub> es H;

R<sub>b</sub>' es H; y

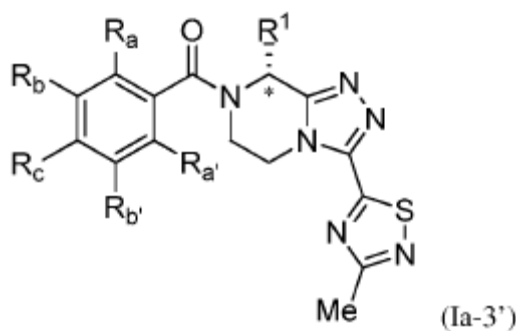
R<sub>c</sub> es F.

En una realización, los compuestos preferidos de fórmula Ia son los de fórmula Ia-3:



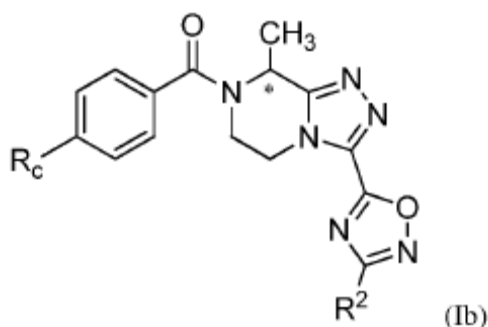
- 5 y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R<sub>a</sub>, R<sub>a</sub>', R<sub>b</sub>, R<sub>b</sub>', R<sub>c</sub> y R<sup>1</sup> son como se definen en la fórmula I'.

En una realización, los compuestos preferidos de fórmula Ia-3 son los de fórmula Ia-3':



- 10 y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R<sub>a</sub>, R<sub>a</sub>', R<sub>b</sub>, R<sub>b</sub>', R<sub>c</sub> y R<sup>1</sup> son como se definen en la fórmula I'.

En una realización, los compuestos preferidos de fórmula I son los de fórmula Ib:



y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que

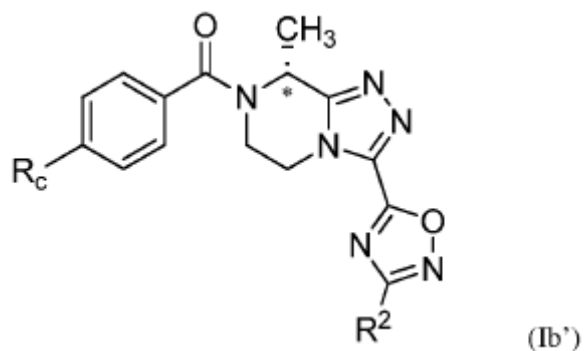
R<sub>c</sub> es F o tiofen-2-ilo; preferiblemente R<sub>c</sub> es F.

- 15 R<sup>2</sup> es metilo, etilo, metoximetilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo o 2,2,2-trifluoroetilo, preferiblemente R<sup>2</sup> es metilo, etilo, trifluorometilo, difluorometilo o fluorometilo, preferiblemente R<sup>2</sup> es metilo, etilo, 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo o 2,2,2-trifluoroetilo, preferiblemente R<sup>2</sup> es metilo o etilo, preferiblemente R<sup>2</sup> es metilo.

- 20 Según una realización, los compuestos de fórmula Ib no comprenden un compuesto en el que R<sub>c</sub> es tiofen-2-ilo cuando R<sub>2</sub> es metilo.



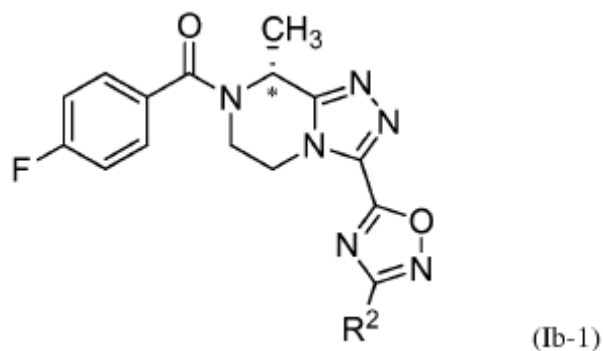
En una realización, los compuestos preferidos de fórmula Ib son los de fórmula Ib':



y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R<sub>c</sub> y R<sup>2</sup> son como se definen en la fórmula Ib.

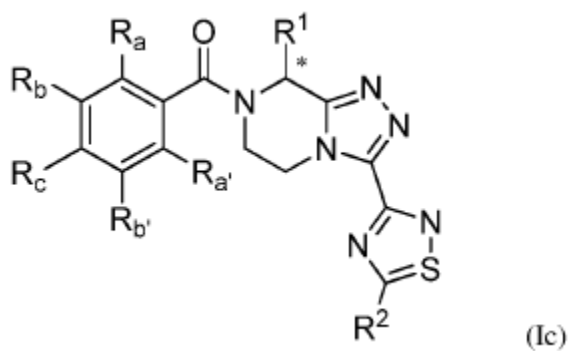
En una realización, los compuestos preferidos de fórmula Ib' son aquellos en los que R<sub>c</sub> es F cuando R<sup>2</sup> es metilo.

- 5 En una realización, los compuestos preferidos de fórmula Ib' son los de fórmula Ib-1:



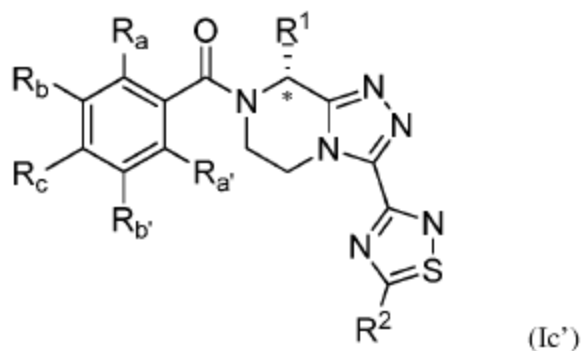
y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R<sup>2</sup> es como se definen en la fórmula Ib.

En una realización, los compuestos preferidos de fórmula I son los de fórmula Ic:



- 10 y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R<sub>a</sub>, R<sub>a'</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>b'</sub>, R<sub>c</sub>, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se definen en la fórmula I'.

En una realización, los compuestos preferidos de fórmula Ic son los de fórmula Ic':



y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que  $R_a$ ,  $R_{a'}$ ,  $R_b$ ,  $R_{b'}$ ,  $R_c$ ,  $R^1$  y  $R^2$  son como se definen en la fórmula Ic.

5 Los compuestos preferidos de fórmula Ic y Ic' y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos son aquellos en los que:

$R_a$  es H, F o metilo;

$R_{a'}$  es H;

$R_b$  es H, F, Cl o metoxi;

$R_{b'}$  es H o F;

10  $R_c$  es H, F, Cl, metilo, trifluorometilo o nitrilo;

$R^1$  es metilo, etilo, *n*-propilo o hidroxietilo;

