

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 721 018**

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/EP2014/056372**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.10.2014 WO14154897**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.03.2014 E 14713847 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2019 EP 2989103**

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

30 Prioridad:

29.03.2013 EP 13161866

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

26.07.2019

73 Titular/es:

**OGEDA S.A. (100.0%)
Square Marie Curie 50/1, boîte 5
1070 Anderlecht, BE**

72 Inventor/es:

**HOVEYDA, HAMID;
DUTHEUIL, GUILLAUME y
FRASER, GRAEME**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 721 018 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)-(8-metil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinas como antagonistas selectivos del receptor NK-3, composición farmacéutica, métodos para su uso en trastornos mediados por el receptor de NK-3

5

Campo de la invención

10

La presente invención se refiere a nuevas N-acil-(3-sustituido)-(8-metil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinas incluyendo sus solvatos farmacéuticamente aceptables que son antagonistas selectivos del receptor de neuroquinina-3 (NK-3) y son útiles como compuestos terapéuticos, particularmente en el tratamiento y/o la prevención de una amplia gama de enfermedades o trastornos del SNC y periféricos.

Antecedentes de la invención

15

Los receptores de la taquiquinina 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), llamadas 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 nombran receptores de la neuroquinina-1 (NK-1), neuroquinina-2 (NK-2) y neuroquinina-3 (NK-3). Los receptores de taquiquinina pertenecen a los receptores acoplados a siete proteínas G de membrana de tipo rodopsina. La SP es la que 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 identificaron en especies diferentes. 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.

20

25

Los receptores de la neuroquinina intervienen en una variedad de efectos biológicos estimulados con taquiquininas que incluyen la transmisión de señales neuronales excitatorias en el SNC y periférico (por ejemplo, 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

35

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 demostró 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).

40

45

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 llama también 'esquizofrenia hebefrénica' en la Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD), el trastorno del pensamiento y el afecto plano se presentan juntos. En el tipo catatónico, los trastornos psicomotores prominentes son evidentes y los síntomas pueden incluir el estupor catatónico y la flexibilidad cerosa. En el tipo no diferenciado, los síntomas psicóticos se presentan pero no se cumplieron los criterios para los tipos paranoico, desorganizado o catatónico. 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 como alucinaciones y delirios. Los síntomas negativos son en los que el paciente sufre de una falta de experiencias normales, como la anhedonia y la falta de interacción social. Los síntomas cognitivos se relacionan con el deterioro cognitivo en los esquizofrénicos, tales como la falta de atención sostenida y déficits en la toma de decisiones. Los fármacos antipsicóticos actuales (APD) son bastante exitosos para el tratamiento de los síntomas positivos, pero no son tan buenos para los síntomas negativos y cognitivos. Por el contrario, se demostró 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 el comportamiento cognitivo de los esquizofrénicos (Curr. Opin. Invest. Drug, 2005, 6, 717-721).

55

60

Los estudios morfológicos en ratas proporcionan 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 la Hormona Liberadora de Ggonadotropina (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 en gran medida en el núcleo arqueado hipotalámico en las neuronas involucradas en la regulación de la liberación de GnRH.

65

El documento 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 WO 00/43008 se refiere a la disminución del nivel en sangre de la hormona luteinizante (LH) mediante la administración de un antagonista del receptor

de NK-3, Al mismo tiempo o alternativamente con la supresión de las gonadotropinas, el documento WO 00/43008 se refiere también a la supresión de la producción de andrógenos con los antagonistas del receptor de NK-3, Recientemente, se ha postulado que NKB actúa autosinápticamente en las neuronas kisspeptina en el núcleo arqueado para sincronizar y conformar la secreción pulsátil de la kisspeptina y producir 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 en enfermedades dependientes de las hormonas sexuales.

Los receptores de NK-3 también se encuentran en el plexo mientérico y submucoso humano del colon sigmoide, así como en el fondo gástrico (Dasset y otros, Gastroenterol., 2002, 122 (Suppl 1), Abstract M1033) con expresión particular observada en las neuronas aferentes primarias intrínsecas mientéricas (IPAN) (Lomax and Furness, Cell Tissue Res, 2000, 302, 59-3). La estimulación intensa de las IPAN cambia los patrones de motilidad intestinal y la 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, 587, 1461-1479) que pueden sensibilizar estas neuronas a estímulos mecánicos y químicos que conducen a efectos sobre la motilidad intestinal y la secreción. Igualmente, 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 se probaron en los modelos preclínicos de IBS donde se demostró que son eficaces 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).

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 WO 06/120478). Sin embargo, los antagonistas no peptídicos del receptor de NK-3 conocidos presentan una serie de inconvenientes, especialmente un perfil de seguridad deficiente y una penetrabilidad del SNC limitada que puede limitar el éxito de estos compuestos en el desarrollo clínico.

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 la prevención de enfermedades o trastornos del SNC y periférico en las que participan los receptores NKB y NK-3.

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* depende de lograr una concentración de fármaco "libre" relevante con relación a la potencia objetivo en el sitio de acción fisiológico. Típicamente, las moléculas del fármaco 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).

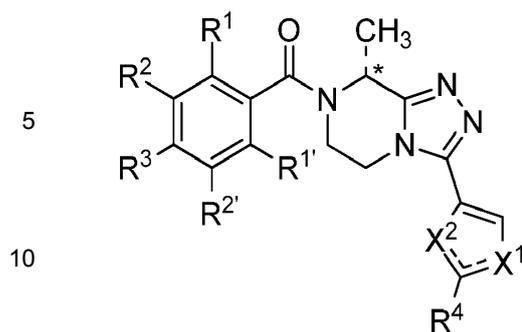
Así, la invención abarca los compuestos de Fórmula general I, sus solvatos farmacéuticamente aceptables, así como los métodos para el uso de tales compuestos o composiciones que comprenden tales compuestos como antagonistas del receptor de NK-3, Los compuestos de Fórmula I son *N*-acil-(3-sustituido)-(8-metil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazinas.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

Resumen

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

60

65



15 y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, 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;

R^3 es F o Cl;

R^4 es metilo o trifluorometilo;

X^1 es S y X^2 es N o X^1 es CH y X^2 es O;

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

* -- representa el enantiómero (R) o el racemato del compuesto de Fórmula I.

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 del mismo.

30 La invención se refiere además 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,

La descripción se refiere además 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 o 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 o 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.

5

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

10

La descripción se refiere además a los 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 disminuir 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.

15

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.

20

25

La invención proporciona además el uso de un compuesto de Fórmula I o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo 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 o suprarrenal virilizante), menorragia y adenomiosis. Preferentemente, el medicamento se usa para el tratamiento y/o la 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 o 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 para causar la castración masculina.

