

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 711 143**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.03.2014 PCT/EP2014/056369**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.10.2014 WO14154896**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.03.2014 E 14713845 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2018 EP 2978766**

54 Título: **N-acil-(3-sustituido)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinas como antagonistas selectivos del receptor de NK-3, composición farmacéutica, métodos para su uso en los trastornos mediados por el receptor de NK-3**

30 Prioridad:

29.03.2013 EP 13161864

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;
DUTHEUIL, GUILLAUME y
FRASER, GRAEME**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 711 143 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

N-acil-(3-sustituido)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinas como antagonistas selectivos del receptor de NK-3, composición farmacéutica, métodos para su uso en los trastornos mediados por el receptor de NK-3

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a las novedosas N-acil-(3-sustituida)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinas que incluyen sus solvatos farmacéuticamente aceptables que son antagonistas selectivos al receptor de la neuroquinina-3 (NK-3) y son útiles como compuestos terapéuticos, particularmente en el tratamiento y/o prevención de un amplio espectro de enfermedades o trastornos del SNC y periférico.

10

Antecedentes de la invención

Los receptores de las taquiquininas son los objetivos de una familia de péptidos estructuralmente relacionados que incluyen la sustancia P (SP), la neuroquinina A (NKA) y la neuroquinina B (NKB), denominadas colectivamente "taquiquininas". Las taquiquininas se sintetizan en el sistema nervioso central (SNC) y en los tejidos periféricos, donde ejercen una variedad de actividades biológicas. Se conocen tres receptores de taquiquininas que se denominan receptores de la neuroquinina-1 (NK-1), neuroquinina-2 (NK-2) y neuroquinina-3 (NK-3). Los receptores de taquiquininas pertenecen a los receptores acoplados a siete proteínas G de membrana de tipo rodopsina. SP tiene la afinidad más alta y se cree que es el ligando endógeno de NK-1, NKA para el receptor NK-2 y NKB para el receptor de NK-3, aunque existe una reactividad cruzada entre estos ligandos. Los receptores de NK-1, NK-2 y NK-3 se han identificado en diferentes especies. Los receptores de NK-1 y NK-2 se expresan en una amplia variedad de tejidos periféricos y los receptores de NK-1 se expresan también en el SNC; mientras que los receptores de NK-3 se expresan principalmente en el SNC.

15

20

25

Los receptores de la neuroquinina median una variedad de efectos biológicos estimulados con las taquiquininas que incluyen la transmisión de señales neuronales excitatorias en el SNC y periférico (por ejemplo, el dolor), la modulación de la actividad contráctil del músculo liso, la modulación de las respuestas inmunitarias e inflamatorias, la inducción de efectos hipotensivos a través de la dilatación de la vasculatura periférica y la estimulación de las secreciones endocrinas y exocrinas.

30

En el SNC, el receptor de NK-3 se expresa en las regiones que incluyen la corteza prefrontal medial, el hipocampo, el tálamo y la amígdala. Además, los receptores de NK-3 se expresan en las neuronas dopaminérgicas. Se ha demostrado que la activación de los receptores de NK-3 modulan la liberación de dopamina, acetilcolina y serotonina, lo que sugiere una utilidad terapéutica para los moduladores del receptor de NK-3 para el tratamiento de una variedad de trastornos que incluyen trastornos psicóticos, ansiedad, depresión, esquizofrenia, así como obesidad, dolor o inflamación (Giardina y otros, *Exp. Opin. Ther. Patents*, 2000, 10(6), 939-960; *Current Opinion in Investigational Drugs*, 2001, 2(7), 950-956 y Dawson y Smith, *Current Pharmaceutical Design*, 2010, 16, 344-357).

35

La esquizofrenia se clasifica en subgrupos. El tipo paranoico se caracteriza por delirios y alucinaciones y la ausencia de trastorno del pensamiento, comportamiento desorganizado y aplanamiento afectivo. En el tipo desorganizado, que se denomina además 'esquizofrenia hebefrénica' en la Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD), el trastorno del pensamiento y el afecto plano se presentan juntos. En el tipo catatónico, son evidentes los trastornos psicómotores prominentes, y los síntomas pueden incluir el estupor catatónico y la flexibilidad cerosa. En el tipo no diferenciado, los síntomas psicóticos se presentan, pero los criterios para los tipos paranoico, desorganizado o catatónico no se cumplieron. Los síntomas de la esquizofrenia se manifiestan normalmente en tres categorías amplias, es decir, síntomas positivos, negativos y cognitivos. Los síntomas positivos son los que representan un "exceso" de experiencias normales, tales como alucinaciones y delirios. Los síntomas negativos son aquellos donde el paciente sufre de la falta de experiencias normales, como la anhedonia y falta de interacción social. Los síntomas cognitivos se relacionan con el deterioro cognitivo en los esquizofrénicos, tales como la falta de atención sostenida y los déficits en la toma de decisiones. Los fármacos antipsicóticos actuales (APD) tienen bastante éxito en el tratamiento de los síntomas positivos, pero no son tan buenos para los síntomas negativos y cognitivos. Contrariamente a esto, se ha demostrado que los antagonistas de NK-3 mejoran clínicamente los síntomas positivos y negativos en los esquizofrénicos (Meltzer y otros, *Am. J. Psychiatry*, 2004, 161, 975-984) y mejoran comportamiento cognitivo de los esquizofrénicos (*Curr. Opin. Invest. Drug*, 2005, 6, 717-721).

40

45

50

En ratas, los estudios morfológicos proporcionan la evidencia de las interacciones potenciales entre las neuronas NKB y el eje hipotalámico reproductivo (Krajewski y otros, *J. Comp. Neurol.*, 2005, 489(3), 372-386). En las neuronas de núcleo arqueado, la expresión de NKB se localiza junto con el receptor del estrógeno α y la dinorfina, implicados en la retroalimentación de la progesterona a la secreción de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) (Burke y otros, *J. Comp. Neurol.*, 2006, 498(5), 712-726; Goodman y otros, *Endocrinology*, 2004, 145(6), 2959-2967). Además, el receptor de NK-3 se expresa altamente en el núcleo arqueado hipotalámico en las neuronas que están involucradas en la regulación de la liberación de GnRH.

55

60

El documento de patente núm. WO 00/43008 describe un método para suprimir la producción de la gonadotropina y/o los andrógenos con antagonistas específicos del receptor de NK-3. Más particularmente, el documento de la solicitud de patente núm. WO 00/43008 se refiere a la disminución del nivel en sangre de la hormona luteinizante (LH) mediante la

65

5 administración de un antagonista del receptor de NK-3. Al mismo tiempo o alternativamente con la supresión de las gonadotropinas, el documento de patente núm. WO 00/43008 se refiere además a la supresión de la producción de andrógenos con los antagonistas del receptor de NK-3. Recientemente, se ha postulado que NKB actúa de forma autosináptica en las neuronas kisspeptina en el núcleo arqueado para sincronizar y conformar la secreción pulsátil de la kisspeptina y conducir la liberación de GnRH a partir de las fibras en la eminencia media (Navarro y otros, J. of Neuroscience, 2009, 23(38), 11859-11866). Todas estas observaciones sugieren una utilidad terapéutica para los moduladores del receptor de NK-3 para las enfermedades dependientes de las hormonas sexuales.

10 Los receptores de NK-3 se encuentran también en el plexo mientérico y submucoso humano del colon sigmoide, así como en el fondo gástrico (Dass y otros, Gastroenterol., 2002, 122 (Supl 1), Resumen M1033) con la expresión particular observada en las neuronas aferentes primarias mientéricas (IPAN) (Lomax y Furness, Cell Tissue Res, 2000, 302, 59-3). La estimulación intensa de las IPAN cambia los patrones de motilidad intestinal y sensibilidad intestinal. Los experimentos de electrofisiología demostraron que la activación del receptor de NK-3 cambia el umbral de voltaje de los potenciales de acción en las IPAN y promueve la generación de potenciales de meseta de larga duración (Copel y otros, J Physiol, 2009, 15 587, 1461-1479) que pueden sensibilizar estas neuronas a estímulos mecánicos y químicos que conducen a efectos sobre la motilidad intestinal y la secreción. Del mismo modo, el síndrome del intestino irritable (IBS) se caracteriza por la hipersensibilidad del paciente a los estímulos mecánicos y químicos. Por lo tanto, los antagonistas de NK-3 probaron en los modelos preclínicos de IBS donde se ha demostrado que son efectivos para reducir el comportamiento nociceptivo causado por la distensión colorrectal (Fioramonti y otros, Neurogastroenterol Motil, 2003, 15, 363-369; Shafton y otros, Neurogastroenterol Motil, 2004, 16, 223-231) y, sobre esta base, los antagonistas de NK-3 han avanzado en el desarrollo clínico para el tratamiento del IBS (Houghton y otros, Neurogastroenterol Motil, 2007, 19, 732-743; Dukes y otros, Gastroenterol, 2007, 132, A60).

25 Se han desarrollado antagonistas no peptídicos para cada uno de los receptores de las taquiquininas. Algunos de ellos se describieron como moduladores duales capaces de modular los receptores de NK-2 y NK-3 (documento de patente núm. WO 06/120478). Sin embargo, los antagonistas no peptídicos del receptor de NK-3 conocidos sufren de una serie de inconvenientes, en particular, un perfil de seguridad deficiente y una penetrabilidad limitada en el SNC que pueden limitar el éxito de estos compuestos en el desarrollo clínico.

30 Sobre esta base, los nuevos antagonistas potentes selectivos del receptor de NK-3 pueden tener valor terapéutico para la preparación de fármacos útiles en el tratamiento y/o prevención de enfermedades o trastornos del SNC y periférico en las que participan los receptores NKB y NK-3.

35 La potencia objetivo por sí sola, que puede demostrarse mediante los datos de unión competitiva, no es suficiente para el desarrollo de fármacos. En su lugar, la eficacia *in vivo* se supedita a lograr una concentración de fármaco "libre" relevante con relación a la potencia objetivo en el sitio de acción fisiológico. Las moléculas del fármaco típicamente se unen de manera reversible a las proteínas y los lípidos en el plasma. La fracción "libre" se refiere a la concentración de fármaco que no se une y, por lo tanto, está disponible para participar en el objetivo biológico e inducir la actividad farmacológica. Esta fracción libre se determina comúnmente con el uso de ensayos de unión a proteínas plasmáticas (PPB). La fracción de fármaco libre es relevante no solo para lograr la actividad farmacológica deseada, sino también para las actividades potencialmente indeseables, que incluyen el metabolismo hepático rápido (que conduce a un elevado aclaramiento en el primer paso y, por lo tanto, a una pobre biodisponibilidad oral), así como, a posibles actividades fuera de objetivo que pueden conducir a cuestiones de seguridad (por ejemplo, la inhibición de la actividad del canal iónico hERG, un marcador ampliamente aceptado de toxicidad cardiovascular).

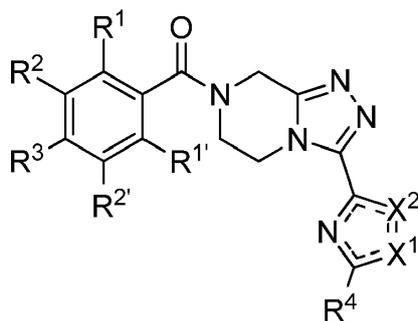
45 La invención abarca, por lo tanto, los compuestos de Fórmula general I, sus solvatos farmacéuticamente aceptables, así como los métodos de uso de tales compuestos o composiciones que comprenden tales compuestos como antagonistas del receptor de NK-3. Los compuestos de Fórmula I son *N*-acil-(3-sustituido)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazinas. Los compuestos de la invención se describen generalmente en la solicitud de patente internacional núm. WO2011/121137 pero ninguno se ejemplifica específicamente en la misma. Por otra parte, se han descrito las 5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazinas no sustituidas en el documento de patente núm. WO2010/125102 como moduladores de un objetivo no relacionado, es decir P2X7.

55 Resumen

En un aspecto general, la invención proporciona compuestos de Fórmula general I:

60

65



5

10

15 y sus solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:

R¹ es H o F;

R^{1'} es H;

R² es H, F o Cl;

R^{2'} es H o F;

20 **R³** es F o Cl;

R⁴ es metilo, trifluorometilo, difluorometilo o fluorometilo;

X¹ es N y **X²** es S; o **X¹** es S y **X²** es N;

- - - representa un enlace simple o doble en dependencia de **X¹** y **X²**.

25 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la invención o un solvato farmacéuticamente aceptable de este.

La invención se refiere también al uso de los compuestos anteriores o sus solvatos farmacéuticamente aceptables como moduladores de los receptores de NK-3, preferentemente como antagonistas de los receptores de NK-3.

30

La descripción se refiere también al uso de los compuestos anteriores o sus solvatos farmacéuticamente aceptables como agentes reductores de los niveles de LH circulantes.