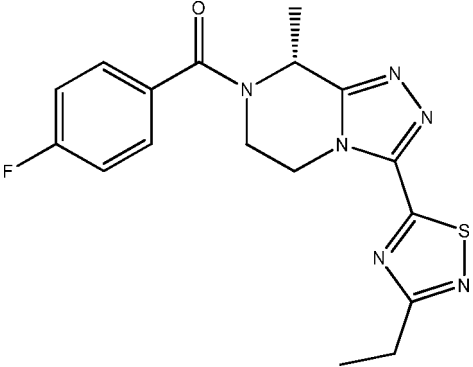
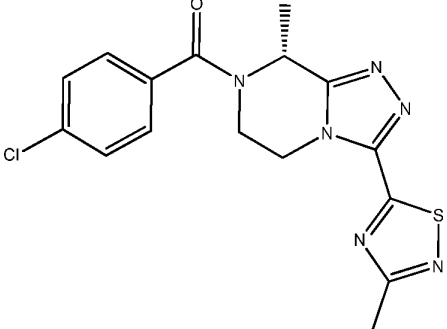
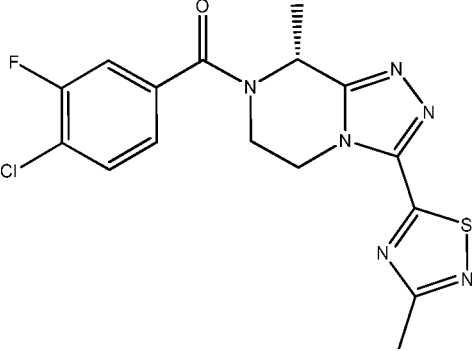
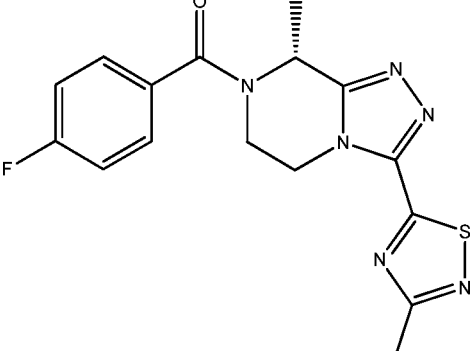
$R^2$  es metilo, etilo o trifluorometilo.

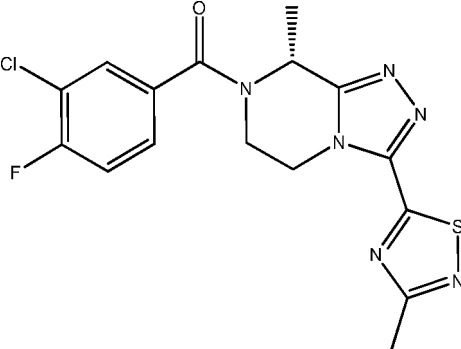
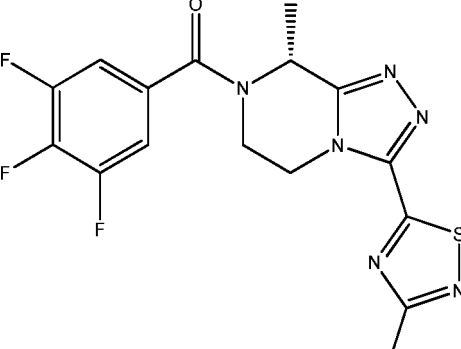
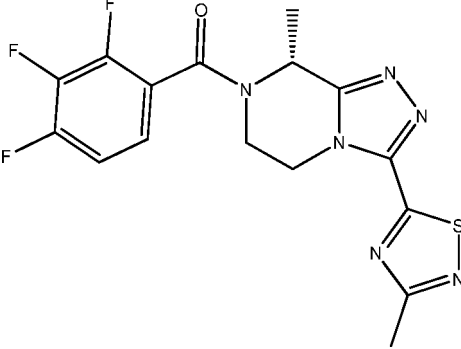
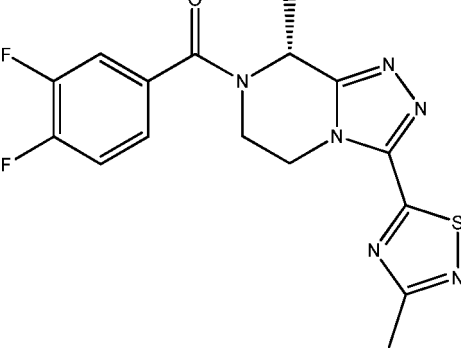
Los compuestos particularmente preferidos de fórmula I de la invención son los enumerados en la tabla 1 a continuación.

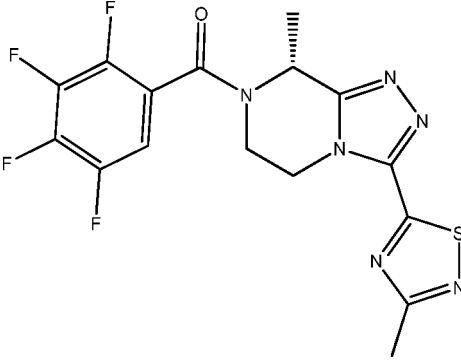
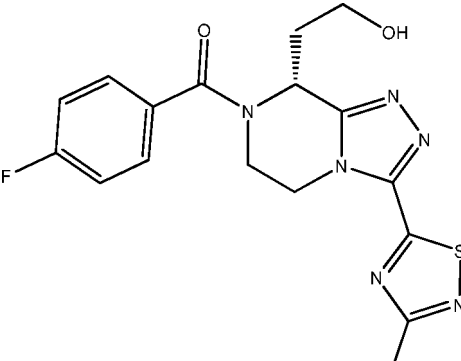
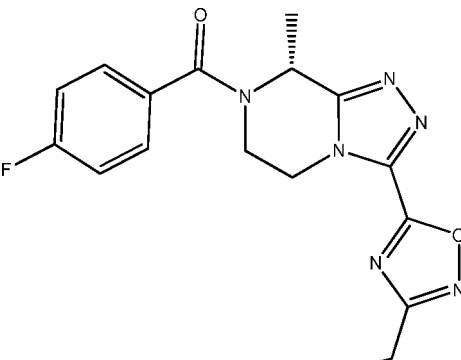
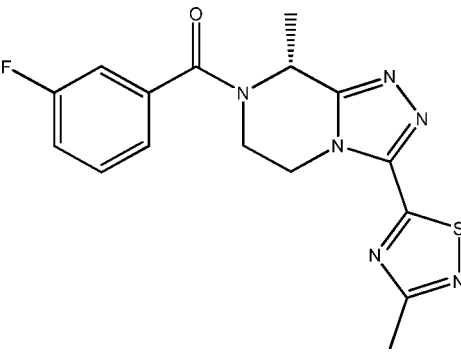
15

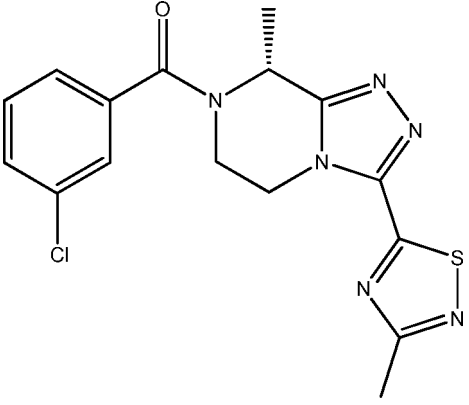
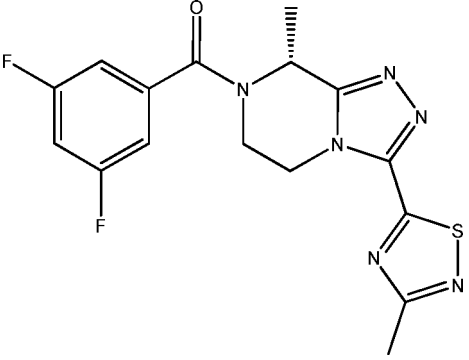
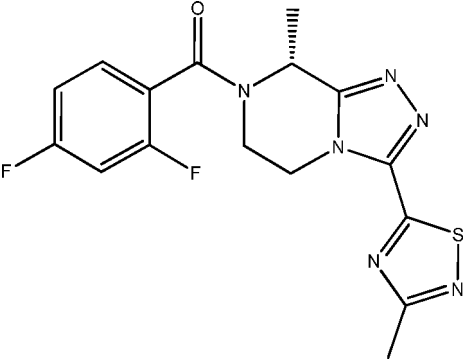
Tabla 1