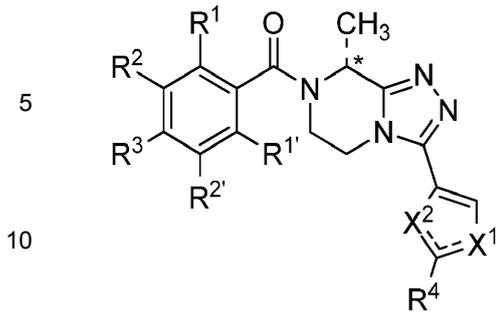
55

Descripción detallada

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

60

65



15 y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

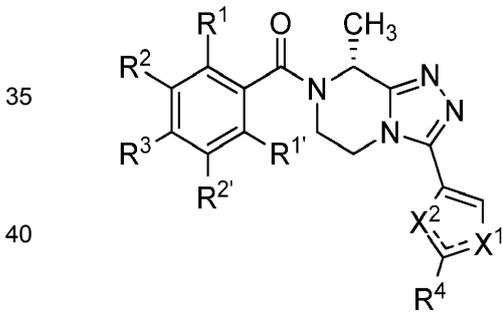
- 20 R^1 es H o F;
 $R^{1'}$ es H;
 R^2 es H, F o Cl;
 $R^{2'}$ es H o F;
 R^3 es F o Cl;
 R^4 es metilo o trifluorometilo;
 X^1 es S y X^2 es N o X^1 es CH y X^2 es O;

25 --- representa un enlace simple o doble dependiendo de X^1 y X^2 ;

* --- representa el enantiómero (R) o el racemato del compuesto de Fórmula I.

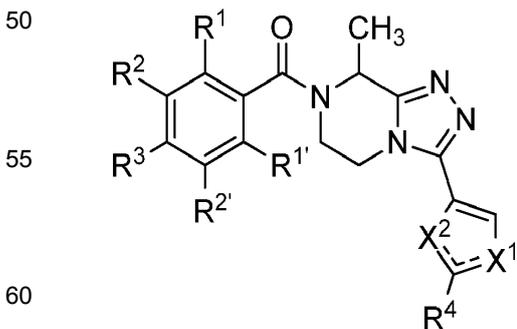
En una modalidad de la invención, el compuesto de Fórmula I es el enantiómero (R). En otra modalidad, el compuesto de Fórmula I es el racemato.

30 En una modalidad, los compuestos preferidos de Fórmula I son los de Fórmula I':



45 y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R^1 , $R^{1'}$, R^2 , $R^{2'}$, R^3 , R^4 , X^1 y X^2 son como se definen en la Fórmula I y --- representa un enlace simple o doble dependiendo de X^1 y X^2 .

En una modalidad, los compuestos preferidos de Fórmula I son los de Fórmula I'':



65

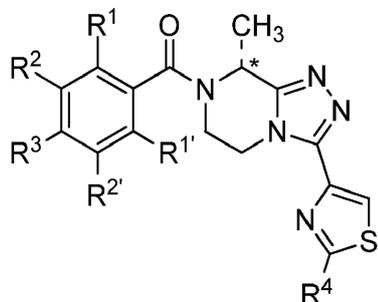
y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R^1 , $R^{1'}$, R^2 , $R^{2'}$, R^3 , R^4 , X^1 y X^2 son como se definen en la Fórmula I y --- representa un enlace simple o doble dependiendo de X^1 y X^2 .

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

5

10

15



y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

20

R^1 es H o F;

$R^{1'}$ es H;

R^2 es H, F o Cl;

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

25

R^3 es F o Cl;

R^4 es metilo o trifluorometilo;

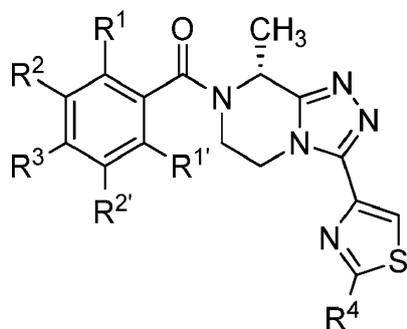
* --- representa el enantiómero (R) o el racemato del compuesto de Fórmula Ia.

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

30

35

40



45

y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R^1 , $R^{1'}$, R^2 , $R^{2'}$, R^3 y R^4 son como se definen en la Fórmula Ia.

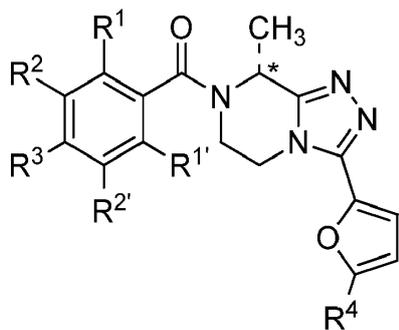
En una modalidad, los compuestos preferidos de Fórmula I son los de Fórmula Ib:

50

55

60

65



y solventos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

R¹ es H o F;

R^{1'} es H;

R² es H, F o Cl;

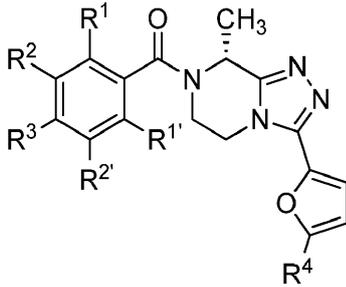
R^{2'} es H o F;

R³ es F o Cl;

R⁴ es metilo o trifluorometilo, preferentemente **R⁴** es metilo;

representa el enantiómero (*R*) o el racemato del compuesto de Fórmula Ib.

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

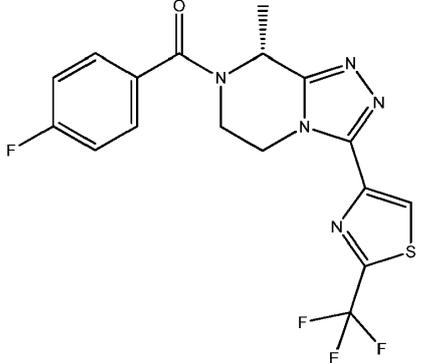
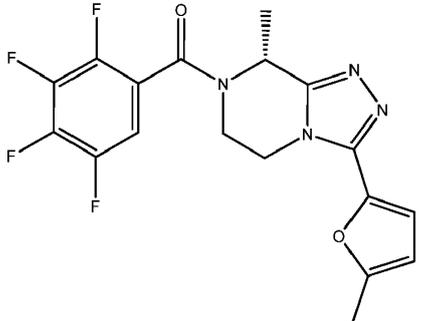
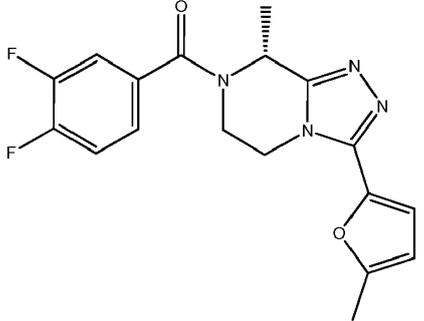
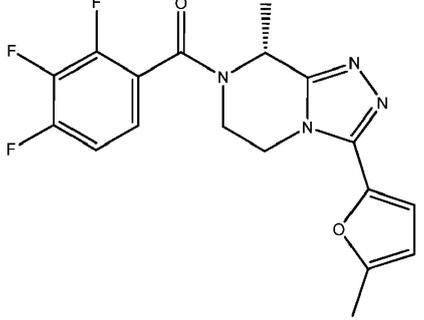