35

La descripción se refiere además a compuestos para su uso en métodos de tratamiento y/o prevención de la depresión, ansiedad, psicosis, esquizofrenia, trastornos psicóticos, trastornos bipolares, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), dolor, convulsión, obesidad, enfermedades inflamatorias que incluyen el síndrome del intestino irritable (IBS) y trastornos inflamatorios del intestino, emesis, preeclampsia, enfermedades relacionadas con las vías respiratorias, que incluyen la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, hiperreactividad de las vías respiratorias, broncoconstricción y tos, incontinencia urinaria, trastornos de la reproducción, anticoncepción y enfermedades dependientes de las hormonas sexuales, que incluyen pero no se limitan a, hiperplasia prostática benigna (BPH), hiperplasia prostática, carcinoma de próstata metastático, cáncer testicular, cáncer de mama, cáncer de ovario, acné dependiente de andrógenos, calvicie de patrón masculino, endometriosis, pubertad anormal, fibrosis uterina, tumor fibroide uterino, leiomiomas uterino, cánceres dependientes de hormonas, hiperandrogenismo, hirsutismo, virilización, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), enfermedad disfórica premenstrual (PMDD), síndrome HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans), hipertecosis ovárica (HAIR-AN con hiperplasia de células de la teca luteinizadas en el estroma ovárico), otras manifestaciones de altas concentraciones de andrógenos intraováricos (por ejemplo detención de la maduración folicular, atresia, anovulación, dismenorrea, hemorragia uterina disfuncional, infertilidad), tumor productor de andrógenos (tumor ovárico virilizante o tumor suprarrenal virilizante), menorragia y adenomiosis que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o su solvato farmacéuticamente aceptable, a un paciente que lo necesita. La descripción se refiere además a compuestos para su uso en métodos de tratamiento y/o prevención de la depresión, ansiedad, psicosis, esquizofrenia, trastornos psicóticos, trastornos bipolares, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), dolor, convulsión, obesidad, enfermedades inflamatorias que incluyen el síndrome del intestino irritable (IBS) y trastornos inflamatorios del intestino, emesis, preeclampsia, enfermedades relacionadas con las vías respiratorias, que incluyen la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, hiperreactividad de las vías respiratorias, broncoconstricción y tos, incontinencia urinaria, trastornos de la reproducción, anticoncepción y enfermedades dependientes de las hormonas sexuales, que incluyen pero no se limitan a, hiperplasia prostática benigna (BPH), hiperplasia prostática, carcinoma de próstata metastático, cáncer testicular, cáncer de mama, cáncer de ovario, acné dependiente de andrógenos, calvicie de patrón masculino, endometriosis, pubertad anormal, fibrosis uterina, tumor fibroide uterino, leiomiomas uterino, cánceres dependientes de hormonas, hiperandrogenismo, hirsutismo, virilización, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), enfermedad disfórica premenstrual (PMDD), síndrome HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans), hipertecosis ovárica (HAIR-AN con hiperplasia de células de la teca luteinizadas en el estroma ovárico), otras manifestaciones de altas concentraciones de andrógenos intraováricos (por ejemplo, detención de la maduración folicular, atresia, anovulación, dismenorrea, hemorragia uterina disfuncional, infertilidad), tumor productor de andrógenos (tumor ovárico virilizante o tumor suprarrenal virilizante), menorragia y adenomiosis que comprende la administración de una

65

cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o su solvato farmacéuticamente aceptable, a un paciente que lo necesita.

Preferentemente el paciente es un animal de sangre caliente, más preferentemente un ser humano.

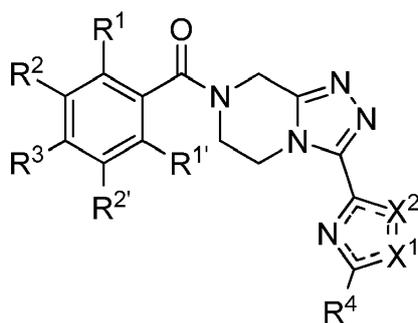
La descripción se refiere además a compuestos para su uso en los métodos de tratamiento para trastornos ginecológicos e infertilidad. En particular, la descripción se refiere a los compuestos para su uso en los métodos para reducir y/o suprimir el aumento de LH en la concepción asistida que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o su solvato farmacéuticamente aceptable, a un paciente que lo necesita. Preferentemente, el paciente es un animal de sangre caliente, con mayor preferencia una mujer.

La descripción se refiere además a los compuestos para su uso en los métodos para afectar la producción de andrógenos que origina la castración masculina e inhibir el impulso sexual en los delincuentes sexuales masculinos que comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o su solvato farmacéuticamente aceptable, a un paciente que lo necesita. Preferentemente, el paciente es un animal de sangre caliente, con mayor preferencia un hombre.

La invención proporciona además el uso de un compuesto de Fórmula I o un solvato farmacéuticamente aceptable de este como un medicamento. Preferentemente, el medicamento se usa para el tratamiento y/o prevención de la depresión, ansiedad, psicosis, esquizofrenia, trastornos psicóticos, trastornos bipolares, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), dolor, convulsión, obesidad, enfermedades inflamatorias que incluyen el síndrome del intestino irritable (IBS) y trastornos inflamatorios del intestino, emesis, preeclampsia, enfermedades relacionadas con las vías respiratorias, que incluyen la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, hiperreactividad de las vías respiratorias, broncoconstricción y tos, incontinencia urinaria, trastornos de la reproducción, anticoncepción y enfermedades dependientes de las hormonas sexuales, que incluyen pero no se limitan a, hiperplasia prostática benigna (BPH), hiperplasia prostática, carcinoma de próstata metastático, cáncer testicular, cáncer de mama, cáncer de ovario, acné dependiente de andrógenos, calvicie de patrón masculino, endometriosis, pubertad anormal, fibrosis uterina, tumor fibroide uterino, leiomiomas uterino, cánceres dependientes de hormonas, hiperandrogenismo, hirsutismo, virilización, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), enfermedad disfórica premenstrual (PMDD), síndrome HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans), hipertecosis ovárica (HAIR-AN con hiperplasia de células de la teca luteinizadas en el estroma ovárico), otras manifestaciones de altas concentraciones de andrógenos intraováricos (por ejemplo detención de la maduración folicular, atresia, anovulación, dismenorrea, hemorragia uterina disfuncional, infertilidad), tumor productor de andrógenos (tumor ovárico virilizante o tumor suprarrenal virilizante), menorragia y adenomiosis. Preferentemente, el medicamento se usa para el tratamiento y/o prevención de la depresión, ansiedad, psicosis, esquizofrenia, trastornos psicóticos, trastornos bipolares, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), dolor, convulsión, obesidad, enfermedades inflamatorias que incluyen el síndrome del intestino irritable (IBS) y trastornos inflamatorios del intestino, emesis, preeclampsia, enfermedades relacionadas con las vías respiratorias, que incluyen la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, hiperreactividad de las vías respiratorias, broncoconstricción y tos, incontinencia urinaria, trastornos de la reproducción, anticoncepción y enfermedades dependientes de las hormonas sexuales, que incluyen pero no se limitan a, hiperplasia prostática benigna (BPH), hiperplasia prostática, carcinoma de próstata metastático, cáncer testicular, cáncer de mama, cáncer de ovario, acné dependiente de andrógenos, calvicie de patrón masculino, endometriosis, pubertad anormal, fibrosis uterina, tumor fibroide uterino, leiomiomas uterino, cánceres dependientes de hormonas, hiperandrogenismo, hirsutismo, virilización, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), enfermedad disfórica premenstrual (PMDD), síndrome HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans), hipertecosis ovárica (HAIR-AN con hiperplasia de células de la teca luteinizadas en el estroma ovárico), otras manifestaciones de altas concentraciones de andrógenos intraováricos (por ejemplo, detención de la maduración folicular, atresia, anovulación, dismenorrea, hemorragia uterina disfuncional, infertilidad), tumor productor de andrógenos (tumor ovárico virilizante o tumor suprarrenal virilizante), menorragia y adenomiosis. El medicamento puede usarse además para el tratamiento de los trastornos ginecológicos, infertilidad y para afectar la producción de andrógenos que causan la castración masculina.

Descripción Detallada

Como se señaló anteriormente, la invención se refiere a compuestos de la Fórmula I:



5

10

15 y sus solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:

R¹ es H o F;

R^{1'} es H;

R² es H, F o Cl;

R^{2'} es H o F;

20 **R³** es F o Cl;

R⁴ es metilo, trifluorometilo, difluorometilo o fluorometilo;

X¹ es N y **X²** es S; o **X¹** es S y **X²** es N;

- - - representa un enlace simple o doble en dependencia de **X¹** y **X²**.

25 Los compuestos preferidos de Fórmula I y sus solvatos farmacéuticamente aceptables son aquellos donde:

R¹ es H o F;

R^{1'} es H;

R² es H, F o Cl;

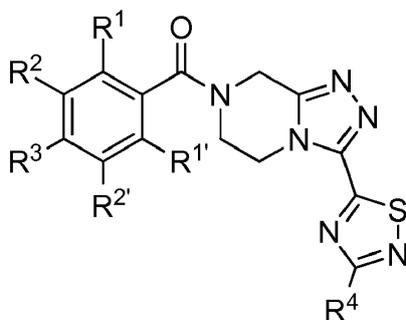
R^{2'} es H o F;

30 **R³** es F o Cl;

R⁴ es metilo;

X¹ es N y **X²** es S.

35 En una modalidad, los compuestos preferidos de la Fórmula I son aquellos de la Fórmula la:



40

45

50 y sus solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:

R¹ es H o F;

R^{1'} es H;

R² es H, F o Cl;

R^{2'} es H o F;

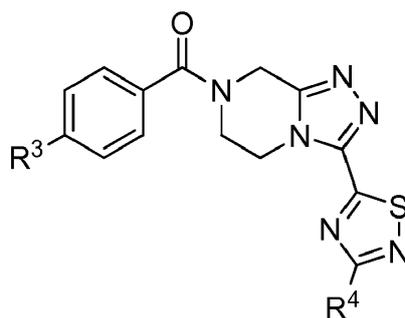
55 **R³** es F o Cl;

R⁴ es metilo, trifluorometilo, difluorometilo o fluorometilo, preferentemente **R⁴** es metilo.

En una modalidad, los compuestos preferidos de la Fórmula la son los de la Fórmula la-1:

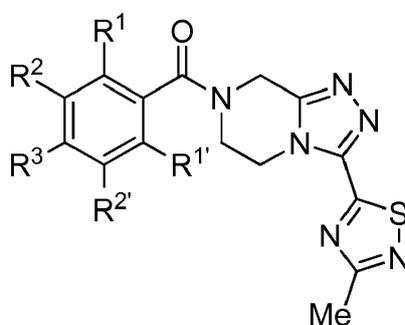
60

65



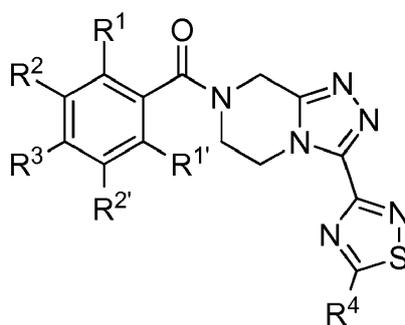
15 y sus solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:
R³ es F o Cl;
R⁴ es metilo, trifluorometilo, difluorometilo o fluorometilo, preferentemente **R⁴** es metilo.

20 En una modalidad, los compuestos preferidos de Fórmula Ia son los de Fórmula Ia-2:



35 y sus solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:
R¹ es H o F;
R^{1'} es H;
R² es H, F o Cl;
R^{2'} es H o F;
R³ es F o Cl.

40 En una modalidad, los compuestos preferidos de Fórmula Ia son los de Fórmula Ib:



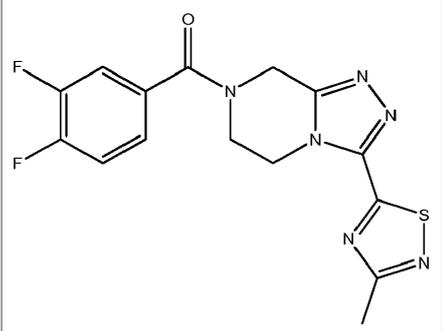
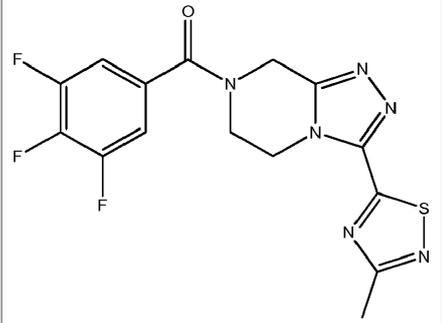
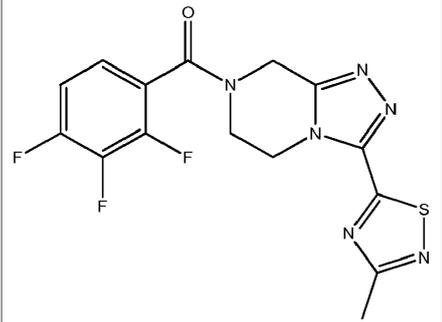
60 y sus solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:
R¹ es H o F;
R^{1'} es H;
R² es H, F o Cl;
R^{2'} es H o F;
R³ es F o Cl;
R⁴ es metilo, trifluorometilo, difluorometilo o fluorometilo, preferentemente **R⁴** es metilo.

65

Particularmente los compuestos preferidos de Fórmula I de la invención son los que se enumeran en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1

Cpd núm.	Estructura	Nombre Químico	PM
1		(4-fluorofenil)(3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona	344.37
2		(4-clorofenil)(3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona	360.82
3		(4-cloro-3-fluorofenil)(3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona	378.81
4		(3-cloro-4-fluorofenil)(3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona	378.81

5		(3,4-difluorofenil)(3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona	362.36
6		(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	380.35
7		(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	380.35

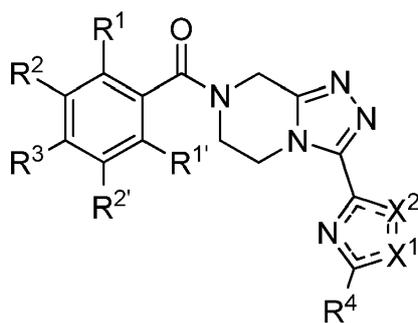
y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos.

En la Tabla 1, el término "Cpd" significa compuesto.

Los compuestos de la Tabla 1 se nombraron con el uso de ChemBioDraw® Ultra versión 12.0 (PerkinElmer).

Los compuestos de Fórmula I pueden prepararse de diferentes maneras con reacciones conocidas por los expertos en la técnica.