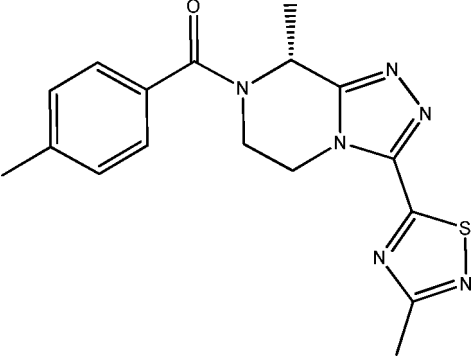
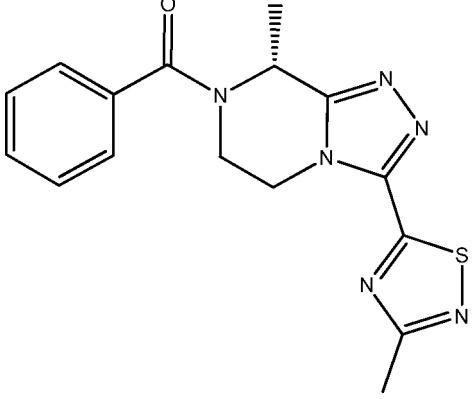
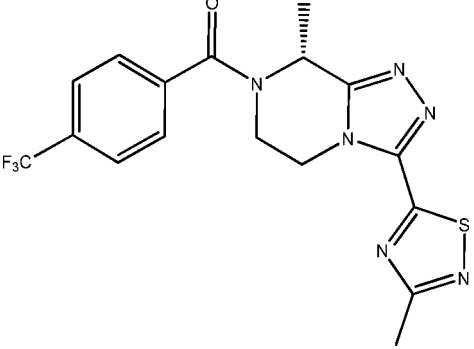
Comp. No.	Estructura	Nombre químico	MW
1		( <i>R</i> )-(3,4-diclorofenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il) metanona	409.29

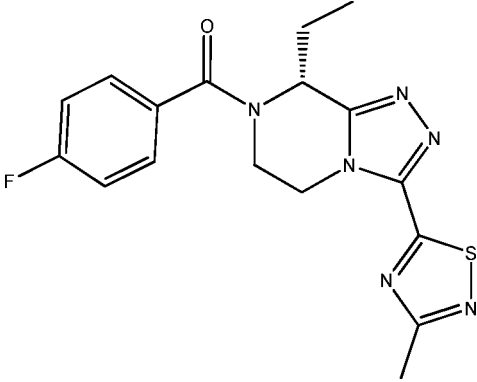
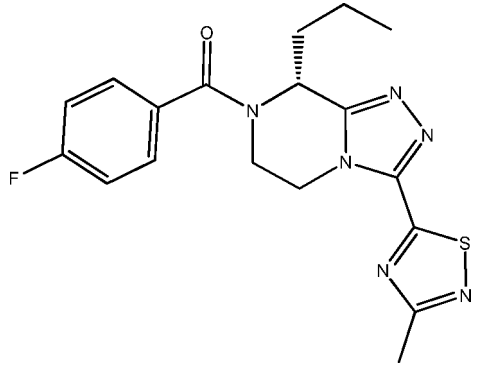
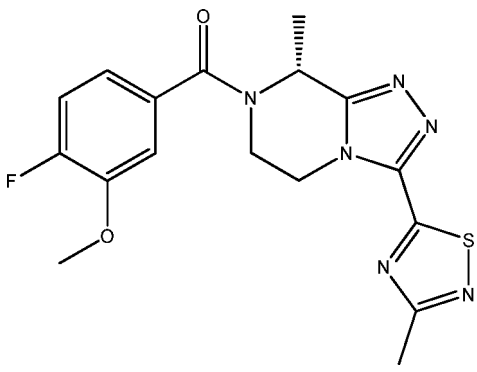
Comp. No.	Estructura	Nombre químico	MW
2		(R)-(3-(3-etil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-8-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-fluorofenil)metanona	372.42
3		(R)-(4-clorofenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona	374.85
4		(R)-(4-cloro-3-fluorofenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il) metanona	392.84
5		(R)-(4-fluorofenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona	358.39

Comp. No.	Estructura	Nombre químico	MW
6		(R)-(3-cloro-4-fluorofenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il) metanona	392.84
7		(R)-(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(3,4,5-trifluorofenil) metanona	394.37
8		(R)-(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(2,3,4-trifluorofenil) metanona	394.37
9		(R)-(3,4-difluorofenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il) metanona	376.38

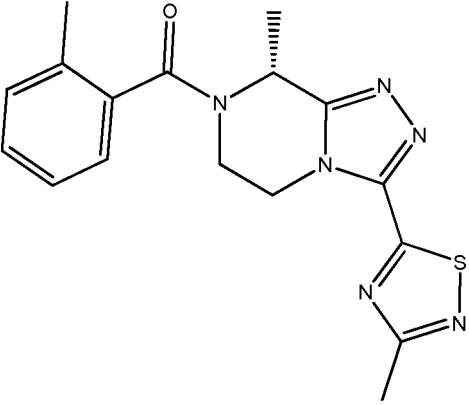
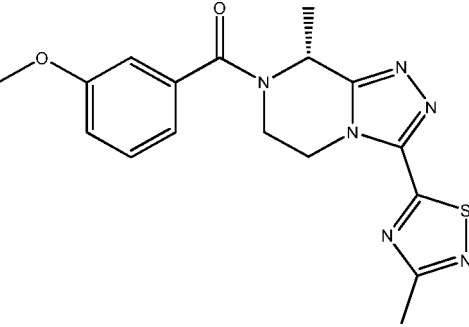
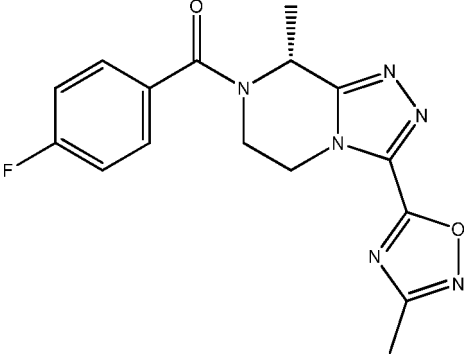
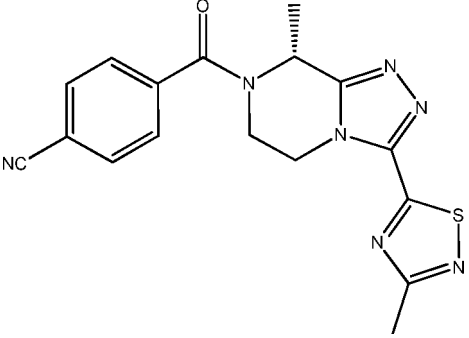
Comp. No.	Estructura	Nombre químico	MW
10		(R)-(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(2,3,4,5-tetrafluorofenil)metanona	412.36
11		(R)-(4-fluorofenil)(8-(2-hidroxietil)-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il) metanona	388.42
12		(R)-(3-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-8-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-fluorofenil)metanona	356.35
13		(R)-(3-fluorofenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona	358.39