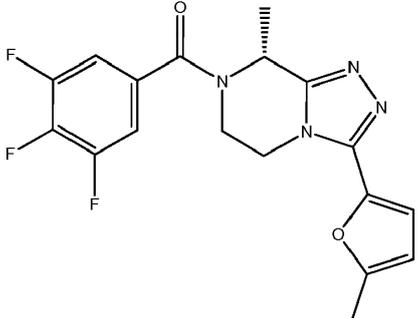
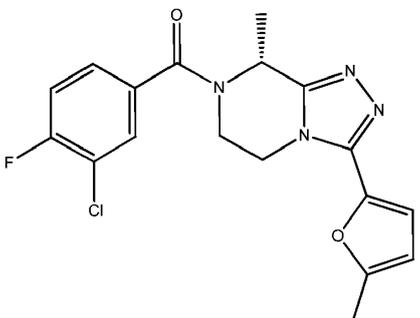
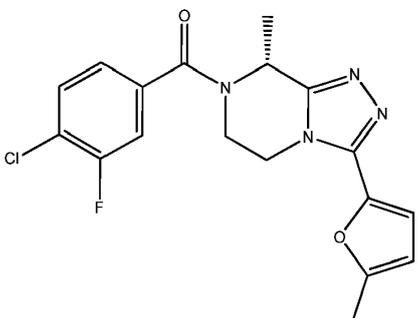
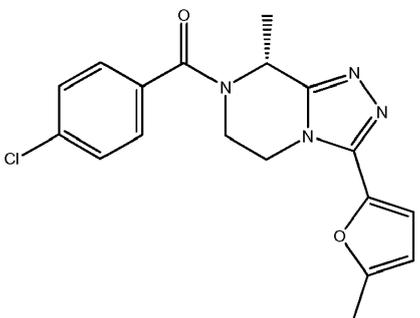
y solventos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde **R¹**, **R^{1'}**, **R²**, **R^{2'}**, **R³** y **R⁴** son como se definen en la Fórmula Ib.

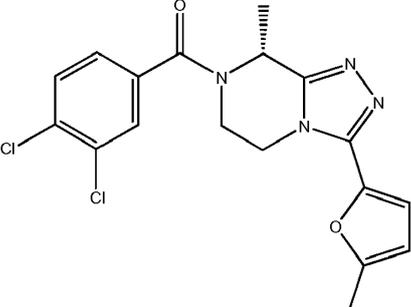
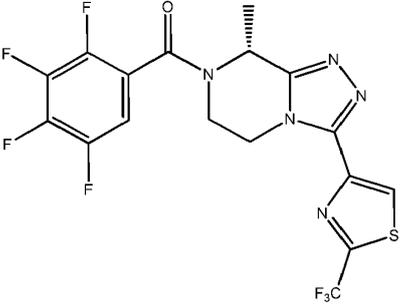
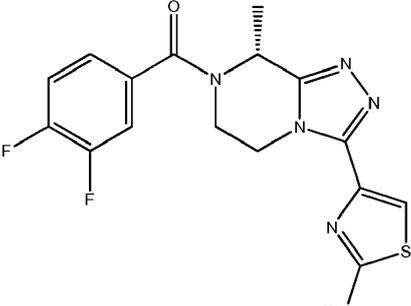
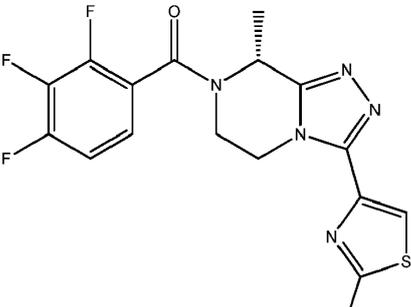
Particularmente los compuestos preferidos de Fórmula I de la invención son los que se enumeran en la Tabla 1 a continuación.

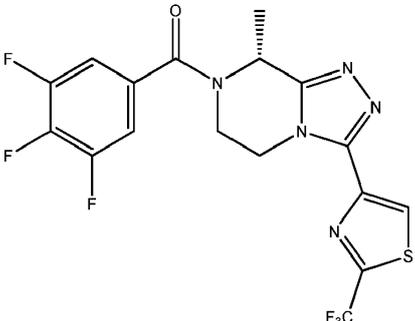
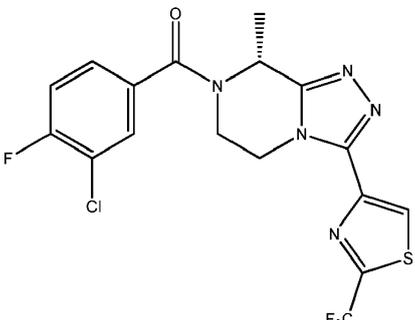
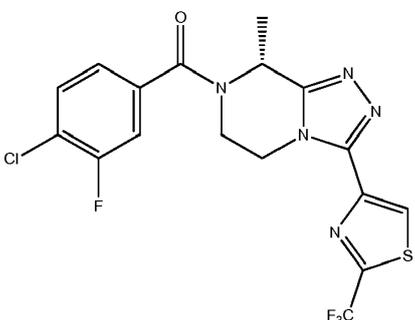
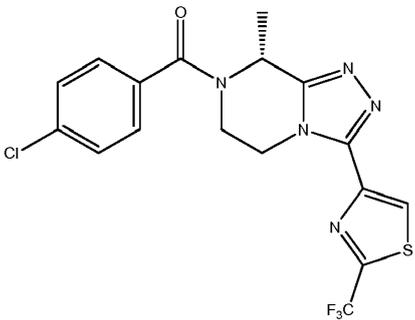
Tabla 1:

Comp. núm.	Estructura	Nombre Químico	PM
1		(<i>R</i>)-(4-fluorofenil)(8-metil-3-(5-metilfuran-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona	340,35
2		(<i>R</i>)-(4-fluorofenil)(8-metil-3-(2-metiltiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona	357,41