La invención se refiere además a un proceso de fabricación de los compuestos de Fórmula I:



5

10

15 y sus solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:

R^1 es H o F;

$R^{1'}$ es H;

R^2 es H, F o Cl;

$R^{2'}$ es H o F;

20 R^3 es F o Cl;

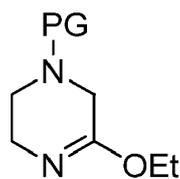
R^4 es metilo, trifluorometilo, difluorometilo o fluorometilo, preferentemente R^4 es metilo;

X^1 es N y X^2 es S; o X^1 es S y X^2 es N, preferentemente X^1 es N y X^2 es S;

---representa un simple o doble enlace en dependencia de X^1 y X^2 ;

caracterizado porque comprende las siguientes etapas:

25 a) reaccionar un compuesto de Fórmula (i)



30

35

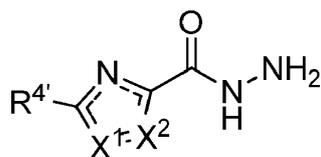
(i)

en donde:

PG representa un grupo protector adecuado tal como, por ejemplo, Boc, DMB o

40 PMB, preferentemente **PG** es Boc;

con un compuesto de Fórmula (ii)



45

50

(ii)

55 en donde:

R^4 es R^4 como se definió anteriormente o H;

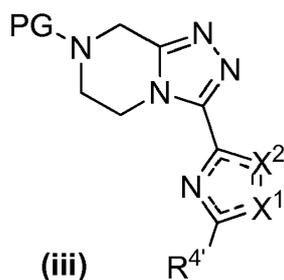
X^1 y X^2 como se definió anteriormente; y

---representa un simple o doble enlace en dependencia de X^1 y X^2 ;

para obtener un compuesto de Fórmula (iii)

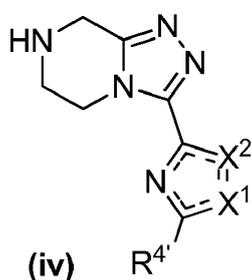
60

65



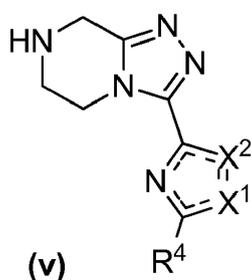
15 en donde **PG**, **R^{4'}**, **X¹** y **X²** son como se definió anteriormente y ---representa un simple o doble enlace en dependencia de **X¹** y **X²**;

20 b) desproteger el compuesto de Fórmula (iii) con un agente de desprotección adecuado para proporcionar el compuesto de Fórmula (iv)



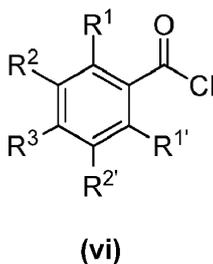
30 en donde **R^{4'}**, **X¹** y **X²** son como se definieron anteriormente y ---representa un enlace simple o doble en dependencia de **X¹** y **X²**;

35 c) cuando **R^{4'}** es H, introducir un grupo trifluorometilo o difluorometilo por C-H trifluoro- o difluorometilación directa, lo que lleva al compuesto de Fórmula (v)



50 en donde **X¹** y **X²** son como se definieron anteriormente y **R^{4'}** es trifluorometilo, o difluorometilo y ---representa un enlace simple o doble en dependencia de **X¹** y **X²**;

55 d) compuesto de N-acilación de Fórmula (iv) en donde **R^{4'}** no es H o compuesto de Fórmula (v) con un compuesto de Fórmula (vi)



65 en donde **R¹**, **R^{1'}**, **R²**, **R^{2'}** y **R³** son como se definió anteriormente; para proporcionar el compuesto de Fórmula I.

En una modalidad preferida, el grupo protector PG usado en el proceso de la invención es Boc.

De acuerdo con una modalidad, la introducción de un grupo trifluorometilo o difluorometilo en la etapa c) puede realizarse por C-H trifluoro- o difluorometilación directa como se describe por Ji Y. y otros en PNAS, 2011, 108(35), 14411-14415 o por Fujiwara Y. y otros en JACS, 2012, 134, 1494-1497.

Los esquemas de reacción descritos en la sección de ejemplos son solo ilustrativos y no deben interpretarse de ninguna manera como limitantes de la invención.

La invención se refiere además al uso de los compuestos de la invención o sus solvatos farmacéuticamente aceptables como antagonistas del receptor de NK-3.

Por consiguiente, en una modalidad particularmente preferida, la invención se refiere al uso de compuestos de Fórmula I y subformularios en particular los de la Tabla 1 anterior, o sus solvatos farmacéuticamente aceptables, como antagonistas del receptor de NK-3.

Por consiguiente, en otro aspecto, la invención se refiere al uso de estos compuestos o sus solvatos para la síntesis de ingredientes farmacéuticos activos, tales como los antagonistas selectivos del receptor de NK-3.

Usos

Los compuestos de la invención son, por lo tanto, útiles como medicamentos, en particular en la prevención y/o tratamiento de depresión, ansiedad, psicosis, esquizofrenia, trastornos psicóticos, trastornos bipolares, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), dolor, convulsión, obesidad, enfermedades inflamatorias que incluyen el síndrome del intestino irritable (IBS) y trastornos inflamatorios del intestino, emesis, preeclampsia, enfermedades relacionadas con las vías respiratorias, que incluyen la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, hiperreactividad de las vías respiratorias, broncoconstricción y tos, incontinencia urinaria, trastornos de la reproducción, anticoncepción y enfermedades dependientes de las hormonas sexuales, que incluyen pero no se limitan a, hiperplasia prostática benigna (BPH), hiperplasia prostática, carcinoma de próstata metastático, cáncer testicular, cáncer de mama, cáncer de ovario, acné dependiente de andrógenos, calvicie de patrón masculino, endometriosis, pubertad anormal, fibrosis uterina, tumor fibroide uterino, cánceres dependientes de hormonas, hiperandrogenismo, hirsutismo, virilización, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), enfermedad disfórica premenstrual (PMDD), síndrome HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans), hipertecosis ovárica (HAIR-AN con hiperplasia de células de la teca luteinizadas en el estroma ovárico), otras manifestaciones de altas concentraciones de andrógenos intraováricos (por ejemplo detención de la maduración folicular, atresia, anovulación, dismenorrea, hemorragia uterina disfuncional, infertilidad), tumor productor de andrógenos (tumor ovárico virilizante o tumor suprarrenal virilizante), menorragia y adenomiosis. Los compuestos de la invención son, por lo tanto, útiles como medicamentos, en particular en la prevención y/o tratamiento de depresión, ansiedad, psicosis, esquizofrenia, trastornos psicóticos, trastornos bipolares, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), dolor, convulsión, obesidad, enfermedades inflamatorias que incluyen el síndrome del intestino irritable (IBS) y trastornos inflamatorios del intestino, emesis, preeclampsia, enfermedades relacionadas con las vías respiratorias, que incluyen la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, hiperreactividad de las vías respiratorias, broncoconstricción y tos, incontinencia urinaria, trastornos de la reproducción, anticoncepción y enfermedades dependientes de las hormonas sexuales, que incluyen pero no se limitan a, hiperplasia prostática benigna (BPH), hiperplasia prostática, carcinoma de próstata metastático, cáncer testicular, cáncer de mama, cáncer de ovario, acné dependiente de andrógenos, calvicie de patrón masculino, endometriosis, pubertad anormal, fibrosis uterina, tumor fibroide uterino, leiomiomas uterino, cánceres dependientes de hormonas, hiperandrogenismo, hirsutismo, virilización, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), enfermedad disfórica premenstrual (PMDD), síndrome HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans), hipertecosis ovárica (HAIR-AN con hiperplasia de células de la teca luteinizadas en el estroma ovárico), otras manifestaciones de altas concentraciones de andrógenos intraováricos (por ejemplo detención de la maduración folicular, atresia, anovulación, dismenorrea, hemorragia uterina disfuncional, infertilidad), tumor productor de andrógenos (tumor ovárico virilizante o tumor suprarrenal virilizante), menorragia y adenomiosis.

La descripción se refiere además a compuestos para su uso en un método para retardar en el paciente el resultado de la depresión, ansiedad, psicosis, esquizofrenia, trastornos psicóticos, trastornos bipolares, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), dolor, convulsión, obesidad, enfermedades inflamatorias que incluyen el síndrome del intestino irritable (IBS) y trastornos inflamatorios del intestino, emesis, preeclampsia, enfermedades relacionadas con las vías respiratorias, que incluyen la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, hiperreactividad de las vías respiratorias, broncoconstricción y tos, incontinencia urinaria, trastornos de la reproducción, anticoncepción y enfermedades dependientes de las hormonas sexuales, que incluyen pero no se limitan a, hiperplasia prostática benigna (BPH), hiperplasia prostática, carcinoma de próstata metastático, cáncer testicular, cáncer de mama, cáncer de ovario, acné dependiente de andrógenos, calvicie de patrón masculino, endometriosis, pubertad anormal, fibrosis uterina, tumor fibroide uterino, cánceres dependientes de hormonas, hiperandrogenismo, hirsutismo, virilización, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), enfermedad disfórica premenstrual (PMDD), síndrome HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans), hipertecosis ovárica (HAIR-AN con hiperplasia de células de la teca luteinizadas en el estroma ovárico), otras

5 manifestaciones de altas concentraciones de andrógenos intraováricos (por ejemplo detención de la maduración folicular, atresia, anovulación, dismenorrea, hemorragia uterina disfuncional, infertilidad), tumor productor de andrógenos (tumor ovárico virilizante o tumor suprarrenal virilizante), menorragia y adenomiosis que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o su solvato farmacéuticamente aceptable, a un paciente que lo necesita. La descripción se refiere además a compuestos para su uso en un método para retardar en el paciente el resultado de la depresión, ansiedad, psicosis, esquizofrenia, trastornos psicóticos, trastornos bipolares, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), dolor, convulsión, obesidad, enfermedades inflamatorias que incluyen el síndrome del intestino irritable (IBS) y trastornos inflamatorios del intestino, emesis, preeclampsia, enfermedades relacionadas con las vías respiratorias, que incluyen la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, hiperreactividad de las vías respiratorias, broncoconstricción y tos, incontinencia urinaria, trastornos de la reproducción, anticoncepción y enfermedades dependientes de las hormonas sexuales, que incluyen pero no se limitan a, hiperplasia prostática benigna (BPH), hiperplasia prostática, carcinoma de próstata metastático, cáncer testicular, cáncer de mama, cáncer de ovario, acné dependiente de andrógenos, calvicie de patrón masculino, endometriosis, pubertad anormal, fibrosis uterina, tumor fibroide uterino, leiomiomas uterino, cánceres dependientes de hormonas, hiperandrogenismo, hirsutismo, virilización, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), enfermedad disfórica premenstrual (PMDD), síndrome HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans), hipertecosis ovárica (HAIR-AN con hiperplasia de células de la teca luteinizadas en el estroma ovárico), otras manifestaciones de altas concentraciones de andrógenos intraováricos (por ejemplo detención de la maduración folicular, atresia, anovulación, dismenorrea, hemorragia uterina disfuncional, infertilidad), tumor productor de andrógenos (tumor ovárico virilizante o tumor suprarrenal virilizante), menorragia y adenomiosis que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o su solvato farmacéuticamente aceptable, a un paciente que lo necesita.

25 Preferentemente, el paciente es un animal de sangre caliente, más preferentemente un ser humano.

Los compuestos de la invención son especialmente útiles en el tratamiento y/o prevención de enfermedades dependientes de las hormonas sexuales, que incluyen pero no se limitan a, hiperplasia prostática benigna (BPH), hiperplasia prostática, carcinoma de próstata metastático, cáncer testicular, cáncer de mama, cáncer de ovario, acné dependiente de andrógenos, calvicie de patrón masculino, endometriosis, pubertad anormal, fibrosis uterina, tumor fibroide uterino, leiomiomas uterino, cánceres dependientes de hormonas, hiperandrogenismo, hirsutismo, virilización, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), enfermedad disfórica premenstrual (PMDD), síndrome HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans), hipertecosis ovárica (HAIR-AN con hiperplasia de células de la teca luteinizadas en el estroma ovárico), otras manifestaciones de altas concentraciones de andrógenos intraováricos (por ejemplo detención de la maduración folicular, atresia, anovulación, dismenorrea, hemorragia uterina disfuncional, infertilidad), tumor productor de andrógenos (tumor ovárico virilizante o tumor suprarrenal virilizante), menorragia y adenomiosis. Los compuestos de la invención son especialmente útiles en el tratamiento y/o prevención de enfermedades dependientes de las hormonas sexuales, que incluyen pero no se limitan a, hiperplasia prostática benigna (BPH), hiperplasia prostática, carcinoma de próstata metastático, cáncer testicular, cáncer de mama, cáncer de ovario, acné dependiente de andrógenos, calvicie de patrón masculino, endometriosis, pubertad anormal, fibrosis uterina, tumor fibroide uterino, leiomiomas uterino, cánceres dependientes de hormonas, hiperandrogenismo, hirsutismo, virilización, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), enfermedad disfórica premenstrual (PMDD), síndrome HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans), hipertecosis ovárica (HAIR-AN con hiperplasia de células de la teca luteinizadas en el estroma ovárico), otras manifestaciones de altas concentraciones de andrógenos intraováricos (por ejemplo detención de la maduración folicular, atresia, anovulación, dismenorrea, hemorragia uterina disfuncional, infertilidad), tumor productor de andrógenos (tumor ovárico virilizante o tumor suprarrenal virilizante), menorragia y adenomiosis.

En una modalidad específica, los compuestos de la invención son especialmente útiles en el tratamiento y/o prevención de hiperplasia prostática benigna (BPH), endometriosis, fibrosis uterina, tumor fibroide uterino, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), enfermedad disfórica premenstrual (PMDD), síndrome HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans), hipertecosis ovárica (HAIR-AN con hiperplasia de células de la teca luteinizadas en el estroma ovárico), otras manifestaciones de altas concentraciones de andrógenos intraováricos (por ejemplo detención de la maduración folicular, atresia, anovulación, dismenorrea, hemorragia uterina disfuncional, infertilidad), tumor productor de andrógenos (tumor ovárico virilizante o tumor suprarrenal virilizante), menorragia y adenomiosis. En una modalidad específica, los compuestos de la invención son especialmente útiles en el tratamiento y/o prevención de hiperplasia prostática benigna (BPH), endometriosis, fibrosis uterina, tumor fibroide uterino, leiomiomas uterino, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), enfermedad disfórica premenstrual (PMDD), síndrome HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans), hipertecosis ovárica (HAIR-AN con hiperplasia de células de la teca luteinizadas en el estroma ovárico), otras manifestaciones de altas concentraciones de andrógenos intraováricos (por ejemplo detención de la maduración folicular, atresia, anovulación, dismenorrea, hemorragia uterina disfuncional, infertilidad), tumor productor de andrógenos (tumor ovárico virilizante o tumor suprarrenal virilizante), menorragia y adenomiosis.