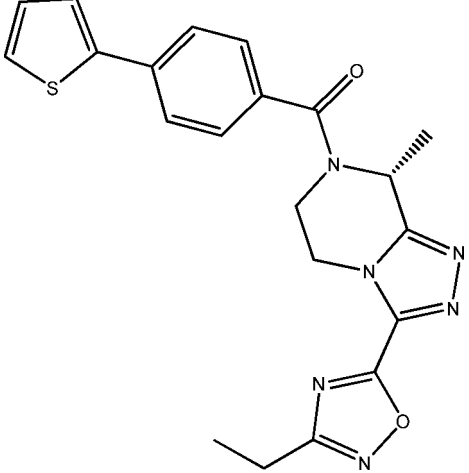
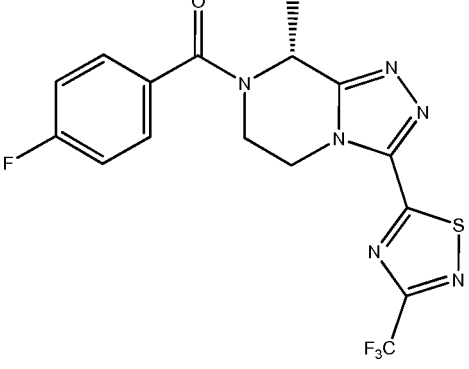
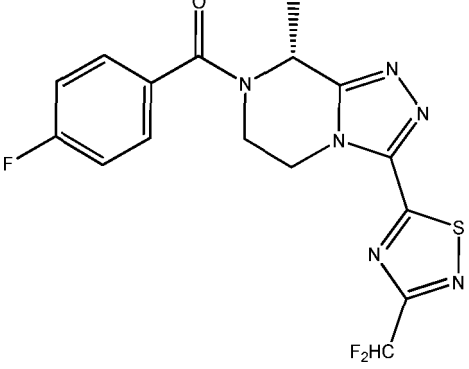
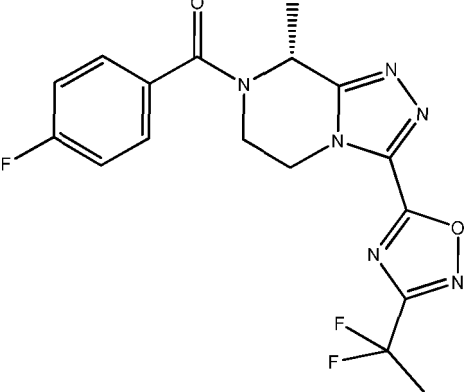
Comp. No.	Estructura	Nombre químico	MW
14		(R)-(3-clorofenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il) metanona	374.85
15		(R)-(3,5-difluorofenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il) metanona	376.38
16		(R)-(2,4-difluorofenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il) metanona	376.38

Comp. No.	Estructura	Nombre químico	MW
17		(R)-(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(p-tolil)metanona	354.43
18		(R)-(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(fenil)metanona	340.4
19		(R)-(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(trifluorometil)fenil)metanona	408.4

Comp. No.	Estructura	Nombre químico	MW
20		(R)-(8-etil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-fluorofenil)metanona	372.42
21		(R)-(4-fluorofenil)(3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-8-propil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona	386.45
22		(R)-(4-fluoro-3-metoxifenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona	388.42



Comp. No.	Estructura	Nombre químico	MW
23		(R)-(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(o-tolil)metanona	354.43
24		(R)-(3-metoxifenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona	370.43
25		(R)-(4-fluorofenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona	342.33
26		(R)-4-(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-7-carbonil) benzonitrilo	365.41

Comp. No.	Estructura	Nombre químico	MW
27		(R)-(3-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-8- metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a] pirazin-7(8H-il)(4-(tiofen-2-il)fenil) metanona	420.49
28		(R)-(4-fluorofenil)(8-metil-3-(3-(trifluorometil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)- 5,6-dihidro-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazin-7 (8H-il)metanona	412.36
29		(R)-(3-(3-(difluorometil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-8-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H-il)(4-fluorofenil)metanona	394.37
30		(R)-(3-(3-(1,1-difluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-8-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H-il)(4-fluorofenil) metanona	392.34

Comp. No.	Estructura	Nombre químico	MW
31		(R)-(4-fluorofenil)(8-metil-3-(3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il) metanona	410.33
32		((8R)-3-(3-(1-fluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-8-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-fluorofenil)metanona	374.34

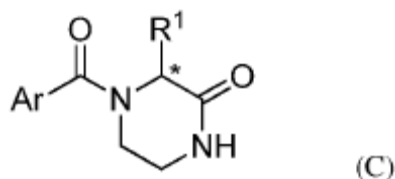
En la tabla 1, el término "Comp." significa compuesto.

Los compuestos de la tabla 1 se nombraron usando ChemBioDraw® Ultra version 12.0 (PerkinElmer).

Intermedios de síntesis

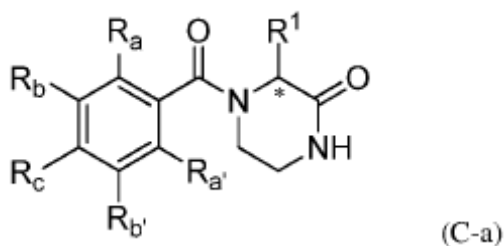
- 5 En otro aspecto, la invención proporciona intermedios para la síntesis de compuestos de fórmula I, en particular según el procedimiento de la invención.

Especialmente, el procedimiento de la invención proporciona compuestos de fórmula general C:



y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que Ar y R<sup>1</sup> son como se definen en la fórmula I.

- 10 En una realización, los compuestos preferidos de fórmula C o sus solvatos son los de fórmula C-a:



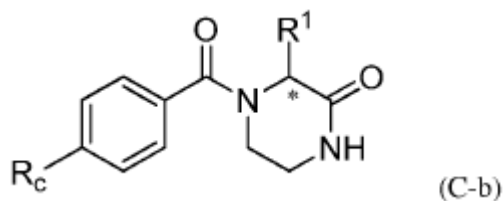
y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que

R<sup>1</sup> es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo, preferiblemente R<sup>1</sup> es metilo, etilo, *n*-propilo, hidroxietilo, metoxietilo, trifluorometilo, difluorometilo o fluorometilo; más preferiblemente R<sup>1</sup> es metilo;

5 R<sub>a</sub>, R<sub>a'</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>b'</sub> y R<sub>c</sub> representan independientemente H, halo, alquilo, alcoxi, haloalquilo, nitrilo o tiofen-2-ilo; preferiblemente H, F, Cl, metilo, metoxi, trifluorometilo, nitrilo o tiofen-2-ilo; más preferiblemente H o F.

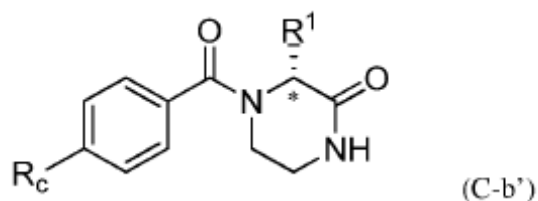
En una realización preferida, el compuesto de fórmula C es el enantiómero (R).

En una realización, los compuestos preferidos de fórmula C o sus solvatos son los de fórmula C-b:



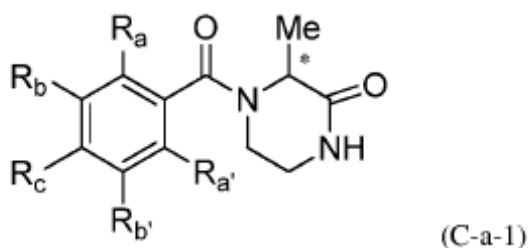
10 y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que, R<sub>c</sub> y R<sup>1</sup> son como se definen en la fórmula C-a.

En una realización, los compuestos preferidos de fórmula C y los solvatos de los mismos son los de fórmula C-b':



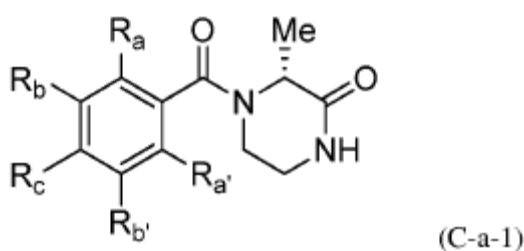
y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R<sub>c</sub> y R<sup>1</sup> son como se definen en la fórmula C-a.