3		(R)-(4-fluorofenil)(8-metil-3-(2-(trifluorometil)tiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona	411,38
4		(R)-(8-metil-3-(5-metilfuran-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(2,3,4,5-tetrafluorofenil)metanona	394,32
5		(R)-(3,4-difluorofenil)(8-metil-3-(5-metilfuran-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona	358,34
6		(R)-(8-metil-3-(5-metilfuran-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(2,3,4-trifluorofenil)metanona	376,33

7		(R)-(8-metil-3-(5-metilfuran-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(3,4,5-trifluorofenil)metanona	376,33
8		(R)-(3-cloro-4-fluorofenil)(8-metil-3-(5-metilfuran-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona	374,80
9		(R)-(4-cloro-3-fluorofenil)(8-metil-3-(5-metilfuran-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona	374,80
10		(R)-(4-clorofenil)(8-metil-3-(5-metilfuran-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona	356,81

<p>11</p>		<p>(R)-(3,4-diclorofenil)(8-metil-3-(5-metilfuran-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona</p>	<p>391,25</p>
<p>12</p>		<p>(R)-(8-metil-3-(2-(trifluorometil)tiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(2,3,4,5-tetrafluorofenil)metanona</p>	<p>465,35</p>
<p>13</p>		<p>(R)-(3,4-difluorofenil)(8-metil-3-(2-(trifluorometil)tiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona</p>	<p>429,37</p>
<p>14</p>		<p>(R)-(8-metil-3-(2-(trifluorometil)tiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(2,3,4-trifluorofenil)metanona</p>	<p>447,36</p>

15		(R)-(8-metil-3-(2-(trifluorometil)tiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(3,4,5-trifluorofenil)metanona	447,36
16		(R)-(3-cloro-4-fluorofenil)(8-metil-3-(2-(trifluorometil)tiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona	445,82
17		(R)-(4-cloro-3-fluorofenil)(8-metil-3-(2-(trifluorometil)tiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona	445,82
18		(R)-(4-clorofenil)(8-metil-3-(2-(trifluorometil)tiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona	427,83

y solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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

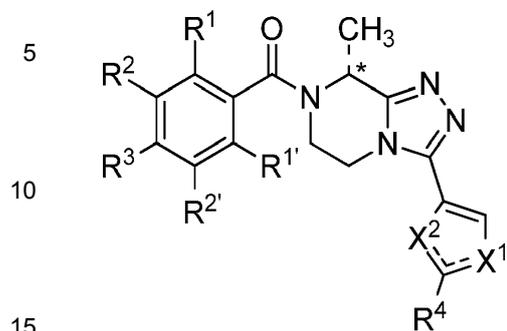
5

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.

10

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

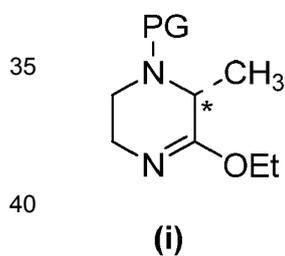


y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

- 20 **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 o trifluorometilo;
X¹ es S y **X²** es N o **X¹** es CH y **X²** es O;
 --- representa un enlace simple o doble dependiendo de **X¹** y **X²**;
 * --- representa el enantiómero (*R*) o el racemato del compuesto de Fórmula I;

caracterizado porque comprende las siguientes etapas:

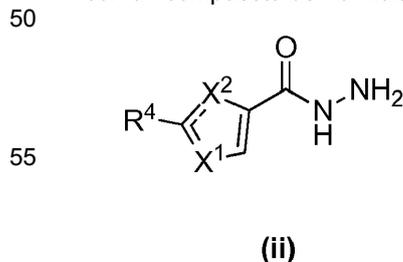
- 30 a) reaccionar un compuesto de Fórmula (i)



en donde:

- 45 **PG** representa un grupo protector adecuado tal como, por ejemplo, DMB, PMB, Boc, preferentemente **PG** es DMB;
 * --- representa el enantiómero (*R*) o el racemato;

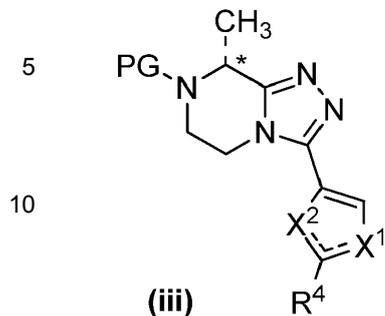
con un compuesto de Fórmula (ii)



en donde:

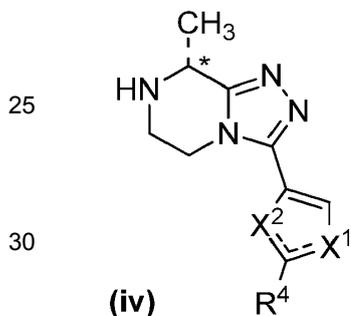
- 60 **R⁴** es como se definió anteriormente;
X¹ y **X²** son como se definieron anteriormente;
 --- representa un enlace simple o doble dependiendo de **X¹** y **X²**;
- 65

para obtener un compuesto de Fórmula (iii)



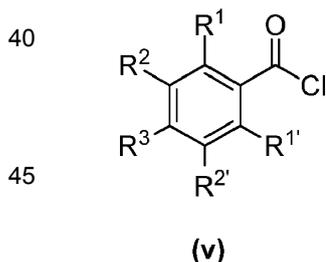
en donde **PG**, **R⁴**, **X¹** y **X²** son como se definieron anteriormente, * -- representa el enantiómero (*R*) o el racemato y --- representa un enlace simple o doble dependiendo de **X¹** y **X²**;

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



en donde **R⁴**, **X¹** y **X²** son como se definieron anteriormente, * -- representa el enantiómero (*R*) o el racemato y --- representa un enlace simple o doble dependiendo de **X¹** y **X²**;

c) someter a N-acilación el compuesto de Fórmula (iv) con un compuesto de Fórmula (v)



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

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

Los esquemas de reacción descritos en la sección de ejemplos son solo ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes de la invención de ninguna manera. De acuerdo con una modalidad, los compuestos de Fórmula I pueden prepararse usando la síntesis quiral de la invención detallada en los ejemplos a continuación.

La invención se refiere además al uso de los compuestos de la invención o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos 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 subfórmulas en particular las 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.