En una modalidad específica, los compuestos de la invención son especialmente útiles en el tratamiento y/o prevención de endometriosis, fibrosis uterina, tumor fibroide uterino, leiomiomas uterino, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), e hiperplasia prostática benigna (BPH).

- En una modalidad específica, los compuestos de la invención son especialmente útiles en el tratamiento y/o prevención de endometriosis.
- 5 En una modalidad específica, los compuestos de la invención son especialmente útiles en el tratamiento y/o prevención de fibrosis uterina.
- En una modalidad específica, los compuestos de la invención son especialmente útiles en el tratamiento y/o prevención del tumor fibroide uterino.
- 10 En una modalidad específica, los compuestos de la invención son especialmente útiles en el tratamiento y/o prevención del leiomioma uterino.
- En una modalidad específica, los compuestos de la invención son especialmente útiles en el tratamiento y/o prevención de síndrome de ovario poliquístico (PCOS).
- 15 En una modalidad específica, los compuestos de la invención son especialmente útiles en el tratamiento y/o prevención de la hiperplasia prostática benigna (BPH).
- En una modalidad específica, los compuestos de la invención son especialmente útiles en el tratamiento y/o prevención de los sofocos también conocidos como calores.
- 20 En una modalidad específica, los compuestos de la invención son especialmente útiles en el tratamiento y/o prevención de afecciones perimenopáusicas (es decir, 'sofocos'), fertilización in vitro ("IVF"), anticonceptivos masculinos, anticonceptivos femeninos, castración de los delincuentes sexuales.
- 25 Los compuestos de la invención son útiles además en el tratamiento de trastornos ginecológicos e infertilidad. En particular, la descripción se refiere a los compuestos para su uso en los métodos para disminuir y/o suprimir el aumento de LH en la concepción asistida.
- 30 Los compuestos de la invención son útiles además para provocar la castración masculina e inhibir el deseo sexual en los hombres. Esto es de particular interés en el tratamiento de los delincuentes sexuales masculinos.
- La invención proporciona además el uso de un compuesto de Fórmula I o su solvato farmacéuticamente aceptable para la elaboración de un medicamento para tratar y/o prevenir la depresión, ansiedad, psicosis, esquizofrenia, trastornos psicóticos, trastornos bipolares, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), dolor, convulsión, obesidad, enfermedades inflamatorias que incluyen el síndrome del intestino irritable (IBS) y trastornos inflamatorios del intestino, emesis, preeclampsia, enfermedades relacionadas con las vías respiratorias, que incluyen la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, hiperreactividad de las vías respiratorias, broncoconstricción y tos, trastornos de la reproducción, anticoncepción y enfermedades dependientes de las hormonas sexuales, que incluyen pero no se limitan a, hiperplasia prostática benigna (BPH), hiperplasia prostática, carcinoma de próstata metastático, cáncer testicular, cáncer de mama, cáncer de ovario, acné dependiente de andrógenos, calvicie de patrón masculino, endometriosis, pubertad anormal, fibrosis uterina, tumor fibroide uterino, cánceres dependientes de hormonas, hiperandrogenismo, hirsutismo, virilización, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), enfermedad disfórica premenstrual (PMDD), síndrome HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans), hipertecosis ovárica (HAIR-AN con hiperplasia de células de la teca luteinizadas en el estroma ovárico), otras manifestaciones de altas concentraciones de andrógenos intraováricos (por ejemplo detención de la maduración folicular, atresia, anovulación, dismenorrea, hemorragia uterina disfuncional, infertilidad), tumor productor de andrógenos (tumor ovárico virilizante o tumor suprarrenal virilizante), menorragia y adenomiosis en un paciente. La invención proporciona además el uso de un compuesto de Fórmula I o su solvato farmacéuticamente aceptable para la elaboración de un medicamento para tratar y/o prevenir la depresión, ansiedad, psicosis, esquizofrenia, trastornos psicóticos, trastornos bipolares, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), dolor, convulsión, obesidad, enfermedades inflamatorias que incluyen el síndrome del intestino irritable (IBS) y trastornos inflamatorios del intestino, emesis, preeclampsia, enfermedades relacionadas con las vías respiratorias, que incluyen la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, hiperreactividad de las vías respiratorias, broncoconstricción y tos, trastornos de la reproducción, anticoncepción y enfermedades dependientes de las hormonas sexuales, que incluyen pero no se limitan a, hiperplasia prostática benigna (BPH), hiperplasia prostática, carcinoma de próstata metastático, cáncer testicular, cáncer de mama, cáncer de ovario, acné dependiente de andrógenos, calvicie de patrón masculino, endometriosis, pubertad anormal, fibrosis uterina, tumor fibroide uterino, leiomioma uterino, cánceres dependientes de hormonas, hiperandrogenismo, hirsutismo, virilización, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), enfermedad disfórica premenstrual (PMDD), síndrome HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans), hipertecosis ovárica (HAIR-AN con hiperplasia de células de la teca luteinizadas en el estroma ovárico), otras manifestaciones de altas concentraciones de andrógenos intraováricos (por ejemplo detención de la maduración folicular, atresia, anovulación, dismenorrea, hemorragia uterina disfuncional, infertilidad), tumor productor de andrógenos (tumor ovárico virilizante o tumor suprarrenal virilizante), menorragia y adenomiosis en un paciente.
- 60
- 65

Preferentemente, el paciente es un animal de sangre caliente, más preferentemente un ser humano.

5 La invención proporciona además el uso de un compuesto de Fórmula I o su solvato farmacéuticamente aceptable para la elaboración de un medicamento para tratar y/o prevenir las enfermedades dependientes de las hormonas sexuales, que incluyen pero no se limitan a, hiperplasia prostática benigna (BPH), hiperplasia prostática, carcinoma de próstata metastático, cáncer testicular, cáncer de mama, cáncer de ovario, acné dependiente de andrógenos, calvicie de patrón masculino, endometriosis, pubertad anormal, fibrosis uterina, tumor fibroide uterino, cánceres dependientes de hormonas, hiperandrogenismo, hirsutismo, virilización, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), enfermedad disfórica premenstrual (PMDD), síndrome HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans), hipertecosis ovárica (HAIR-AN con hiperplasia de células de la teca luteinizadas en el estroma ovárico), otras manifestaciones de altas concentraciones de andrógenos intraováricos (por ejemplo detención de la maduración folicular, atresia, anovulación, dismenorrea, hemorragia uterina disfuncional, infertilidad), tumor productor de andrógenos (tumor ovárico virilizante o tumor suprarrenal virilizante), menorragia y adenomiosis. La invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I o su solvato farmacéuticamente aceptable para la elaboración de un medicamento para tratar y/o prevenir las enfermedades dependientes de las hormonas sexuales, que incluyen pero no se limitan a, hiperplasia prostática benigna (BPH), hiperplasia prostática, carcinoma de próstata metastático, cáncer testicular, cáncer de mama, cáncer de ovario, acné dependiente de andrógenos, calvicie de patrón masculino, endometriosis, pubertad anormal, fibrosis uterina, tumor fibroide uterino, leiomiomasarcoma uterino, cánceres dependientes de hormonas, hiperandrogenismo, hirsutismo, virilización, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), enfermedad disfórica premenstrual (PMDD), síndrome HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans), hipertecosis ovárica (HAIR-AN con hiperplasia de células de la teca luteinizadas en el estroma ovárico), otras manifestaciones de altas concentraciones de andrógenos intraováricos (por ejemplo detención de la maduración folicular, atresia, anovulación, dismenorrea, hemorragia uterina disfuncional, infertilidad), tumor productor de andrógenos (tumor ovárico virilizante o tumor suprarrenal virilizante), menorragia y adenomiosis.

25 En una modalidad específica, los compuestos de Fórmula I o su solvato farmacéuticamente aceptable pueden usarse para la elaboración de un medicamento para tratar y/o prevenir la endometriosis, fibrosis uterina, tumor fibroide uterino, leiomiomasarcoma uterino, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), e hiperplasia prostática benigna (BPH).

30 En una modalidad específica, los compuestos de Fórmula I o su solvato farmacéuticamente aceptable pueden usarse para la elaboración de un medicamento para tratar y/o prevenir la endometriosis.

35 En una modalidad específica, los compuestos de Fórmula I o su solvato farmacéuticamente aceptable pueden usarse para la elaboración de un medicamento para tratar y/o prevenir la fibrosis uterina.

En una modalidad específica, los compuestos de Fórmula I o su solvato farmacéuticamente aceptable pueden usarse para la elaboración de un medicamento para tratar y/o prevenir el tumor fibroide uterino.

40 En una modalidad específica, los compuestos de Fórmula I o su solvato farmacéuticamente aceptable pueden usarse para la elaboración de un medicamento para tratar y/o prevenir el leiomiomasarcoma uterino.

En una modalidad específica, los compuestos de Fórmula I o su solvato farmacéuticamente aceptable pueden usarse para la elaboración de un medicamento para tratar y/o prevenir el síndrome de ovario poliquístico (PCOS).

45 En una modalidad específica, los compuestos de Fórmula I o su solvato farmacéuticamente aceptable pueden usarse para la elaboración de un medicamento para tratar y/o prevenir la hiperplasia prostática benigna (BPH).

50 En una modalidad específica, los compuestos de Fórmula I o su solvato farmacéuticamente aceptable pueden usarse para la elaboración de un medicamento para tratar y/o prevenir los sofocos conocidos además como calores.

La invención proporciona además el uso de un compuesto de Fórmula I o un solvato farmacéuticamente aceptable de este para la fabricación de un medicamento para reducir y/o suprimir el aumento de LH en la concepción asistida en un paciente. Preferentemente, el paciente es un animal de sangre caliente, con mayor preferencia una mujer.

55 La invención proporciona además el uso de un compuesto de Fórmula I o un solvato farmacéuticamente aceptable de este para la fabricación de un medicamento para provocar la castración masculina y para inhibir el impulso sexual en los hombres. Esto es de particular interés en el tratamiento de los delinquentes sexuales masculinos.

60 De acuerdo con una característica adicional de la presente descripción, se proporcionan compuestos para su uso en un método para modular la actividad del receptor de NK-3, en un paciente, preferentemente un animal de sangre caliente, y aún con mayor preferencia un ser humano, que necesita de ese tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de compuesto de la presente invención, o un solvato farmacéuticamente aceptable de este.

65 De acuerdo con una modalidad, los compuestos de la invención, sus solvatos farmacéuticamente aceptables pueden administrarse como parte de una terapia de combinación. Por lo tanto, se incluyen dentro del alcance de la presente invención las modalidades que comprenden la administración conjunta y las composiciones y medicamentos que

5 contienen, además de un compuesto de la presente invención, un solvato farmacéuticamente aceptable de este como ingrediente activo, agentes terapéuticos adicionales y/o ingredientes activos. Dichos regímenes farmacológicos múltiples, frecuentemente denominados "terapia de combinación", pueden usarse en el tratamiento y/o prevención de cualquiera de las enfermedades o afecciones mediadas por o asociadas con la modulación del receptor de NK-3. El uso de tales combinaciones de agentes terapéuticos es especialmente pertinente con respecto al tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente en un paciente que necesita tratamiento o uno en riesgo de convertirse en un paciente de este tipo.

10 Además del requisito de eficacia terapéutica, que puede requerir el uso de agentes activos además de los compuestos moduladores del receptor de NK-3 de Fórmula I o sus solvatos farmacéuticamente aceptables, pueden existir razones adicionales que obliguen o recomienden altamente el uso de combinaciones de medicamentos que involucran los ingredientes activos que representan terapia adjunta, es decir, que complementan y complementan la función realizada por los compuestos moduladores del receptor de NK-3 de la presente invención. Los agentes terapéuticos suplementarios adecuados utilizados para el tratamiento auxiliar incluyen fármacos que, en lugar de tratar o prevenir directamente una enfermedad o afección mediada por o asociada con la modulación del receptor de NK-3, tratan enfermedades o afecciones que resultan directamente de o acompañan indirectamente a la enfermedad o afección básica o subyacente modulada por el receptor de NK-3.

20 De acuerdo con una característica adicional de la presente invención, el compuesto de Fórmula I, un solvato farmacéuticamente aceptable de este puede usarse en la terapia de combinación con fármacos antipsicóticos (APD), para mejorar la eficacia y para minimizar los efectos secundarios asociados a la APD que incluyen, pero no se limitan a los antagonistas de los receptores de la dopamina 2/3 y 5-HT2. Más en particular, el compuesto de Fórmula I, un solvato farmacéuticamente aceptable de este puede usarse como una terapia complementaria en combinación con un fármaco antipsicótico atípico, que incluye pero no se limita a la risperidona, clozapina, olanzapina, donde el modulador del receptor de NK-3 puede servir en la función como limitante de la dosis para los antipsicóticos atípicos y, por lo tanto, evita al paciente algunos de los efectos secundarios de esos fármacos antipsicóticos atípicos.

25 Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente descripción y los compuestos de Fórmula I o sus solvatos farmacéuticamente aceptables pueden emplearse en forma de monoterapia, pero dichos compuestos y composiciones pueden usarse además en forma de terapia múltiple en la que uno o más los compuestos de Fórmula I o sus solvatos farmacéuticamente aceptables se coadministran en combinación con uno o más agentes terapéuticos.