15 En una realización, los compuestos preferidos de fórmula C y los solvatos de los mismos son los de fórmula C-a-1:



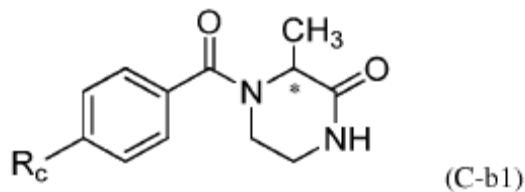
y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R<sub>a</sub>, R<sub>a'</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>b'</sub> y R<sub>c</sub> son como se definen en la fórmula C-a.

En una realización, los compuestos preferidos de fórmula C y los solvatos de los mismos son los de fórmula C-a-1':



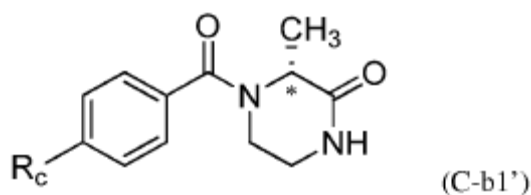
20 y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R<sub>a</sub>, R<sub>a'</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>b'</sub> y R<sub>c</sub> son como se definen en la fórmula C-a.

En una realización, los compuestos preferidos de fórmula C y los solvatos de los mismos son los de fórmula C-b1:



y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R<sub>c</sub> es como se define en la fórmula C-a.

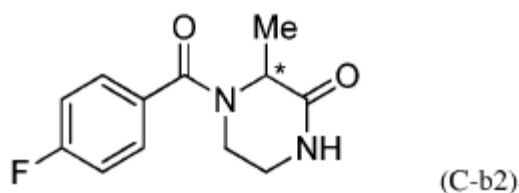
En una realización, los compuestos preferidos de fórmula C y los solvatos de los mismos son los de fórmula C-b1':



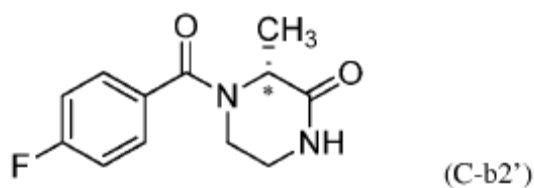
5

y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R<sub>c</sub> es como se define en la fórmula C-a.

En una realización preferida, los compuestos preferidos de fórmula C y los solvatos de los mismos son el compuesto de fórmula C-b2:

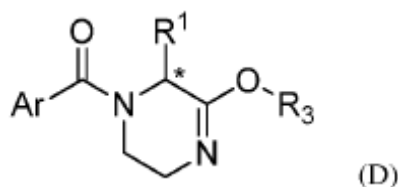


10 En una realización, los compuestos preferidos de fórmula C y los solvatos de los mismos son el compuesto de fórmula C-b2':



y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

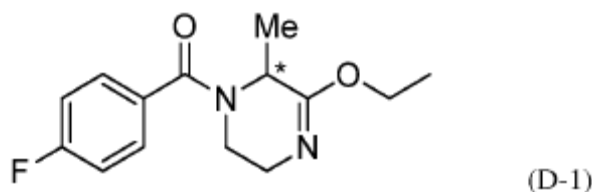
El procedimiento de la invención también proporciona los compuestos de fórmula general D:



15

y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que Ar y R<sup>1</sup> son como se define anteriormente, y R<sup>3</sup> es alquilo C1-C2.

En una realización preferida, el compuesto de fórmula D es un compuesto de fórmula D-1 ((3-etoxi-2-metil-5,6-dihidropirazin-1 (2H) -il) (4-fluorofenil) metanona):

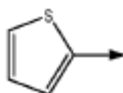


En una realización preferida, el compuesto de fórmula D es el enantiómero (R).

#### Definiciones

En la presente invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

- 5 El término "aproximadamente" que precede a una figura significa más o menos el 10% del valor de dicha figura.
- El término "halo" o "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo. Los grupos de halo preferidos son flúor y cloro.
- 10 El término "alquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical hidrocarbilo de fórmula  $C_nH_{2n+1}$  en la que n es un número mayor o igual a 1. "Alquilo Cx-Cy" se refiere a grupos alquilo que comprenden desde x hasta y átomos de carbono. En general, los grupos alquilo de esta invención comprenden de 1 a 4 átomos de carbono (C1-C4), preferiblemente desde 1 a 3 átomos de carbono (C1-C3), más preferiblemente desde 1 a 2 átomos de carbono (C1-C2). Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados. Los grupos alquilo apropiados incluyen, entre otros, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo y t-butilo.
- 15 El término "haloalquilo" solo o en combinación, se refiere a un radical alquilo que tiene el significado como se define anteriormente en el que uno o más hidrógenos se reemplazan con un halógeno como se define anteriormente. Los ejemplos no limitantes de tales radicales haloalquilo incluyen clorometilo, 1-bromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1,1-trifluoroetilo y similares.
- El término "alcoxi" se refiere a cualquier grupo -O-alquilo, en el que alquilo es como se define anteriormente. Los grupos alcoxi apropiados incluyen, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, f-butoxi, sec-butoxi y n-pentoxi.
- 20 El término "alcoxi-alquilo" se refiere a cualquier grupo alquilo-O-alquilo, en el que alquilo es como se define anteriormente.
- El término "hidroxialquilo" se refiere a cualquier grupo -alquilo-OH, en el que alquilo es como se define anteriormente. El término "hidroxialquilo (C1-C2)" se refiere a cualquier alquilo (C1-C2) -OH.
- 25 El término "alquilsulfato (C1-C2)" se refiere a cualquier compuesto alquilo (C1-C2)-O-SO<sub>3</sub><sup>-</sup>, en el que alquilo es como se define anteriormente.
- El término "cloroformiato (C1-C2)" se refiere a cualquier compuesto de alquilo (C1-C2)-O-COCl, en el que el alquilo es como se definió anteriormente.
- La expresión "sal de tri(alquilo C1-C2)oxonio" se refiere a cualquier sal de [(alquilo C1-C2)<sub>3</sub>O<sup>+</sup>], en la que el alquilo es como se define anteriormente.
- 30 El término "tiofen-2-ilo" como se usa en este documento significa un grupo de fórmula



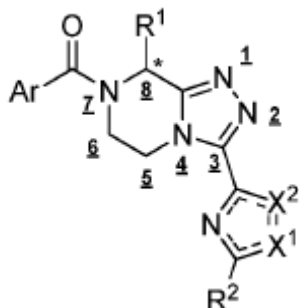
en la que la flecha define el punto de unión.

- 35 El término "éster" o "ésteres", como se usa en este documento, significa un grupo seleccionado del grupo que consiste en alquiloalcoxycarbonilo C1-C4 no sustituido, feniloalcoxycarbonilo no sustituido o fenil (alquilo C1-C2) oxycarbonilo no sustituido. Los grupos éster apropiados incluyen metiloalcoxycarbonilo, etiloalcoxycarbonilo, n-propiloalcoxycarbonilo, i-propiloalcoxycarbonilo, n-butiloalcoxycarbonilo, i-butiloalcoxycarbonilo, s-butiloalcoxycarbonilo, t-butiloalcoxycarbonilo, feniloalcoxycarbonilo, benciloalcoxycarbonilo y feniloalcoxycarbonilo, entre los que se prefieren metiloalcoxycarbonilo, etiloalcoxycarbonilo, propiloalcoxycarbonilo, i-propiloalcoxycarbonilo, feniloalcoxycarbonilo y benciloalcoxycarbonilo.

- 40 El término "grupo protector" se refiere a una unidad estructural orgánica apropiada usada para proteger un determinado grupo funcional en una síntesis química. En la presente invención, grupo protector se refiere a una

unidad estructural orgánica seleccionada entre 2,4-dimetoxibencilo (DMB), 4-metoxibencilo (PMB), tert-butoxicarbonilo (Boc), alilo, difenilfosfiramida (DPP) y/o 2-trimetilsililetanosulfonilo (SES).