5 Usos

Por lo tanto, los compuestos de la invención son útiles como medicamentos, en particular en la prevención y/o el tratamiento 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 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 o 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 uterinos, 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 o 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 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 o 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 los 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 uterinos,

- 5 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 o 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.
- 10 Preferentemente, el paciente es un animal de sangre caliente, más preferentemente un ser humano.
- 15 Los compuestos de la invención son especialmente útiles en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades dependientes de las hormonas sexuales, que incluyen pero no se limitan a hiperplasia prostática benigna (HPB), hiperplasia prostática, carcinoma de próstata metastásico, cáncer testicular, cáncer de mama, cáncer de ovario, acné dependiente de andrógenos, calvicie de patrón masculino, endometriosis, pubertad anormal, fibromas uterinos, tumor fibroide uterino, cánceres dependientes de hormonas, hiperandrogenismo, hirsutismo, virilización, síndrome de ovario poliquístico (SOP), enfermedad disfórica premenstrual (PMDD), Síndrome de HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans), hipertecosis ovárica (HAIR-AN con hiperplasia de células de la teca con luteinización en el estroma ovárico), otras manifestaciones de altas concentraciones de andrógenos intraováricos (por ejemplo, paro por maduración folicular, atresia, anovulación, dismenorrea, hemorragia uterina disfuncional, infertilidad), tumor productor de andrógenos (tumor suprarrenal o de ovario virilizante), menorragia y adenomiosis que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o solvato farmacéuticamente aceptable de Fórmula I, a un paciente que lo necesita. Los compuestos de la invención son especialmente útiles en el tratamiento y/o la 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, leiomiocarcinoma 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 o suprarrenal virilizante), menorragia y adenomiosis.
- 20
- 25
- 30
- 35 En una modalidad específica, los compuestos de la invención son especialmente útiles en el tratamiento y/o la 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 o suprarrenal virilizante), menorragia y adenomiosis. En una modalidad específica, los compuestos de la invención son especialmente útiles en el tratamiento y/o la prevención de hiperplasia prostática benigna (BPH), endometriosis, fibrosis uterina, tumor fibroide uterino, leiomiocarcinoma 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 o suprarrenal virilizante), menorragia y adenomiosis.
- 40
- 45
- 50 En una modalidad específica, los compuestos de la invención son especialmente útiles en el tratamiento y/o la prevención de endometriosis, fibrosis uterina, tumor fibroide uterino, leiomiocarcinoma uterino, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), e hiperplasia prostática benigna (BPH).
- 55 En una modalidad específica, los compuestos de la invención son especialmente útiles en el tratamiento y/o la prevención de endometriosis.
- En una modalidad específica, los compuestos de la invención son especialmente útiles en el tratamiento y/o la prevención de fibrosis uterina.
- 60 En una modalidad específica, los compuestos de la invención son especialmente útiles en el tratamiento y/o la prevención del tumor fibroide uterino.
- En una modalidad específica, los compuestos de la invención son especialmente útiles en el tratamiento y/o la prevención del leiomiocarcinoma uterino.
- 65

- En una modalidad específica, los compuestos de la invención son especialmente útiles en el tratamiento y/o la prevención de síndrome de ovario poliquístico (PCOS).
- 5 En una modalidad específica, los compuestos de la invención son especialmente útiles en el tratamiento y/o la prevención de la hiperplasia prostática benigna (BPH).
- En una modalidad específica, los compuestos de la invención son especialmente útiles en el tratamiento y/o la prevención de los sofocos también conocidos como calores.
- 10 En una modalidad específica, los compuestos de la invención son especialmente útiles en el tratamiento y/o la prevención de afecciones perimenopáusicas (es decir, 'sofocos'), fertilización in vitro ("IVF"), anticonceptivos masculinos, anticonceptivos femeninos, castración de los delincuentes sexuales.
- 15 Los compuestos de la invención son útiles además en el tratamiento de trastornos ginecológicos e infertilidad. En particular, la divulgación se refiere a compuestos para uso en métodos para disminuir y/o suprimir el aumento de LH en la concepción asistida.
- 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.
- 20 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 o suprarrenal virilizante), menorragia y adenomiosis en un paciente.
- 25 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 o suprarrenal virilizante), menorragia y adenomiosis en un paciente.
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55 Preferentemente, el paciente es un animal de sangre caliente, más preferentemente un ser humano.
- La invención proporciona especialmente el uso de un compuesto de Fórmula I o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para tratar y/o prevenir enfermedades dependientes de hormonas sexuales que incluye pero sin limitarse a hiperplasia prostática benigna (BPH), hiperplasia prostática, carcinoma metastático prostático, 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
- 60
- 65

- de ovarios o suprarrenal virilizante), menorragia y adenomiosis que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente que lo necesita. La invención proporciona especialmente el uso de un compuesto de Fórmula I o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para tratar y/o prevenir enfermedades dependientes de hormonas sexuales. que incluye pero sin limitarse a hiperplasia prostática benigna (BPH), hiperplasia prostática, carcinoma metastásico prostático, cáncer testicular, cáncer de mama, cáncer de ovario, acné dependiente de andrógenos, calvicie de patrón masculino, endometriosis, pubertad anormal, fibrosis uterina, tumor fibroide uterino, uterine leiomyoma , cánceres dependientes de hormonas, hiperandrogenismo, hirsutismo, virilización, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), enfermedad disfórica premenstrual (PMDD), síndrome HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina and acanthosis 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 de ovarios o suprarrenal virilizante), menorragia y adenomiosis.
- 5
- 10
- 15 En una modalidad específica, los compuestos de Fórmula I o su solvato farmacéuticamente aceptable pueden usarse para la fabricación 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).
- 20 En una modalidad específica, los compuestos de Fórmula I o su solvato farmacéuticamente aceptable pueden usarse para la fabricación de un medicamento para tratar y/o prevenir la endometriosis.
- En una modalidad específica, los compuestos de Fórmula I o su solvato farmacéuticamente aceptable pueden usarse para la fabricación de un medicamento para tratar y/o prevenir la fibrosis uterina.
- 25 En una modalidad específica, los compuestos de Fórmula I o su solvato farmacéuticamente aceptable pueden usarse para la fabricación de un medicamento para tratar y/o prevenir el tumor fibroide uterino.
- En una modalidad específica, los compuestos de Fórmula I o su solvato farmacéuticamente aceptable pueden usarse para la fabricación de un medicamento para tratar y/o prevenir el leiomiomasarcoma uterino.
- 30 En una modalidad específica, los compuestos de Fórmula I o su solvato farmacéuticamente aceptable pueden usarse para la fabricación de un medicamento para tratar y/o prevenir el síndrome de ovario poliquístico (PCOS).
- 35 En una modalidad específica, los compuestos de Fórmula I o su solvato farmacéuticamente aceptable pueden usarse para la fabricación de un medicamento para tratar y/o prevenir la hiperplasia prostática benigna (BPH).
- En una modalidad específica, los compuestos de Fórmula I o su solvato farmacéuticamente aceptable pueden usarse para la fabricación de un medicamento para tratar y/o prevenir los sofocos conocidos además como calores.
- 40 La invención proporciona además el uso de un compuesto de Fórmula I o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo 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.
- 45 La invención proporciona además el uso de un compuesto de Fórmula I o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo 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 delincuentes sexuales masculinos.
- 50 La invención proporciona además el uso de un compuesto de Fórmula I o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para tratar y/o prevenir enfermedades dependientes de hormonas sexuales que incluye pero sin limitarse a hiperplasia prostática benigna (BPH), hiperplasia prostática, carcinoma metastásico prostático, 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 de ovarios o suprarrenal virilizante), menorragia y adenomiosis que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo I, a un paciente que lo necesita.
- 55
- 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 del mismo.
- 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 contienen, además de un compuesto de la presente invención, un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo 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 la 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.