30 En la modalidad anteriormente descrita las combinaciones de la presente invención, el compuesto de Fórmula I, un solvato farmacéuticamente aceptable de este y otros agentes activos terapéuticos pueden administrarse en términos de formas de dosificación ya sea por separado o conjuntamente entre sí, y en términos de su tiempo de administración, o bien en serie o simultáneamente. Por lo tanto, la administración de un agente componente puede ser anterior a, concurrente con o posterior a la administración del(de los) otro(s) agente(s) componente(s).

35 La invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I o un solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un portador, diluyente, excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable. Como se indicó anteriormente, la invención abarca además las composiciones farmacéuticas que contienen, adicionalmente de un compuesto de la presente invención, un solvato farmacéuticamente aceptable de este como ingrediente activo, agentes terapéuticos adicionales y/o ingredientes activos. Otro objeto de esta invención es un medicamento que comprende al menos un compuesto de la invención, o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, como ingrediente activo.

40 De acuerdo con una característica adicional de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I o un solvato farmacéuticamente aceptable de este para la fabricación de un medicamento para modular la actividad del receptor de NK-3 en un paciente, que necesita tal tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de compuesto de la presente invención, o un solvato farmacéuticamente aceptable de este.

45 Preferentemente, el paciente es un animal de sangre caliente, más preferentemente un ser humano.

50 Como se expuso anteriormente, los compuestos de la invención, sus solvatos farmacéuticamente aceptables pueden usarse en monoterapia o en terapia de combinación. Por lo tanto, de acuerdo con una modalidad, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento para al menos uno de los propósitos descritos anteriormente, en donde dicho medicamento se administra a un paciente que lo necesita, preferentemente a un animal de sangre caliente, e incluso con mayor preferencia a un ser humano, en combinación con al menos un agente terapéutico adicional y/o ingrediente activo. Los beneficios y ventajas de dicho régimen de fármacos múltiples, los posibles regímenes de administración, así como los agentes terapéuticos adicionales adecuados y/o los ingredientes activos son los descritos anteriormente.

55 En general, para uso farmacéutico, los compuestos de la invención pueden formularse como una preparación farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención y al menos un portador, diluyente, excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente uno o más compuestos adicionales farmacéuticamente activos.

5 Por medio de ejemplos no limitativos, tal formulación puede estar en una forma adecuada para administración oral, para administración parenteral (tal como mediante inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea o infusión intravenosa), para administración tópica (que incluye ocular), para la administración por inhalación, por un parche en la piel, por un implante, por un supositorio, etc. Las formas de administración adecuadas de este tipo, que - pueden ser sólidas, semisólidas o líquidas, en dependencia de la forma de administración, así como los métodos y portadores, diluyentes y excipientes para su uso en la preparación de estos, serán evidentes para el experto; se hace referencia a la última edición de Remington's Pharmaceutical Sciences.

10 Algunos ejemplos preferidos, pero no limitativos, de tales preparaciones incluyen tabletas, píldoras, polvos, bolsitas, pastillas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles, pomadas, cremas, lociones, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, gotas, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles (que generalmente se reconstituyen antes de su uso) para la administración como un bolo y/o para la administración continua, que pueden formularse con portadores, excipientes y diluyentes que sean adecuados per se para dichas formulaciones, tales como lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma de acacia, fosfato cálcico, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato cálcico, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, celulosa, agua (estéril), metilcelulosacelulosa metil- y propilhidroxibenzoatos, talco, estearato de magnesio, aceites comestibles, aceites vegetales y aceites minerales o sus mezclas adecuadas. Las formulaciones pueden contener opcionalmente otras sustancias que se usan comúnmente en las formulaciones farmacéuticas, tales como agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes emulsificantes y agentes de suspensión, agentes dispersantes, desintegrantes, agentes de carga, rellenos, agentes conservantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, reguladores de flujo, agentes de liberación, etc. Las composiciones pueden formularse también para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del(de los) compuesto(s) activo(s) contenido(s) en ellas.

25 Las preparaciones farmacéuticas de la invención están preferentemente en una forma de dosificación unitaria, y pueden envasarse adecuadamente, por ejemplo, en una caja, blister, frasco, botella, bolsita, ampolla o en cualquier otro recipiente o contenedor adecuado de dosis simple o multidosis (que puede estar debidamente etiquetado); opcionalmente con uno o más folletos que contienen información del producto y/o instrucciones para su uso. Generalmente, tales dosis unitarias contendrán entre 0,05 y 1000 mg, y generalmente entre 1 y 500 mg, preferentemente entre 2 y 150 mg de al menos un compuesto de la invención, por ejemplo, aproximadamente 2, 4, 8, 16, 32, 64 o 128 mg por dosis unitaria. De acuerdo con otra modalidad, tales dosis unitarias contendrán entre 0,05 y 1000 mg, y generalmente entre 1 y 500 mg, preferentemente entre 2 y 400 mg, preferentemente entre 2 y 200 mg de al menos un compuesto de la invención por dosis unitaria.

35 Por lo general, en dependencia de la afección que se va a prevenir o tratar y la vía de administración, el compuesto activo de la invención generalmente se administrará entre 0,001 y 10 mg por kilogramo de peso corporal, más frecuentemente entre 0,01 y 4 mg por kilogramo peso corporal, preferentemente entre 0,02 y 1,5 mg por kilogramo de peso corporal, por ejemplo, aproximadamente de 0,02, 0,04, 0,08, 0,16, 0,32, 0,64, o 1,28 mg, por kilogramo de peso corporal del paciente por día, que se puede administrar como una sola dosis diaria, dividida en una o más dosis diarias, o esencialmente de manera continua, por ejemplo, con el uso de una infusión por goteo. De acuerdo con otra modalidad, el compuesto activo de la invención se administrará generalmente entre 0,001 y 10 mg por kilogramo de peso corporal, más frecuentemente entre 0,01 y 7 mg por kilogramo de peso corporal, preferentemente entre 0,03 y 3,5 mg por kilogramo de peso corporal del paciente por día, que puede administrarse como una dosis diaria única, dividida en una o más dosis diarias, o esencialmente de manera continua, por ejemplo, con el uso de una infusión por goteo.

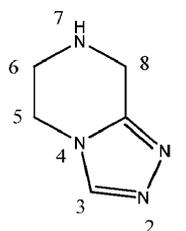
45 De acuerdo con una modalidad, el compuesto activo de la invención se administrará como una dosis diaria única, dividida en una, dos o más dosis diarias, o esencialmente de manera continua, por ejemplo, con el uso de una infusión por goteo.

Definiciones

50 Las definiciones y explicaciones más abajo son para los términos utilizados a lo largo de la solicitud, que incluyen tanto la especificación como las reivindicaciones.

Al describir los compuestos de la invención, los términos utilizados deben interpretarse de acuerdo con las siguientes definiciones, a menos que se indique de cualquier otra manera.

55 Los átomos del anillo de *N*-acil-(3-sustituido)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazinas de la invención se enumeran en base al esquema más abajo.



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

5 Todas las referencias a compuestos de Fórmula I incluyen las referencias a los solvatos, sus complejos de múltiples componentes y cristales líquidos.

10 Los compuestos de la invención incluyen los compuestos de Fórmula I como se definió anteriormente en la presente, que incluyen todos sus polimorfos y hábitos cristalinos, sus profármacos y compuestos isotópicamente- marcados de Fórmula I.

El término "paciente" se refiere a un animal de sangre caliente, con mayor preferencia un ser humano, quién/que está en espera de recibir o está recibiendo atención médica o es/será el objeto de un procedimiento médico.

15 El término "ser humano" se refiere a un sujeto de ambos sexos y en cualquier etapa de desarrollo (es decir, neonato, lactante, juvenil, adolescente, adulto).

20 Los términos "tratar", "que se trata" y "tratamiento, como se usan en la presente descripción, incluyen el alivio, atenuación o supresión de una afección o enfermedad y/o sus síntomas asociados.

Los términos "prevenir", "que se previene" y "prevención", como se usan en la presente descripción, se refieren a un método para retrasar o excluir la aparición de una afección o enfermedad y/o sus síntomas asociados, a menos que un paciente adquiera una afección o enfermedad, o reducir el riesgo de un paciente de adquirir una afección o enfermedad.

25 El término "cantidad terapéuticamente eficaz" (o más simplemente una "cantidad eficaz") como se usa en este documento en la presente descripción significa la cantidad de agente activo o ingrediente activo (por ejemplo, antagonista de NK-3) que es suficiente para lograr el efecto terapéutico o profiláctico deseado en el paciente al que/a quien se le administra.

30 El término "administración", o una variante de este (por ejemplo, "administrar"), significa proporcionar el agente activo o ingrediente activo (por ejemplo, un antagonista de NK-3), solo o como parte de una composición farmacéuticamente aceptable, al paciente en a quién/al cuál debe tratarse o prevenirse la afección, síntoma o enfermedad.

35 Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que los ingredientes de una composición farmacéutica son compatibles entre sí y no perjudiciales para su paciente.

40 El término "antagonista" como se usa en la presente descripción significa un compuesto que se une competitivamente o no a un receptor en el mismo sitio que un agonista (por ejemplo, el ligando endógeno) y tiene afinidad de unión reversible y competitiva a un receptor sin la modulación directa de la señalización del receptor, pero que, no obstante, ocupa el sitio de unión de un agonista (por ejemplo, el ligando endógeno) para bloquear de ese modo la señalización del receptor mediada por el agonista.

45 El término "enfermedad dependiente de hormonas sexuales", como se usa en la presente descripción, significa una enfermedad que se ve agravada por, o causada por, la producción excesiva, inapropiada o no regulada de hormonas sexuales y/o una respuesta fisiológica extraordinaria a las hormonas sexuales. Los ejemplos de tales enfermedades en los hombres incluyen, pero no se limitan a, hiperplasia prostática benigna (HPB), hiperplasia prostática, carcinoma de próstata metastásico, cáncer testicular, acné dependiente de andrógenos, calvicie de patrón masculino y pubertad precoz en niños. Los ejemplos de tales enfermedades en mujeres incluyen, pero no se limitan a endometriosis, pubertad anormal, fibrosis uterina, tumor fibroide uterino, leiomiomas uterino, cánceres dependientes de hormonas (cáncer de ovario, cáncer de mama), tumor productor de andrógenos (tumor ovárico virilizante o tumor suprarrenal virilizante), hiperandrogenismo, hirsutismo, virilización, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), enfermedad disfórica premenstrual (PMDD), síndrome HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans), hipertecosis ovárica (HAIR-AN con hiperplasia de células de la teca luteinizadas en el estroma ovárico), otras manifestaciones de altas concentraciones de andrógenos intraováricos (por ejemplo detención de la maduración folicular, atresia, anovulación, dismenorrea, hemorragia uterina disfuncional, infertilidad), menorragia y adenomiosis (crecimiento endometrial anormal dentro del músculo del útero).

55 El término "trastornos psicóticos", como se usa en la presente descripción, significa un grupo de enfermedades que afectan la mente. Estas enfermedades alteran la capacidad del paciente para pensar con claridad, hacer buenos juicios, responder emocionalmente, comunicarse de manera efectiva, comprender la realidad y comportarse de manera apropiada. Cuando los síntomas son graves, los pacientes con trastornos psicóticos tienen dificultades para mantenerse en contacto con la realidad y, a menudo, son incapaces de satisfacer las demandas normales de la vida cotidiana. Los trastornos psicóticos incluyen, entre otros, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a una afección médica general, trastorno psicótico inducido por sustancias o trastornos psicóticos de cualquier otra manera no especificados (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ta Ed., American Psychiatric Association, Washington, D.C. 1994).

El término "vehículo farmacéutico", como se usa en la presente descripción, significa un vehículo o medio inerte utilizado como disolvente o diluyente en el que se formula y/o administra el agente farmacéuticamente activo. Ejemplos no limitativos de vehículos farmacéuticos incluyen cremas, geles, lociones, soluciones y liposomas.

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

EJEMPLOS

10 Ejemplos de química

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 de cualquier otra manera.

- 15 Todas las reacciones se siguieron mediante un análisis de cromatografía en capa fina (TLC) (placas de TLC, gel de sílice 60 F₂₅₄, Merck) que se usó para controlar las reacciones, establecer las condiciones de cromatografía rápida en gel de sílice. Todos los demás agentes de desarrollo de TLC/técnicas de visualización, procedimientos experimentales de configuración o purificación que se utilizaron en esta invención, cuando no se describen en detalles específicos, se asume que son conocidos por los expertos en la técnica y se describen en dichos 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.

- 20 Los espectros HPLC-MS se obtuvieron típicamente en un LCMS Agilent con el uso de la ionización por electrospray (ESI). El instrumento Agilent incluye un inyector automático 1100, una bomba binaria 1100, un detector ultravioleta de múltiples longitudes de onda 1100 y un espectrómetro de masas de un único cuadrante 6100. La columna de cromatografía utilizada fue Sunfire 3,5 µm, C18, 3,0 x 50 mm en dimensiones.

El eluyente típicamente fue una mezcla de solución A (TFA al 0,1 % en H₂O) y solución B (TFA 0,1 % en MeCN).

- 30 El gradiente se aplicó a una velocidad de flujo de 1,3 ml por minuto de la siguiente manera: gradiente A (para el análisis de los compuestos finales e intermedios): 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 al 95 % durante 1,75 min, retornó a las condiciones iniciales en 0,25 min y se mantuvo durante 2,0 min; gradiente B (para el análisis de muestras crudas y mezclas de reacciones): mantuvo las condiciones iniciales de solución B al 5 % durante 0,2 minutos, aumentó linealmente al 95 % en 2,0 minutos, se mantuvo al 95 % durante 1,75 minutos, retornó a las condiciones iniciales en 0,25 minutos y se mantuvo durante 2 minutos.

- 40 Las purificaciones por HPLC preparativa se llevaron a cabo típicamente en un instrumento Agilent 1200 (bomba preparativa 1200 y detector de longitud de onda múltiple ultravioleta 1200) con inyección manual. La columna de cromatografía utilizada fue Waters Sunfire 5 µm, C18, 19 x 100 mm, o XBridge 5 µm, C18, 19 x 100 mm, en dependencia del tipo de sistema de eluyente empleado, es decir, condiciones de pH bajo o pH alto.