Se muestra a continuación, el esquema de numeración para *N*-acil-(3-sustituida)-(8-sustituida)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazinas de la invención:



5

Los compuestos de fórmula I y sus subformulaciones contienen un centro de carbono estereogénico en la posición 8 y, de este modo, pueden existir como enantiómeros (R) y (S). El uso de una línea sólida para representar el enlace entre la posición 8 del anillo y R<sup>1</sup>, con una estrella junto a la posición 8, (esto es, - \*) indica que se refieren a los enantiómeros individuales, excluyendo de este modo las mezclas racémicas de los mismos.

10 Se usa una cuña sólida ( — ) para el enlace entre la posición 8 del anillo y R<sup>1</sup> para representar el enantiómero (S) y una cuña punteada ( ····· ) para el enlace entre la posición 8 del anillo y se usa R<sup>1</sup> para representar el enantiómero (R).

El término "solvato" se usa en este documento para describir un compuesto en esta invención que contiene cantidades estequiométricas o subestequiométricas de una o más moléculas de solvente farmacéuticamente aceptables, tales como etanol. El término "hidrato" se refiere a cuando dicho solvente es agua.

15 Todas las referencias a compuestos de fórmula I incluyen referencias a solvatos, complejos de múltiples componentes y cristales líquidos de los mismos.

Los compuestos de la invención incluyen compuestos de fórmula I, fórmula C y fórmula D como se definió anteriormente en este documento, incluyendo todos los polimorfos y hábitos cristalinos de los mismos, isómeros tautoméricos y compuestos marcados isotópicamente de fórmula I.

20 Además, con respecto a las sales de los compuestos de la invención, se debe observar que la invención en su sentido más amplio también incluye sales, que se pueden usar, por ejemplo, en el aislamiento y/o purificación de los compuestos de la invención. Por ejemplo, las sales formadas con ácidos o bases ópticamente activas se pueden usar para formar sales diastereoisoméricas que pueden facilitar la separación de isómeros ópticamente activos de los compuestos de fórmula E anteriores

Ejemplos

La presente invención se entenderá mejor con referencia a los siguientes ejemplos. Estos ejemplos pretenden ser representativos de realizaciones específicas de la invención, y no pretenden limitar el alcance de la invención.

Ejemplos de química

30 Los esquemas de reacción como se describen en la sección de ejemplos ilustran a modo de ejemplo diferentes enfoques posibles.

Todas las temperaturas informadas se expresan en grados Celsius (°C); todas las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente (RT) a menos que se indique lo contrario.

35 Todas las reacciones fueron seguidas por un análisis de cromatografía en capa fina (TLC) (placas de TLC, gel de sílice 60 F<sub>254</sub>, Merck) se usó para controlar las reacciones, establecer condiciones de cromatografía instantánea de gel de sílice. Todos los demás agentes de desarrollo de TLC/técnicas de visualización, procedimientos experimentales de configuración o purificación que se usaron en esta invención, cuando no se describen en detalles específicos, se suponen que son conocidos para los expertos en el arte y se describen en los manuales de referencia estándar como: i) Gordon, A. J.; Ford, R. A. "The Chemist's Companion - A Handbook of Practical Data, Techniques, and References", Wiley: Nueva York, 1972; ii) Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, Pearson Prentice Hall: Londres, 1989.

40

Los espectros de HPLC-MS se obtuvieron por lo general en un LCMS Agilent usando ionización por electroaspersión (ESI). El instrumento Agilent incluye un inyector automático 1200, una bomba binaria 1100, un detector ultravioleta de múltiples longitudes de onda 1100 y un espectrómetro de masas de un solo cuadrante 6100. La columna de cromatografía usada fue Sunfire 3.5  $\mu\text{m}$ , C18, 3.0 x 50 mm en dimensiones. El eluyente usado por lo general fue una mezcla de solución A (0.1% de TFA en  $\text{H}_2\text{O}$ ) y solución B (0.1% de TFA en MeCN). El gradiente se aplicó a una velocidad de flujo de 1.3 mL por minuto de la siguiente manera: gradiente A: mantuvo las condiciones iniciales de solución B al 5% durante 0.2 min, aumentó linealmente a solución B al 95% en 6 min, se mantuvo en 95% durante 1.75 min, volvió a las condiciones iniciales en 0.25 min y se mantuvo durante 2.0 min; gradiente B: mantuvo las condiciones iniciales de solución B al 5% durante 0.2 min, aumentó linealmente a 95% en 2.0 min, se mantuvo en 95% durante 1.75 min, regresó a las condiciones iniciales en 0.25 min y se mantuvo durante 2 min.

La determinación de la pureza quiral se realizó mediante HPLC quiral que se realizó en un Agilent 1100 (bomba binaria y un detector de ultravioleta de longitud de onda múltiple) con capacidades de inyección manual o automática (Automuestreador 1100). La columna usada es CHIRALPAK IA 5  $\mu\text{m}$ , 4.6 x 250 mm en modo isocrático. La elección del eluyente se basó en los detalles de cada separación. Más detalles sobre los métodos de HPLC quirales usados se proporcionan a continuación:

Método A: columna CHIRALPAK IA 5  $\mu\text{m}$ , 4.6 x 250 mm, eluyente: DCM/EtOH (98: 2 v/v) más 0.1% de DEA, velocidad de flujo: 1.0 mL por minuto; Detección UV a 254 nm; columna a RT, se usó eluyente como solvente de muestra.

Método B: columna CHIRALPAK IA 5  $\mu\text{m}$  4.6 x 250 mm, eluyente: MTBE más 0.1% de DEA, velocidad de flujo: 1.0 mL por minuto; Detección de UV a 254 nm, columna a RT, se usó eluyente como solvente de muestra.

Los espectros de  $^1\text{H}$  (300 MHz),  $^{19}\text{F}$ -RMN (282 MHz) y  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz) se registraron en un instrumento Bruker Avance ARX 300. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón, (ppm,  $\delta$  unidades). Las constantes de acoplamiento se expresan en hercios (Hz). Las abreviaturas para las multiplicidades observadas en los espectros de RMN son las siguientes: s (singlete), d (doblete), t (tripleto), q (cuadruplete), m (multiplete), br (ancho).

Los solventes, reactivos y materiales de partida se compraron y usaron como se recibieron de proveedores comerciales, a menos que se especifique lo contrario.

Se usan las siguientes abreviaturas:

DCM: diclorometano,

DEA: dietilamina,

ee: exceso enantiomérico,

EtOAc: acetato de etilo,

EtOH: etanol,

L: litro (s),

MeOH: metanol,

mL: mililitro (s),

mmol: milimol (s),

min: minuto (s),

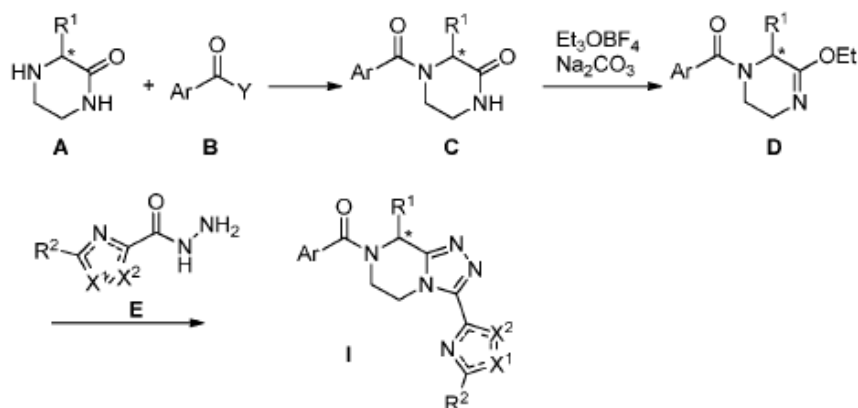
MTBE: metil tert-butil éter,

P: pureza UV a 254 nm o 215 nm determinada por HPLC-MS,

RT: temperatura ambiente.