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,

De acuerdo con una característica adicional de la presente invención, el compuesto de Fórmula I, un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo 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 del mismo 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.

Así, las composiciones farmacéuticas de la presente descripción y los compuestos de Fórmula I o solvatos farmacéuticamente aceptable de los mismos pueden emplearse en forma de monoterapia, pero dichos compuestos y composiciones también se pueden usar en forma de terapia múltiple en la que uno o más compuestos de Fórmula I o sus solvatos farmacéuticamente aceptables se coadministran en combinación con uno o más agentes terapéuticos.

En la modalidad anteriormente descrita las combinaciones de la presente invención, el compuesto de Fórmula I, un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo 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 de o de los otros agentes componentes.

La invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo 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 del mismo 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 del mismo, como ingrediente activo.

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 del mismo 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 del mismo.

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

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 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.

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. Dichas formas de administración adecuadas, que pueden ser sólidas, semisólidas o líquidas, dependiendo de la forma de administración, así como los métodos y portadores, diluyentes y excipientes para
10 usar en la preparación de los mismos, serán evidentes para el experto en la materia; se hace referencia a la última edición de Remington's Pharmaceutical Sciences.

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),
15 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 formulaciones farmacéuticas, tales como agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y 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 de o de los compuestos activos
20 contenidos en ellas.

Las preparaciones farmacéuticas de la invención están preferentemente en una forma de dosificación unitaria, y pueden envasarse adecuadamente, por ejemplo, en una caja, blíster, frasco, botella, bolsita, ampolla o en cualquier otro recipiente o contenedor adecuado de dosis simple o múltiples dosis (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.
30

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.
40

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.
50

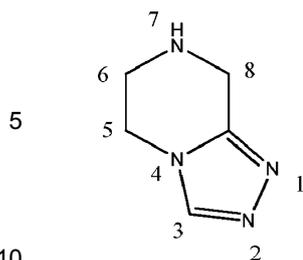
Definiciones

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.
55

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.

60 Los átomos del anillo de las (3-sustituido)-(8-metil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinas de la invención se enumeran en base al esquema a continuación.

65



Los enlaces de un carbono asimétrico en compuestos se representan generalmente utilizando una línea sólida (—), una cuña sólida (▴), o una cuña de puntos (⋯). El uso de una cuña sólida o de puntos para representar los enlaces de un átomo de carbono asimétrico tiene la intención de indicar que solo debe incluirse el estereoisómero mostrado.

15

Los compuestos de Fórmula I y subfórmulas de los mismos contienen un centro de carbono estereogénico en la posición 8 y, por lo tanto, pueden existir como enantiómeros (*R*) y (*S*). En una modalidad de la invención, los compuestos de Fórmula I no son enantiómeros (*S*) puros con relación a la posición C8.

20

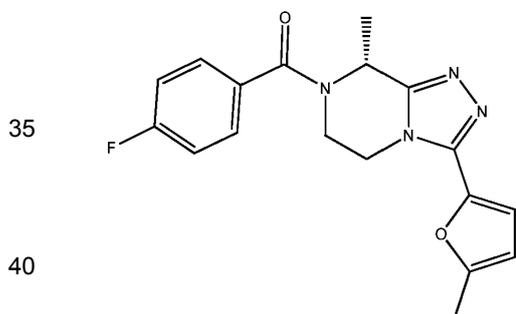
En los compuestos de la invención, una cuña de puntos (⋯) que porta un sustituyente en la posición C8 se usa para representar el enantiómero (*R*), y de esta forma se excluyen las mezclas racémicas de los mismos.

En los compuestos de la invención, una línea de puntos con una estrella junto a la posición C8 (*- -) se usa para representar una cuña de puntos (⋯) para representar el enantiómero (*R*) o una línea sólida (—) para representar la mezcla racémica del enantiómero (*R*) y enantiómero (*S*), que se denomina "racemato".

25

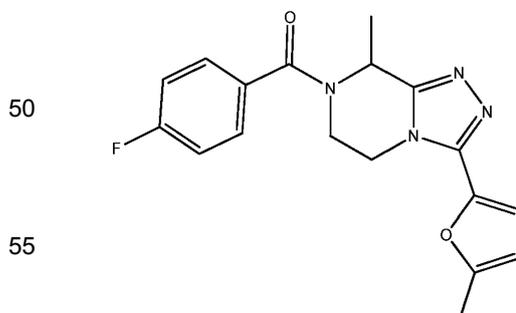
Por ejemplo, (*R*)-(4-fluorofenil)(8-metil-3-(5-metilfuran-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7(8H)-il)metanona (compuesto n°1) se representa como:

30



La mezcla racémica de este compuesto, (*R*)-(4-fluorofenil)(8-metil-3-(5-metilfuran-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7(8H)-il)metanona se representa como:

45



60 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.

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

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

10 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.

25 Los términos "prevenir", "que 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.

30 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.

35 El término "administración", o una variante del mismo (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 quien/el cual la afección, síntoma o enfermedad se debe tratar o prevenir.

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

45 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.

50 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 o 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).

60 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.

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

5

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.

10

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.

15

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.

20

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

25

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.

30

La determinación de la pureza quiral se realizó mediante HPLC quiral que se llevó a cabo en un Agilent 1100 (bomba binaria y un detector ultravioleta de longitud de onda múltiple) con capacidad de inyección manual o automática (Automuestreador 1100). La columna usada es CHIRALPAK IA 5 µm, 4,6 x 250 mm 4,6 x 250 mm en modo isocrático. La elección del eluyente se basó en los detalles de cada separación. Otros detalles adicionales sobre los métodos de HPLC quiral usados se proporcionan a continuación.

35

Método A: columna CHIRALPAK IA 5 µm, 4,6 x 250 mm, eluyente: EtOAc más 0,1 % de DEA, velocidad de flujo: 1,0 mL por minuto; detección UV a 254 o 280 nm; columna a RT, el eluyente se usó como solvente de muestra.