- 45 Para las purificaciones por HPLC de alto pH, el eluyente consistió típicamente en una mezcla de solución A (bicarbonato de amonio 0,04 M en H₂O más 0,1 % de NH₄OH) concentrado y la solución B fue MeCN. El gradiente se adaptó en dependencia del perfil de impurezas en cada muestra purificada, lo que permitió una separación suficiente entre las impurezas y el compuesto deseado.

- 50 En casos raros, cuando la purificación por HPLC a pH alto no proporcionó suficiente pureza, se aplicó HPLC a pH bajo. Para las purificaciones por HPLC de pH bajo, el eluyente consistió típicamente en una mezcla de solución A (TFA al 0,1 % en H₂O) y la solución B fue MeCN. El gradiente se adaptó en dependencia del perfil de impurezas en cada muestra purificada, lo que permitió una separación suficiente entre las impurezas y el compuesto deseado. Se eliminó el TFA de las fracciones evaporadas mediante extracción líquido-líquido.

- 55 Los espectros ¹H (300 MHz), ¹³C NMR (75 MHz) y ¹⁹F NMR (282 MHz) se registraron en un instrumento BrukerAvance DRX 300. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón, (ppm, unidades δ). Las constantes de acoplamiento se expresan en Hertz (Hz). Las abreviaturas para las multiplicidades observadas en los espectros de NMR son las siguientes: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuadruplete), m (multiplete), br (extenso).

- 60 Los solventes, reactivos y materiales de partida se adquirieron y usaron como se recibieron de los proveedores comerciales, a menos que se especifique de cualquier otra manera.

Las siguientes abreviaturas se usan:

Boc: *terc*-butoxicarbonilo,

Cpd: compuesto,

- 65 DCM: Diclorometano,

DMB: 2,4-dimetoxibenzilo,

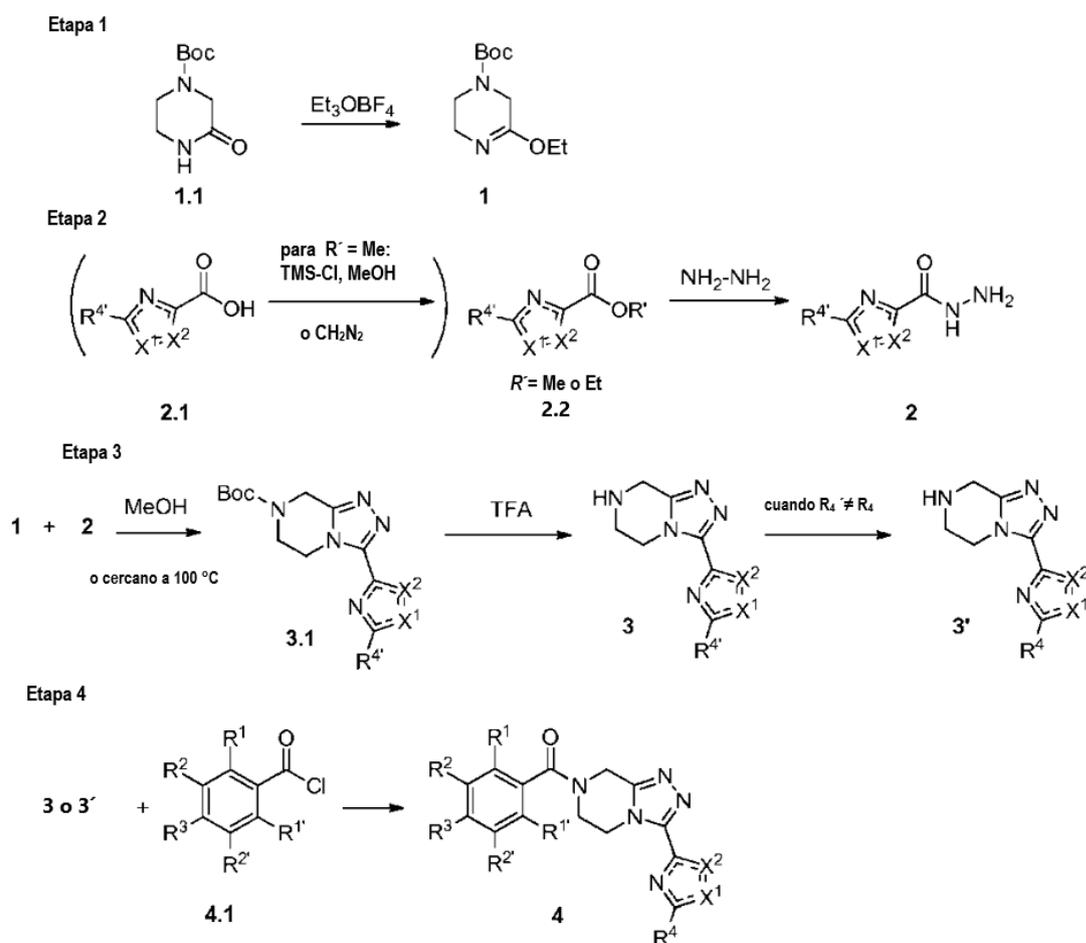
eq.: Equivalente(s),
 EtOH: Etanol,
 g: Gramo(s),
 h: Hora(s),
 L: Litro(s),
 MeOH: Metanol,
 μL: Microlitro(s),
 mg: Miligramo(s),
 mL: Mililitro(s),
 mmol: Milimol(es),
 min: Minuto(s),
 PMB: 4-metoxibencilo,
 RT: Temperatura ambiente,
 TBME: Éter *terc*-butilmetilo,
 TFA: ácido trifluoroacético,
 TLC: Cromatografía en capa fina.

Los compuestos intermedios y compuestos que se describen a continuación se nombraron con el uso de ChemBioDraw® Ultra versión 12.0 (PerkinElmer).

I. Síntesis

L1. Esquema sintético general

Los compuestos de la invención pueden sintetizarse con el uso de la metodología descrita en el Esquema 1.



Esquema 1: Esquema sintético general para la preparación de los compuestos de la invención.

El esquema sintético general comprende las siguientes etapas:

Etapa 1: Cetopiperazina protegida con Boc 1.1 se convirtió en iminoéter 1 con el uso del reactivo de Meerwein (Et_3OBF_4).

Etapa 2: El éster 2.2 se convirtió posteriormente en acil hidrazida 2. El éster 2.2 puede obtenerse mediante esterificación del ácido 2.1.

Etapa 3: La ciclodeshidratación entre la acil hidrazida 2 y el iminoéter 1 proporcionó la triazolopiperazina protegida 3.1. Posteriormente, 3.1 se sometió a desprotección acidolítica para obtener 3. Cuando es aplicable, R^4 se introdujo a partir de R^4 , proporcionando 3'.

Etapa 4: El intermedio de triazolopiperazina 3 así obtenido se aciló a través de la reacción con el cloruro de ácido 4.1 apropiado para obtener la estructura objetivo final representada por la Fórmula general 4.

10

1.2. Etapa 1: Conversión de cetopiperazina protegida con Boc 1.1 a iminoéter 1

Método A: Conversión a iminoéter 1

El método A es el procedimiento usado para la síntesis de los intermedios de iminoéter 1 con protección Boc y se detalla más abajo:

20



25

Esquema 2: Conversión a iminoéter 1

30 Síntesis de 3-etoxi-5,6-dihidropirazina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo 1

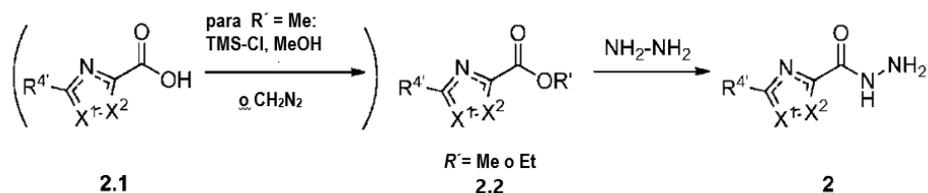
Se añadió tetrafluoroborato de trietiloxonio sólido (2,3 g, 0,012 mol) en porciones con agitación y enfriamiento en un baño de hielo a una solución de 1.1 (2 g, 0,01 mol) en DCM anhidro (20 mL). Después de que se completó la adición, se eliminó el enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Después se añadió una solución acuosa de K_2CO_3 20 % en porciones, bajo enfriamiento en un baño de hielo, a la solución ligeramente fangosa obtenida para obtener un pH de 8-9. El precipitado formado de tetrafluoroborato de potasio se eliminó por filtración y se lavó en un filtro con DCM. El filtrado se colocó en un embudo de decantación y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron en un evaporador rotatorio. Se añadió hexano al residuo, y después la mezcla obtenida se dejó reposar en un refrigerador durante ~ 4h. El precipitado formado se eliminó por filtración con el uso de una capa delgada de Celite, y el filtrado se evaporó. El aceite viscoso amarillento obtenido se secó al vacío (10 - 15 mm Hg) a 40-50 °C durante ~ 6h para obtener el intermedio 1 del título. Rendimiento: 2,03 (88 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 4,1 (q, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,5 (m, 1H), 3,35 (t, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,3 (t, 3H).

45 1.3. Etapa 2: Formación de hidrazida de acilo 2

Método B: hidrazida de acilo 2

El método B es el procedimiento usado para la síntesis de las hidrazidas de acilo 2 y se detalla más abajo:

50



55

60

Esquema 3: Formación de acilhidrazina 2

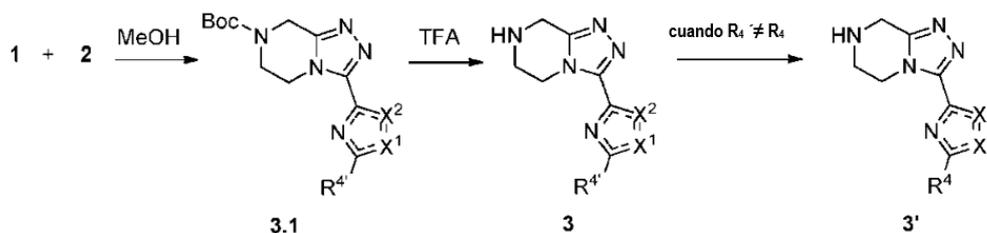
65

En un matraz de fondo redondo equipado con un condensador, el éster **2.2** (1 eq.) se disuelve en EtOH anhidro y se trata con hidrato de hidrazina (1.2 a 20 eq., preferentemente 1,5 a 10 eq.) con el uso de un intervalo de temperatura de RT a reflujo. Después de permitir que la mezcla de reacción llegue a RT, la solución se concentra a presión reducida. Coevaporaciones con el uso de una mezcla de DCM anhidro comercial: MeOH (1:1) pueden realizarse para eliminar el agua residual. El residuo se recrystaliza y/o se precipita o se purifica después en una almohadilla de sílice para proporcionar **2**.

1.4. Etapa 3: Ciclodeshidratación que conduce a triazolopiperazina **3**

Método C: Ciclodeshidratación y acidólisis

El método C es el procedimiento usado para la síntesis de la triazolopiperazina **3** y se detalla más abajo:



Esquema 4: La ciclohídratación conduce a la triazolopiperazina **3**

Etapa 1. En un matraz de fondo redondo, al imino-éter **1** (1 eq.) se añade **2** (1 eq.) en una porción (potencialmente en solución en MeOH). La mezcla resultante se agita a 100 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfría a RT y el compuesto crudo se purifica después en gel de sílice para proporcionar el producto deseado **3.1**.

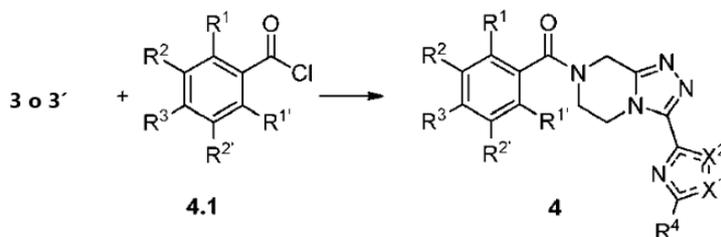
Etapa 2. En un matraz de fondo redondo que contiene DCM se añade **3.1** (1 eq.). Después, se añade TFA (5 a 75 eq.), a la mezcla de reacción a RT. Después de 30 min de agitación, la mezcla se concentra. Después se añadió DCM al residuo así obtenido, y se lava con NaHCO_3 saturada. La capa acuosa se extrae dos veces con DCM, las capas orgánicas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se concentran a presión reducida para obtener el crudo **3**. El crudo **3** puede usarse directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Cuando $R_4 \neq H$, puede realizarse la introducción de grupos tales como trifluoro- o difluorometilo a través de trifluorometilación directa o difluorometilación directa (Ji Y. y otros, PNAS, 2011, 108(35), 14411-14415; Fujiwara Y. y otros, JACS, 2012, 134, 1494-1497).

1.5. Etapa 4: Acilación que conduce a los productos finales

Método D: Acilación - condiciones bifásicas

El método D es el procedimiento usado para la síntesis de **4** de Fórmula general I. El método D se detalla más abajo:



Esquema 5: Acilación

Se añadió la solución saturada de hidrogenocarbonato sódico a la suspensión de DCM de **3** (1 eq.) a RT. Se añadió **4.1** (1 eq.) y la mezcla se agitó durante un período de tiempo en el intervalo de aproximadamente 20 minutos durante toda la noche a RT. La finalización de la reacción se monitoreó por HPLC. Las capas se separaron y la fase de DCM se lavó con agua. Los extractos de DCM se secaron con sulfato de magnesio y se filtraron, lavando la torta del filtro con DCM. Los extractos de DCM se concentraron después. Se añadió TBME y la suspensión resultante se agitó durante toda la noche

a RT. El sólido se recogió por filtración, se lavó con TBME y se secó. El compuesto crudo puede purificarse por cromatografía en gel de sílice o por cristalización.

Los compuestos 4 son compuestos de la fórmula I de la invención.