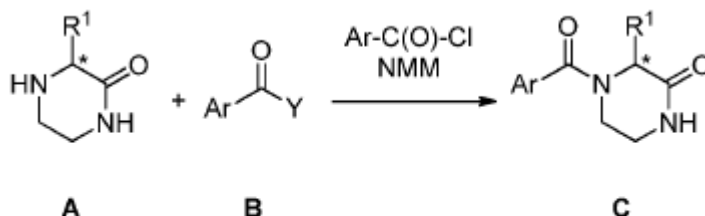
Todos los compuestos descritos en la presente solicitud se nombraron usando ChemDraw Ultra 12® comprados en CambridgeSoft (Cambridge, MA, EE. UU.).





Esquema 1: Esquema general de síntesis.

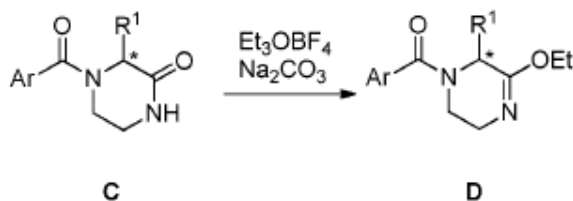
Método general A: acilación de cetopiperazina A por B para producir C



Esquema 2: Acilación de A.

- 5 El método general A se ilustra mediante la síntesis del intermedio (*R*)-4-(4-fluorobenzoil)-3-metilpiperazin-2-ona (esto es, el compuesto C en el que Ar es 4-F-Ph y  $\text{R}^1$  es (*R*)-Me). A una solución de (*R*)-3-metilpiperazin-2-ona (14 g, 123 mmol) en DCM anhidro comercial (400 mL) a RT se le añadió 4-metilmorfolina (12.8 mL, 125 mmol) gota a gota durante 1 minuto, seguido de cloruro de 4-fluorobenzoil (14.5 mL, 123 mmol) gota a gota durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó a RT durante 10 min y luego se lavó con HCl (1 M, 150 mL) y NaOH (1 M, 150 mL). La capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se evaporó a presión reducida (1-2 mbar). El residuo obtenido se solubilizó en una mezcla caliente de DCM (140 mL) y MTBE (315 mL). Luego se añadió pentano (350 mL) hasta obtener una solución turbia. Después de 5 min a RT y 14 h a 4 °C (congelador), los cristales de color blanco se retiraron por filtración, se lavaron con pentano (140 mL) y se secaron al vacío (1-2 mbar, 40 °C) durante 1 hora para proporcionar agujas de color blanco. Rendimiento: 27.6 g, 95 %. HPLC-MS: P > 99 %,  $t_R$  = 1.8 min,  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 237; HPLC quiral -
- 10 Método A: % ee > 99.9;  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.4 (m, 2H), 7.1 (m, 2H), 6.4 (bs, 1H), 4.8 (m, 1H), 4.3 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 3.3 (m, 2H), 1.5 (d, J = 6.9 Hz, 3H);  $^{19}\text{F-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -97.4 (s, 1F).
- 15

Método general B: Formación de iminoéter D a partir de cetopiperazina C acilada



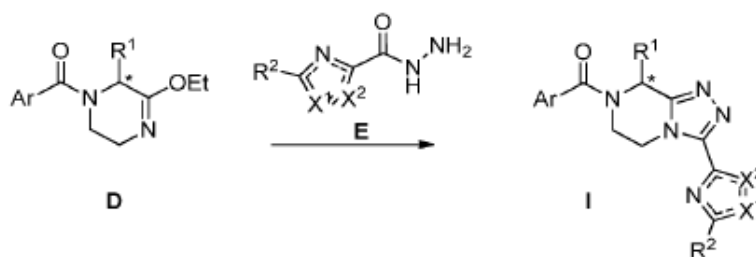
Esquema 3: Formación iminoéter.

El método general B se ilustra mediante la síntesis del intermedio (*R*)-(3-etoxi-2-metil-5,6-dihidropirazin-1(2H)-il)(4-fluorofenil)metanona (esto es, el compuesto D en el que Ar es 4-F-Ph y  $\text{R}^1$  es (*R*)-Me).

- 20 A una suspensión de carbonato de sodio (0.3 g, 2.86 mmol) en DCM (1.3 mL) a 0 °C se le añadió (*R*)-4-(4-fluorobenzoil)-3-metilpiperazin-2-ona (0.3 g, 1.27 mmol) en una porción, seguido de tetrafluoroborato de trietiloxonio comercial (0.3 g, 1.59 mmol) en una porción. Posteriormente, la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a RT

- 5 durante 45 minutos, después de lo cual la mezcla de reacción se diluyó con salmuera (20 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (20 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó luego sobre gel de sílice (EtOAc) para proporcionar el producto deseado como un aceite incoloro. Rendimiento: 0.16 g, 47 %. HPLC-MS: P = 96 %,  $t_R = 1.8$  min,  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 283; HPLC quiral - Método B: % ee > 99.9;  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.4 (m, 2H), 7.1 (m, 2H), 4.9 (m, 1H), 4.1 (m, 2H), 3.5 (m, 3H), 3.1 (m, 1H), 1.4 (m, 3H), 1.2 (m, 3H);  $^{19}\text{F-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -96.7 (s, 1F).

Método general C: Formación de triazolopiperazina I a partir de iminoéter D



Esquema 4: Formación de triazolopiperazina.

- 10 El método general C se ilustra mediante la síntesis de (*R*)-(4-fluorofenil)(8-metil-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona (esto es, el compuesto I en el que Ar es 4-F-Ph,  $\text{R}^1$  es (*R*)-Me,  $\text{R}^2$  es Me,  $\text{X}^1 = \text{N}$  y  $\text{X}^2 = \text{S}$  - compuesto 1).

- 15 A (*R*)-(3-etoxi-2-metil-5,6-dihidropirazin-1(2H)-il)(4-fluorofenil) (0.16 g, 0.6 mmol) se le añadió a RT 3-metil-1,2,4-tiadiazole-5-carbohidrazida (0.10 g, 0.6 mmol) en una porción. La mezcla se diluyó con MeOH comercialmente anhidro (0.6 mL) y la mezcla resultante se calentó a 70 °C, durante 5 h.

- 20 Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la RT, después de lo cual se eliminó el solvente a presión reducida (1-2 mbar). El residuo en bruto se disolvió luego en DCM (25 mL) y, de este modo, la fase orgánica obtenida se lavó con NaOH (1 M, 25 mL) y HCl (1 M, 25 mL). La capa orgánica se secó luego sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida (1-2 mbar) para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 0.10 g, 45%.

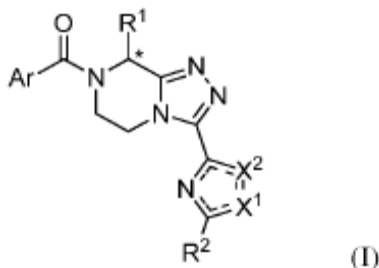
Compuesto 1: HPLC-MS: P = 94 %,  $t_R = 2.1$  min,  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 359; HPLC quiral: % ee = 96.7;  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.5 (m, 2H), 7.3 (m, 2H), 5.8 (m, 1H), 4.9 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.3 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 2.7 (s, 3H), 1.7 (d, J = 6.9 Hz, 3H);  $^{19}\text{F-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -98.4 (s, 1F).