40

Método B: columna CHIRALPAK IA 5µm 4,6 x 250mm, eluyente: hexano/etanol (80:20 v/v) más 0,1 % de DEA, velocidad de flujo: 1,0 mL por minuto; detección UV a 254 o 280 nm, columna a RT, eluyente se usó como solvente de muestra.

45

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 usada 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.

50

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.

55

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.

60

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 (singulete), d (doblete), t (triplete), q (cuadruplete), m (multiplete), br (extenso).

65

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:

- 5
Boc: *tert*-butoxicarbonilo,
Cpd: compuesto,
DCM: Diclorometano,
DEA: dietilamina,
10 DMB: 2,4-dimetoxibencilo,
DMB-CHO: 2,4-dimetoxibenzaldehído,
ee: Exceso enantiomérico,
eq.: Equivalente(s),
EtOAc: Etilacetato,
15 EtOH: Etanol,
g: Gramo(s),
h: Hora(s),
L: Litro(s),
MeOH: Metanol,
20 μ L: Microlitro(s),
mg: Miligramo(s),
mL: Mililitro(s),
mmol: Milimol(es),
min: Minuto(s),
25 P: Pureza UV a 254 nm o 215 nm determinada por HPLC-MS,
PMB: 4-metoxibencilo,
RT: Temperatura ambiente,
*t*Bu: *tert*-Butil,
TBME: *tert*-Butil Metil Éter,
30 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).

35 I. Síntesis racémica

1.1. Esquema general de síntesis para la síntesis racémica

40 Los compuestos de la invención se pueden sintetizar usando la metodología descrita en el Esquema 1, que representa la síntesis de productos racémicos. Los productos racémicos pueden someterse después a HPLC quiral para la separación quiral.

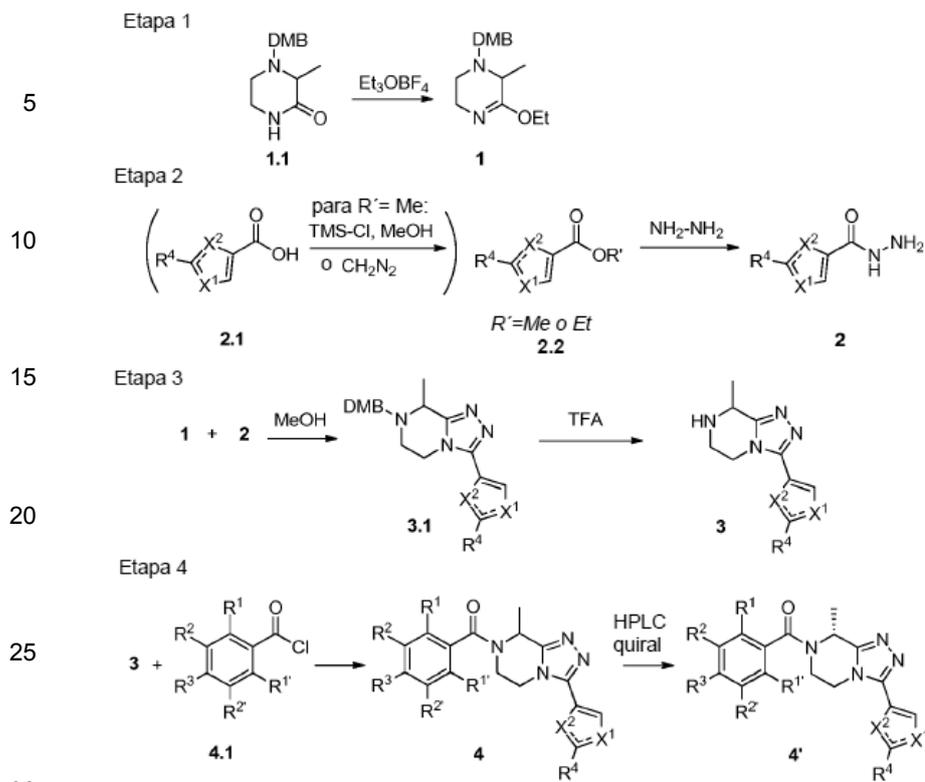
45

50

55

60

65



Esquema 1: Esquema general de síntesis racémica para la preparación del compuesto de la invención

El esquema sintético general comprende las siguientes etapas:

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

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

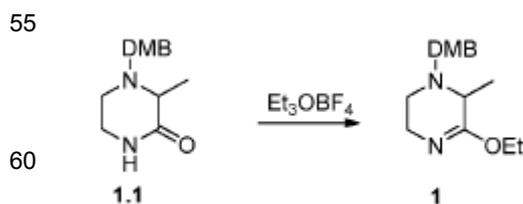
Etapa 3: La ciclodehidratación entre la acil hidrazida 2 y el iminoéter 1 proporcionó la triazolopiperazina protegida 3.1. Posteriormente, 3.1 se sometió a desprotección acidolítica para obtener 3.

Etapa 4: El compuesto intermedio de triazolopiperazina así obtenido 3 se aciló por reacción con el cloruro de ácido apropiado 4.1 para obtener la estructura objetivo racémica representada por la Fórmula general 4. El compuesto quiral 4' se obtuvo posteriormente mediante purificación usando HPLC quiral preparativa.

1.2. Etapa 1: Protección y conversión al iminoéter 1

50 Método A: La conversión de la cetopiperazina protegida por DMB 1.1 a iminoéter 1

El Método A es el procedimiento usado para la síntesis del iminoéter intermedio 1 con un grupo protector de DMB y se detalla a continuación:



Esquema 2: Conversión al iminoéter 1.

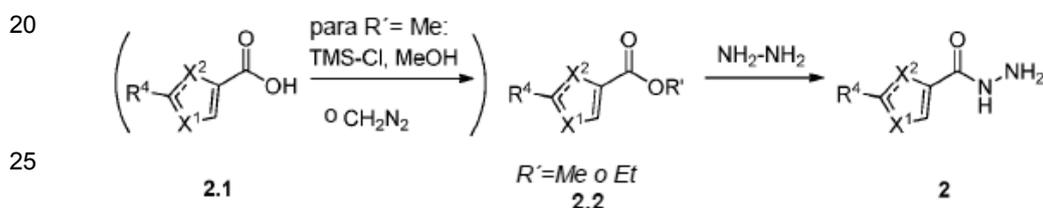
65 Síntesis de 1-(2,4-dimetoxibencil)-5-etoxi-6-metil-1,2,3, 6-tetrahidropirazina 1

Carbonato de sodio secado al horno (115 °C) (18,6 g, 98 mmol, 2,25 eq.) se colocó en un matraz de fondo redondo de 500 ml. El matraz de fondo redondo se rellenó con Ar y luego se tapó con un tabique de goma. Una solución de 4-(2,4-dimetoxibencil)-3-metilpiperazin-2-ona **1.1** (20,6 g, 78 mmol, 1 eq.) en DCM anhidro (250 mL) se añadió, seguido de tetrafluoroborato de trietiloxonio (18,6 g, 98 mmol, 1,25 eq.) en una porción. Después de eso, la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 h, después de lo cual la mezcla de reacción se diluyó con agua (250 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 150 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El compuesto crudo se purificó luego en gel de sílice (EtOAc) para proporcionar el producto deseado **1** como un aceite naranja. Rendimiento: 13,2 g, 58 %. LCMS: P = 93 %, tiempo de retención = 1,8 min, (M+H+H₂O)⁺: 311; ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,23 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,86 (d, J_{AB} = 14,0 Hz, 1H), 3,46 (d, J_{AB} = 14,0 Hz, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,10 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,24 (t, J = 6,0 Hz, 3H).