5

II. Caracterización química

Compuesto 1: HPLC-MS: $t_R = 3,2$ min, $(M+H)^+ = 345$; 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 7,5 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 5,1 (br, 2H), 4,7 (m, 2H), 4,1 (m, 2H), 2,7 (s, 3H); ^{19}F -NMR ($CDCl_3$): δ -99,1.

10 Compuesto 2: HPLC-MS: $t_R = 3,6$ min, $(M+H)^+ = 361$; 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 7,5 (m, 4H), 5,1 (br, 2H), 4,6 (m, 2H), 4,1 (m, 2H), 2,7 (s, 3H).

Compuesto 3: HPLC-MS: $t_R = 3,7$ min, $(M+H)^+ = 379$; 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 7,6 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 5,1 (br, 2H), 4,7 (m, 2H), 4,1 (m, 2H), 2,7 (s, 3H); ^{19}F -NMR ($CDCl_3$): δ -94,3.

15 Compuesto 4: HPLC-MS: $t_R = 3,7$ min, $(M+H)^+ = 379$; 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 7,5 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 5,0 (br, 2H), 4,6 (t, 2H), 4,1 (m, 2H), 2,7 (s, 3H); ^{19}F -NMR ($CDCl_3$): δ -96,8.

Compuesto 5: HPLC-MS: $t_R = 3,4$ min, $(M+H)^+ = 363$; 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 7,3-7,2 (m, 3H), 5,1 (br, 2H), 4,6 (t, 2H), 4,1 (m, 2H), 2,7 (s, 3H); ^{19}F -NMR ($CDCl_3$): δ -71,9, -74,6.

Compuesto 6: HPLC-MS: $t_R = 3,6$ min, $(M+H)^+ = 381$; 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 7,2 (m, 2H), 5,1 (s, 2H), 4,7 (t, 2H), 4,1 (m, 2H), 2,7 (s, 3H); ^{19}F -NMR ($CDCl_3$): δ -75,8.

20 Compuesto 7: HPLC-MS: $t_R = 3,6$ min, $(M+H)^+ = 381$; 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 7,2 (m, 2H), 5,3 (m, 1H), 4,9 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 4,3 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 2,8 (s, 3H); ^{19}F -NMR ($CDCl_3$): δ -48,8, -72,4, -77,6.

Ejemplos de biología

25 Ensayo funcional

Ensayo de Aequerina con el receptor de NK-3 humano

30 Los cambios en los niveles de calcio intracelular son un indicador reconocido de la actividad del receptor acoplado a la proteína G. La eficacia de los compuestos de la invención para inhibir la activación del receptor de NK-3 mediado por NKA se evaluó mediante un ensayo funcional *in vitro* de Aequerina. Para este ensayo se usaron células recombinantes de ovario de hámster chino que expresan el receptor de NK-3 humano y una construcción que codifica la fotoproteína apoaquerina. En presencia del cofactor coelenterazina, la apoaquerina emite una luminiscencia medible que es proporcional a la cantidad de calcio libre intracelular (citoplásmico).

35

Pruebas de antagonistas

40 La actividad antagonista de los compuestos de la invención se mide a continuación de la preincubación (3 minutos) del compuesto (a diversas concentraciones) con las células, seguido de la adición del agonista de referencia (NKA) a una concentración final equivalente a la EC_{80} (3 nM) y registro de la luz emitida (FDSS 6000 Hamamatsu) durante el período posterior de 90 segundos. La intensidad de la luz emitida se integra con el uso del software del lector. La actividad antagonista del compuesto se mide basado en la inhibición dependiente de la concentración de la respuesta de luminiscencia a la adición de Neurocinina A.

45 Se obtuvieron curvas de inhibición de los compuestos de la invención y se determinaron las concentraciones de compuestos que inhiben el 50 % de la respuesta del agonista de referencia (IC_{50}) (ver resultados en la tabla 2 más abajo). Los valores de IC_{50} mostrados en la tabla 2 indican que los compuestos de la invención son compuestos antagonistas de NK-3 potentes.

50 Ensayos de unión competitiva

La afinidad de los compuestos de la invención por el receptor de NK-3 humano se determinó por la medición de la capacidad de los compuestos de la invención para desplazar competitiva y reversiblemente un radioligando NK-3 bien caracterizado de una manera dependiente de la concentración.

55

Ensayo de competición de unión de 3H -SB222200 con receptor de NK-3 humano

60 La capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la unión del antagonista selectivo del receptor de NK-3 3H -SB222200 se evaluó mediante un ensayo de unión de radioligando *in vitro*. Se prepararon membranas a partir de células recombinantes de ovario de hámster chino que expresan de forma estable el receptor de NK-3 humano. Las membranas se incubaron con 3H -SB222200 (ARC) 5 nM en un tampón HEPES 25mM/ NaCl 0,1M/CaCl₂ 1mM/MgCl₂ 5 mM/ BSA al 0,5 %/ Saponina 10µg/ml a pH 7,4 y diversas concentraciones de compuestos de la invención. La cantidad de 3H -SB222200 unida al receptor se determinó después de la filtración mediante la cuantificación de la radioactividad asociada a la membrana con el uso del lector TopCount-NXT (Packard). Se obtuvieron curvas de competición de los compuestos de la invención y la concentración que desplazó al 50 % del radioligando unido (IC_{50}) se determinó mediante análisis de regresión lineal y después se calcularon los valores de la constante de inhibición aparente (K_i) mediante la siguiente

65

ecuación: $K_i = IC_{50}/(1+[L]/K_d)$ donde [L] es la concentración de radioligando libre K_d es su constante de disociación en el receptor, derivada de experimentos de unión de saturación (Cheng y Prusoff, 1973) (ver resultados en la tabla 2 más abajo).

5 La Tabla 2 muestra los resultados biológicos obtenidos con el uso el ensayo de competición de unión de 3H -SB222200 con compuestos de la invención. Estos resultados indican que los compuestos de la invención muestran una afinidad potente por el receptor de NK-3 humano.

10 Tabla 2

Cpd núm.	Ensayo funcional: Ensayo de equorina con el receptor de NK-3 humano hNK-3 - AEQ (IC_{50} del antagonista, nM)	Ensayo de unión competitiva con el receptor de NK-3 humano hNK-3 (K_i , nM)
1	180	140
2	140	99
3	140	93
4	200	130
5	250	170
6	330	170
7	470	240

Ensayo de selectividad

La selectividad de los compuestos de la invención se determinó con respecto a los otros receptores NK humanos, a saber, los receptores NK-1 y NK-2.

NK-1 humano

La afinidad de los compuestos de la invención por el receptor NK-1 se evaluó en células CHO recombinantes que expresan el receptor NK-1 humano. Se prepararon suspensiones de membrana a partir de estas células. El siguiente radioligando: [3H] sustancia P (PerkinElmer Catálogo#NET111520) se usó en este ensayo. Se realizaron ensayos de unión en Tris 50 mM / $MnCl_2$ 5 mM / NaCl 150 mM / BSA al 0,1 % a pH 7,4. Los ensayos de unión consistieron en 25 μ l de suspensión de membrana (aproximadamente 5 μ g de proteína/pocillo en una placa de 96 pocillos), 50 μ l de compuesto o ligando de referencia (Sustancia P) a concentraciones crecientes (diluidas en tampón de ensayo) y [3H] sustancia P 2 nM. La placa se incubó durante 60 minutos a 25 °C en un baño de agua y después se filtró sobre filtros GF/C (Perkin Elmer, 6005174, previamente empapados en PEI al 0,5 % durante 2 horas a temperatura ambiente) con una unidad de filtración (Perkin Elmer). La radioactividad retenida en los filtros se midió con el uso del lector TopCount-NXT (Packard). Se obtuvieron curvas de competición para los compuestos de la invención y se determinaron las concentraciones de los compuestos que desplazaron el 50 % del radioligando unido (IC_{50}) y después se calcularon los valores de K_i constante de inhibición aparente mediante la siguiente ecuación: $K_i = IC_{50}/(1+[L]/K_D)$ donde [L] es la concentración de radioligando libre K_D es su constante de disociación en el receptor, derivada de experimentos de unión de saturación (Cheng y Prusoff, 1973).

NK-2 humana

La afinidad de los compuestos de la invención por el receptor NK-2 se evaluó en células CHO recombinantes que expresan el receptor NK-2 humano. Se prepararon suspensiones de membrana a partir de estas células. En este ensayo se usó el siguiente radioligando [^{125}I]-Neurocinina A (PerkinElmer Catálogo#NEX252). Los ensayos de unión se realizaron en HEPES 25 mM / $CaCl_2$ 1 mM / $MgCl_2$ 5 mM / BSA al 0,5 % / saponina 10 μ g/ml, a pH 7,4. Los ensayos de unión consistieron en 25 μ l de suspensión de membrana (aproximadamente 3,75 μ g de proteína/pocillo en una placa de 96 pocillos), 50 μ l del compuesto o ligando de referencia a concentraciones crecientes (diluidas en tampón de ensayo) y [^{125}I]-Neurocinina A 0,1 nM. La placa se incubó durante 60 minutos a 25 °C en un baño de agua y después se filtró sobre filtros GF/C (Perkin Elmer, 6005174, empapados previamente en tampón de ensayo sin saponina durante 2 horas a temperatura ambiente) con una unidad de filtración (Perkin Elmer). La radioactividad retenida en los filtros se midió con el uso del lector TopCount-NXT (Packard). Se obtuvieron curvas de competición para los compuestos de la invención y se determinaron las concentraciones de los compuestos que desplazaron el 50 % del radioligando unido (IC_{50}) y después se calcularon los valores de K_i constante de inhibición aparente mediante la siguiente ecuación: $K_i = IC_{50}/(1+[L]/K_D)$ donde [L] es la concentración de radioligando libre y K_D es su constante de disociación en el receptor, derivado de experimentos de unión de saturación (Cheng y Prusoff, 1973).

Los compuestos de la invención, que se ensayaron en los ensayos descritos NK-1 y NK-2 anteriores, demostraron una baja afinidad por los receptores NK-1 humano y NK-2 humano: más de 200 cambios de la K_i en comparación con el

receptor de NK-3 humano (tabla 3). Así, se ha demostrado que los compuestos de acuerdo con la invención son selectivos sobre los receptores NK-1 and NK-2.

Tabla 3

Cpd núm.	hNK-3 (K_i , nM)	hNK-1 (K_i , nM)	hNK-2 (K_i , nM)
1	140	>30000	>30000
2	99	>30000	>30000
3	93	>30000	>30000
4	130	>30000	>30000
5	170	>30000	>30000
6	170	>30000	>30000
7	240	>30000	>30000

Ensayo de inhibición de hERG

El gen humano relacionado con el éter-a-go-go (hERG) codifica el canal de potasio regulado por voltaje rectificador interno en el corazón (I_{Kr}) que se involucra en la repolarización cardíaca. Se ha demostrado que la inhibición de la corriente I_{Kr} alarga la acción cardíaca potencial, un fenómeno asociado con un riesgo aumentado de arritmia. La inhibición de la corriente I_{Kr} representa la gran mayoría de los casos conocidos de prolongación de QT inducida por fármacos. Se han retirado varios fármacos de los ensayos clínicos en etapa tardía debido a estos efectos cardiotoxicos, por lo tanto, es importante identificar los inhibidores al principio del descubrimiento del fármaco.

El estudio de inhibición de hERG pretende cuantificar los efectos *in vitro* de los compuestos de la invención en la corriente I_{Kr} selectiva de potasio generada en condiciones normóxicas en células HEK 293 transfectadas de manera estable con el gen humano relacionado con el éter-a-go-go (hERG).

Se registraron las corrientes de células completas (adquisición por parche manual) durante un pulso de voltaje en condiciones de referencia y a continuación de la aplicación de los compuestos probados (5 minutos de exposición). Las concentraciones de los compuestos probados (0,3 μ M; 3 μ M; 10 μ M; 30 μ M) reflejan un intervalo que se cree supera las concentraciones a las dosis de eficacia esperadas en modelos preclínicos.

El protocolo de pulsos aplicado se describe como sigue abajo: el potencial de mantenimiento (cada 3 segundos) se escaló de -80 mV a un valor máximo de +40 mV, comenzando con -40 mV, en ocho incrementos de +10 mV, durante un período de 1 segundo. El potencial de membrana se regresó después a -55 mV, después de cada una de estas etapas aumentadas, durante 1 segundo y finalmente se repolarizó a -80 mV durante 1 segundo.

La densidad de corriente registrada se normalizó frente a las condiciones de la línea de base y se corrigió por el efecto del disolvente y la disminución de la corriente dependiente del tiempo con el uso de un diseño experimental en condiciones sin el compuesto de prueba.

Se obtuvieron curvas de inhibición para los compuestos y se determinaron las concentraciones que disminuyeron el 50 % de la densidad de corriente determinada en las condiciones de la línea de base (IC_{50}). Todos los compuestos para los cuales el valor de IC_{50} está por encima de 10 μ M no se consideran inhibidores potentes del canal de hERG, mientras que los compuestos con valores de IC_{50} por debajo de 1 μ M se consideran inhibidores potentes del canal de hERG.

Cuando se probaron en el ensayo de inhibición de hERG, se determinó que los compuestos de la invención tienen valores de IC_{50} como se muestra en la Tabla 4.

Determinación de la unión a proteínas plasmáticas

Las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los productos químicos/fármacos son en gran medida una función de la unión reversible de los productos químicos a las proteínas plasmáticas o séricas. Generalmente, solo está disponible la "fracción libre" o no unida de un fármaco para la difusión o transporte a través de las membranas celulares, y para la interacción con un objetivo farmacológico/toxicológico. Consecuentemente la extensión de la unión a proteínas plasmáticas (PPB) de un compuesto influye en su acción, así como en su distribución y eliminación.