El siguiente compuesto también se preparó a partir de los reactivos *ad hoc* usando el método general C:

- 25 Compuesto 2: A partir de 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-carbohidrazida (48 h a 60 °C, compuesto en bruto purificado en gel de sílice (EtOAc/MeOH 99/1)). Rendimiento: 0.14 g, 53 %. HPLC-MS: P > 98 %,  $t_R = 2.0$  min,  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 343; HPLC quiral: % ee = 92.0;  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.5 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 5.8 (m, 1H), 4.9 (dd, J = 3.3, 13.5 Hz, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.3 (td, J = 4.0, 12.8 Hz, 1H), 3.5 (m, 1H), 2.5 (s, 3H), 1.7 (d, J = 6.9 Hz, 3H);  $^{19}\text{F-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -98.3 (s, 1F).

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de N-acil-(3-sustituida)-(8-sustituida)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a] pirazina quiral de fórmula general I:



5 o solvatos de la mismo, en la que

R<sup>1</sup> es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo;

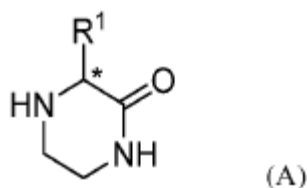
R<sup>2</sup> es alquilo, alcoxialquilo o haloalquilo;

Ar es un grupo fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) entre H, halo, alquilo, alcoxi, haloalquilo, nitrilo y tiofen-2-ilo; X<sup>1</sup> es N y X<sup>2</sup> es S u O; o X<sup>1</sup> es S y X<sup>2</sup> es N;

10  $\equiv$  representa un enlace simple o doble dependiendo de X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup>; y la línea sólida con una estrella indica que se refieren a los enantiómeros individuales, excluyendo las mezclas racémicas de los mismos;

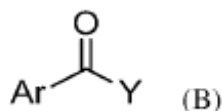
dicho procedimiento que comprende las siguientes etapas:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula A:



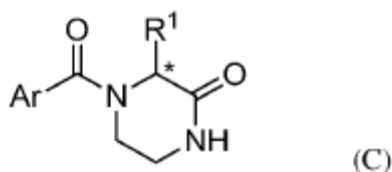
15 en la que R<sup>1</sup> es como se define anteriormente; y la línea sólida con una estrella indica que se refieren a los enantiómeros individuales, excluyendo las mezclas racémicas de los mismos;

con un compuesto de fórmula B:



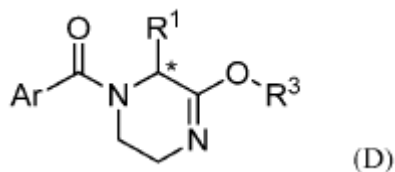
en la que Ar es como se define anteriormente; e Y es hidroxilo o halo;

20 para obtener un compuesto de fórmula C:



en la que la línea sólida con una estrella indica que se refieren a los enantiómeros individuales, excluyendo las mezclas racémicas de los mismos;

25 b) convertir el compuesto de fórmula C con una sal de tri(alquilo C1-C2)oxonio, un alquilsulfato(C1-C2), un cloroformiato (C1-C2) o PCI<sub>5</sub>/POCl<sub>3</sub>/hidroxialquilo (C1-C2), para obtener un compuesto de fórmula D:

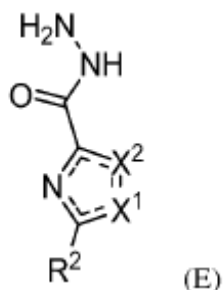


en la que

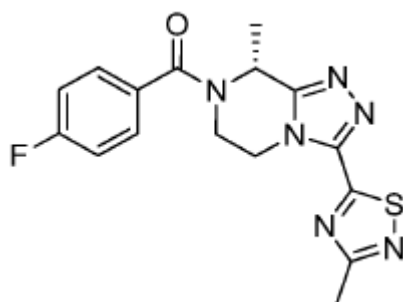
Ar y R<sup>1</sup> son como se definen anteriormente;

R<sup>3</sup> es alquilo C1-C2; y

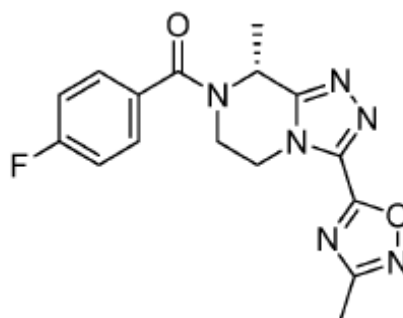
- 5 la línea continua con una estrella indica que se refieren a los enantiómeros individuales, excluyendo las mezclas racémicas de los mismos;
- en presencia de una base;
- c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula D con un compuesto de fórmula E



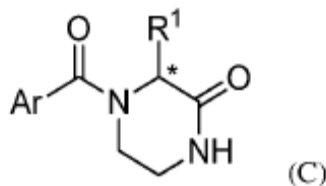
- 10 o una sal o solvato del mismo, en la que X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y R<sup>2</sup> son como se definieron anteriormente;
- para obtener un compuesto de fórmula I o solvato del mismo.
2. El procedimiento según la reivindicación 1, que se conserva la retención de la estereoquímica en relación con el material de partida.
3. El procedimiento según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la reacción de cada etapa se lleva a cabo en condiciones experimentales suaves controladas.
- 15 4. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la reacción se lleva a cabo a una temperatura igual o inferior al punto de ebullición del solvente orgánico.
5. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el procedimiento no usa ningún grupo protector.
- 20 6. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la base en la etapa b) se selecciona del grupo que consiste en carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio.
7. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el compuesto de fórmula I es el enantiómero (R).
- 25 8. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el compuesto de fórmula I es



9. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el compuesto de fórmula I es



10. Un compuesto de fórmula C:



5

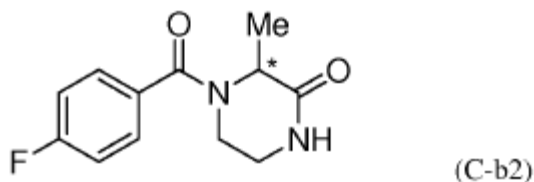
o solvatos del mismo, en la que

R<sup>1</sup> es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo;

Ar es un grupo fenilo, opcionalmente sustituida con uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) entre H, halo, alquilo, alcoxi, haloalquilo, nitrilo y tiofen-2-ilo; y

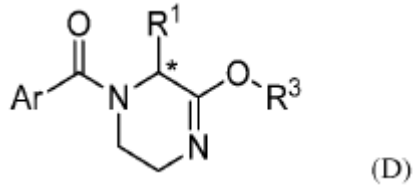
10 la línea sólida con una estrella indica que se refieren a los enantiómeros individuales, excluyendo las mezclas racémicas de los mismos.

11. El compuesto de la reivindicación 10 que tiene la fórmula C-b2:



15 en la que la línea sólida con una estrella indica que se refieren a los enantiómeros individuales, excluyendo las mezclas racémicas de los mismos.

12. Un compuesto de fórmula D:



o solvatos del mismo, en la que

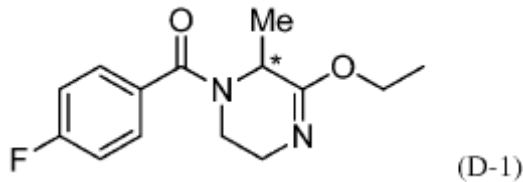
R<sup>1</sup> es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo;

R<sup>3</sup> es alquilo C1-C2;

- 5 Ar es un grupo fenilo, opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados entre H, halo, alquilo, alcoxi, haloalquilo, nitrilo y tiofen-2-ilo; y

la línea continua con una estrella indica que se refieren a los enantiómeros individuales, excluyendo las mezclas racémicas de los mismos.

13. El compuesto de la reivindicación 12 que tiene la fórmula D-1:



10

en la que la línea sólida con una estrella indica que se refieren a los enantiómeros individuales, excluyendo las mezclas racémicas de los mismos.

14. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, que es el enantiómero (R).