La determinación de la unión a proteínas plasmáticas (PPB) de un compuesto se realiza mediante diálisis de equilibrio, un método aceptado y estándar para la estimación confiable de la fracción de fármaco no unida en plasma. El inserto del dispositivo RED (Diálisis de Equilibrio Rápido) se forma por dos cámaras una al lado de la otra, separadas por un cilindro vertical sellado con junta O de membrana de diálisis (MWCO -8.000). El fármaco que contiene plasma (a 5 μ M o

concentraciones en sangre que, de otro modo, corresponden a dosis eficaces, si se conoce) se añade a una cámara mientras que se añade tampón a la segunda. Después de 4 horas de incubación a 37 °C bajo agitación, se retira una alícuota de cada cámara y se analiza mediante un procedimiento LC-MS/MS que permite la determinación del fármaco libre y unido.

Los porcentajes proporcionados en la Tabla 4 representan, para los compuestos de la invención, la fracción de fármaco unido a la proteína plasmática. La "fracción libre" puede calcularse como 100 % - % de rPPB (es decir, el porcentaje complementario del descrito en la Tabla 4, correspondiente a la concentración del fármaco que no se une y, por lo tanto, está disponible para participar en el objetivo biológico y obtener actividad farmacológica).

Tabla 4

Cpd núm.	Exposición (% de rPPB)	Cardioseguridad (IC ₅₀ de hERG, µM)
1	20	50
2	49	35
3	54	NA
4	52	NA
5	28	NA
6	27	NA
7	25	NA
NA: no disponible		

Ensayo *in vivo* para evaluar la actividad del compuesto en ratas (dosis oral)

El efecto de los compuestos de la invención para inhibir la secreción de la hormona luteinizante (LH) se determina mediante los siguientes estudios biológicos.

Modelo de rata macho castrado para evaluar el efecto del compuesto de la invención sobre los niveles circulantes de hormona luteinizante (LH).

En humanos y roedores, la castración se precede bien para permitir una señalización de GnRH elevada y persistente y la consiguiente elevación de la LH circulante. Así, se usa un modelo de rata castrado para proporcionar un amplio índice para la medición de la inhibición de la LH como un marcador de la inhibición del compuesto de prueba de la vía de señalización de GnRH.

Se adquirieron ratas Sprague-Dawley (SD) macho castradas adultas (150-175 g) de Janvier (St Berthevin, Francia. Todos los animales se alojaron 2 por jaula en una habitación con temperatura controlada (22 ± 2 °C) y 50 ± 5 % de humedad relativa con ciclos de luz/oscuridad de 12 horas/12 horas (luces apagadas a las 6:00 pm). Se permitió a los animales 3 semanas de recuperación postoperatoria antes del estudio. Los animales se manipularon a diario. La dieta estándar y el agua del grifo se proporcionaron *libremente*. Se cambiaron las camadas de jaulas de animales una vez por semana. El día del estudio, los animales se aclimataron a la sala de procedimientos durante un período de una hora antes del inicio del experimento.

Los compuestos de la invención se formularon en metilcelulosa al 0,5 %.

Después del muestreo de base (T0), se administró por vía oral a las ratas una dosis única de los compuestos de la invención o vehículo. Después se recogieron las muestras de sangre en varios puntos de tiempo posteriores a la administración (45, 90, 150, 300 y 420 minutos). Se obtuvieron muestras de sangre a través de un sangrado de la vena de la cola, se extrajeron en tubos que contenían EDTA y se centrifugaron inmediatamente. Se recogieron muestras de plasma y se almacenaron en un congelador a -80 °C hasta que se analizaron. Se determinaron los niveles séricos de LH con el uso del kit de radioinmunoensayo de RIAZEN - Rat LH, Zentech (Lieja, Bélgica). La línea de base se definió como la muestra de sangre de base inicial.

Cuando se probó en el modelo de rata macho castrado descrito anteriormente, el compuesto núm. 1 de la invención suprimió significativamente los niveles de LH circulantes (estadísticamente significativos, $p < 0,05$) a una dosis menor o igual a 30 mg/kg.

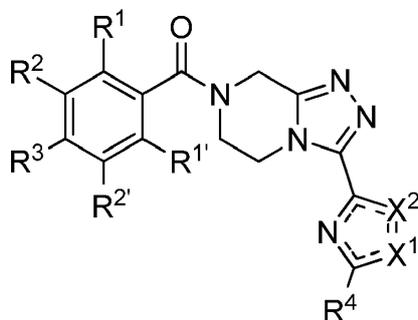
Reivindicaciones

1. Un compuesto de Fórmula I:

5

10

15



o uno de los solvatos farmacéuticamente aceptables de este, en donde:

R¹ es H o F;

R^{1'} es H;

R² es H, F o Cl;

R^{2'} es H o F;

R³ es F o Cl;

R⁴ es metilo, trifluorometilo, difluorometilo o fluorometilo;

X¹ es N y X² es S; o X¹ es S y X² es N;

---representa un enlace simple o doble en dependencia de X¹ y X².

20

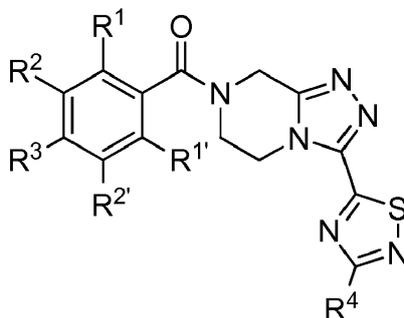
25

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la Fórmula Ia:

30

35

40



o uno de los solvatos farmacéuticamente aceptables de este, en donde:

R¹ es H o F;

R^{1'} es H;

R² es H, F o Cl;

R^{2'} es H o F;

R³ es F o Cl;

R⁴ es metilo, trifluorometilo, difluorometilo o fluorometilo.

45

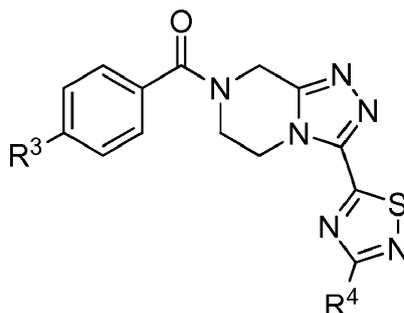
50

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que tiene la fórmula Ia-1:

55

60

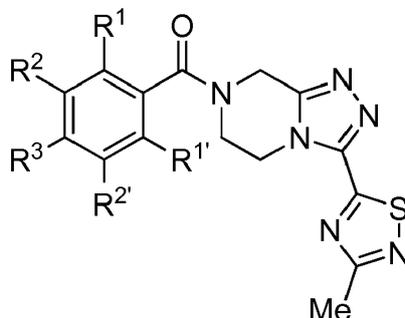
65



o uno de los solvatos farmacéuticamente aceptables de este, en donde:

R³ es F o Cl;
R⁴ es metilo, trifluorometilo, difluorometilo o fluorometilo.

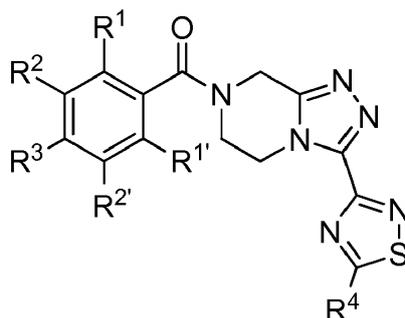
4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que tiene la Fórmula Ia-2:



o uno de los solventos farmacéuticamente aceptables de este, en donde:

R¹ es H o F;
R^{1'} es H;
R² es H, F o Cl;
R^{2'} es H o F;
R³ es F o Cl.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la Fórmula Ib:



o uno de los solventos farmacéuticamente aceptables de este, en donde:

R¹ es H o F;
R^{1'} es H;
R² es H, F o Cl;
R^{2'} es H o F;
R³ es F o Cl;
R⁴ es metilo, trifluorometilo, difluorometilo o fluorometilo.

6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, seleccionado del grupo que consiste en:

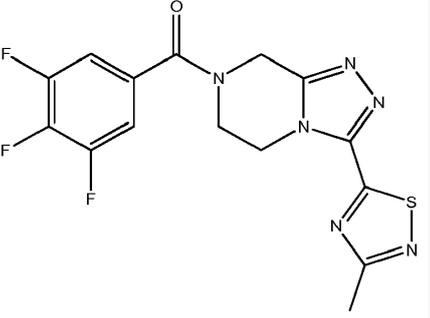
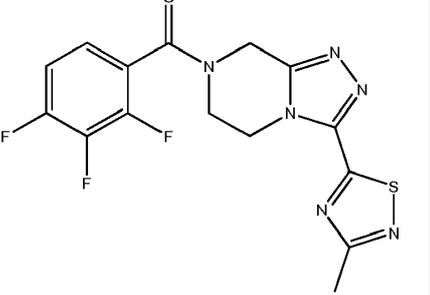
1		(4-fluorofenil)(3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona
---	--	--

<p>2</p> <p>5</p> <p>10</p>		<p>(4-clorofenil)(3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona</p>
<p>3</p> <p>15</p> <p>20</p> <p>25</p>		<p>(4-cloro-3 -fluorofenil)(3 -(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona</p>
<p>4</p> <p>30</p> <p>35</p> <p>40</p>		<p>(3-cloro-4-fluorofenil)(3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona</p>
<p>5</p> <p>45</p> <p>50</p>		<p>(3,4-difluorofenil)(3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona</p>

55

60

65

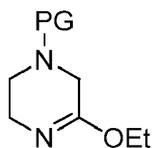
6		(3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(3,4,5-trifluorofenil)metanona
7		(3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(2,3,4-trifluorofenil)metanona

y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos.

30

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un portador, diluyente, excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.
8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o un solvato farmacéuticamente aceptable de este para uso como un medicamento.
9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o un solvato farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento y/o prevención de la depresión, ansiedad, psicosis, esquizofrenia, trastornos psicóticos, trastornos bipolares, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), dolor, convulsiones, obesidad, enfermedades inflamatorias que incluyen el síndrome del intestino irritable (IBS) y trastornos inflamatorios del intestino, emesis, preeclampsia, enfermedades relacionadas con las vías respiratorias, que incluye la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, hiperreactividad de las vías respiratorias, broncoconstricción y tos, incontinencia urinaria, trastornos de la reproducción, anticoncepción y enfermedades dependientes de las hormonas sexuales, que incluyen pero no se limitan a, hiperplasia prostática benigna (BPH), hiperplasia prostática, carcinoma de próstata metastático, cáncer testicular, cáncer de mama, cáncer de ovario, acné dependiente de andrógenos, calvicie de patrón masculino, endometriosis, pubertad anormal, fibrosis uterina, tumor fibroide uterino, leiomiomas uterino, cánceres dependientes de hormonas, hiperandrogenismo, hirsutismo, virilización, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), enfermedad disfórica premenstrual (PMDD), síndrome HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans), hipertecosis ovárica (HAIR-AN con hiperplasia de células de la teca luteinizadas en el estroma ovárico), otras manifestaciones de altas concentraciones de andrógenos intraováricos (por ejemplo detención de la maduración folicular, atresia, anovulación, dismenorrea, hemorragia uterina disfuncional, infertilidad), tumor productor de andrógenos (tumor ovárico virilizante o tumor suprarrenal virilizante), menorragia y adenomiosis.
10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o un solvato farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento y/o prevención de sofocos.
11. Proceso de fabricación de compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o uno de los solvatos farmacéuticamente aceptables de este, caracterizado porque comprende las siguientes etapas:
 - a) reaccionar un compuesto de Fórmula (i)

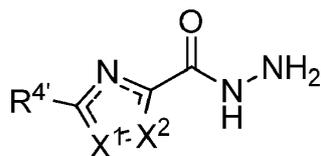
65



(i)

10 en donde:

PG representa un grupo protector adecuado tal como, por ejemplo, Boc, DMB o PMB; con un compuesto de Fórmula (ii)



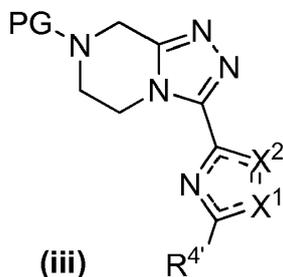
(ii)

25 en donde:

R^{4'} es R⁴ como se define en la reivindicación 1 o H;

X¹ y X² como se define en la reivindicación 1;

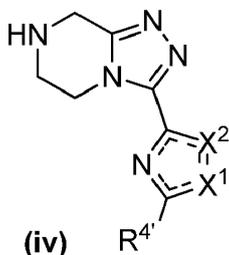
--- representa un enlace simple o doble en dependencia de X¹ y X²; para obtener un compuesto de Fórmula (iii)



(iii)

45 en donde PG, R^{4'}, X¹ y X² son como se definieron anteriormente y --- representa un enlace simple o doble en dependencia de X¹ y X²;

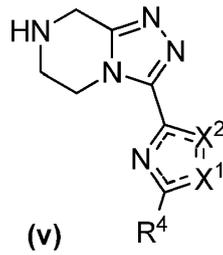
b) desproteger el compuesto de Fórmula (iii) con un agente de desprotección adecuado para proporcionar el compuesto de Fórmula (iv)



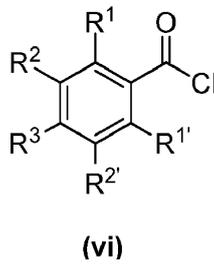
(iv)

60 en donde R^{4'}, X¹ y X² son como se definieron anteriormente y --- representa un enlace simple o doble en dependencia de X¹ y X²;

c) cuando R^{4'} es H, un grupo trifluorometilo o difluorometilo por C-H trifluoro- o difluorometilación directa, lo que lleva al compuesto de Fórmula (v)



15 en donde X^1 y X^2 son como se definieron anteriormente y R^4 es trifluorometilo, o difluorometilo y - - - representa un enlace simple o doble en dependencia de X^1 y X^2 ;
 d) compuesto de N-acilación de Fórmula (iv) en donde R^4 no es H o compuesto de Fórmula (v) con un compuesto de Fórmula (vi)



en donde R^1 , R^1 , R^2 , R^2 y R^3 son como se definieron en la reivindicación 1;
 para proporcionar el compuesto de Fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.