I.3. Etapa 2: Formación de acil hidrazida 2

15 Método B: acil hidrazida 2

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



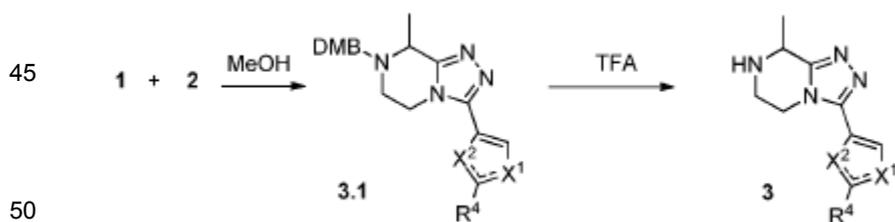
Esquema 3: Formación de acilhidrazida 2.

30 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 dejar que la mezcla de reacción llegara 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 recristaliza y/o precipita o purifica en una almohadilla de sílice para proporcionar **2**.

I.4. Etapa 3: Ciclodeshidratación que conduce a la triazolopiperazina 3

40 Método C: Ciclodeshidratación y acidólisis

El Método C es el procedimiento usado para la síntesis de la triazolopiperazina **3** y se detalla a continuación:



Esquema 4: Ciclodeshidratación que conduce a la triazolopiperazina 3.

55 **Etapa 1:** En un matraz de fondo redondo equipado con un condensador, imino-éter **1** (1 eq.) se disuelve en MeOH anhidro, al que se adiciona **2** (1 eq.) en una porción. La solución resultante se agita a reflujo durante la noche. Después, la mezcla de reacción se lleva a RT y los compuestos volátiles se eliminan a presión reducida. El compuesto crudo se purifica después con el uso de cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado **3.1**.

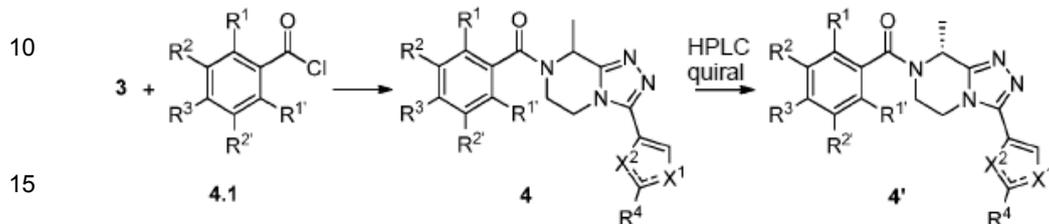
60 **Etapa 2:** En un matraz de fondo redondo que contiene DCM se añade **3.1** (1 eq.). Después, se añade TFA (5 a 75 eq.) a la mezcla de reacción a RT. Después de 30 min de agitación, la mezcla se concentra. Después, se añade DCM al residuo así obtenido y se lava con NaHCO₃ saturada. La capa acuosa se extrae dos veces con DCM, las capas orgánicas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida para obtener el producto crudo **3**. El producto crudo **3** puede usarse directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

65

I.5. Etapa 4: Acilación que conduce a los productos finales

Método D: Acilación y purificación por HPLC quiral

5 El Método D es el procedimiento usado para la síntesis del producto racémico **4** y su purificación para obtener los compuestos del enantiómero (*R*) **4'** de Fórmula general I. El Método D se detalla a continuación:



Esquema 5: Acilación y purificación HPLC quiral

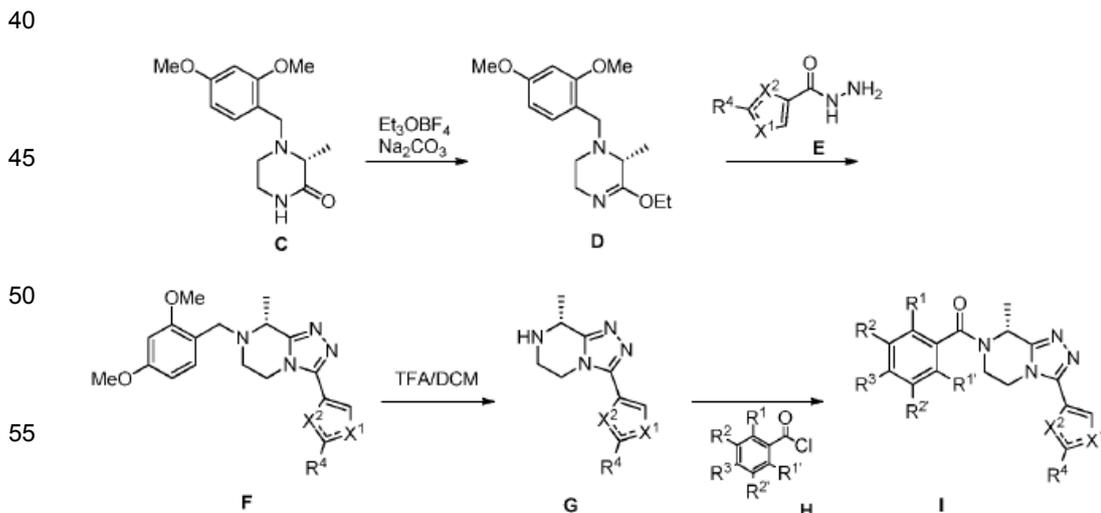
20 A una solución del producto crudo **3** (1 eq.) en DCM anhidro se adicionan a RT, **4.1** (1,17 a 1,3 eq.), seguido de N-metilmorfolina (1 eq. a 3,5 eq.) por goteo durante 15 seg. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 a 30 minutos y la suspensión lechosa se vierte en una solución de HCl 1 M o se diluye directamente con DCM. La fase acuosa se extrae con DCM. Las fases orgánicas se combinan, se lavan opcionalmente con NaOH 1 M, agua y salmuera, se secan sobre $MgSO_4$ y se evaporan hasta secarse. El residuo se solubiliza en DCM y se adiciona lentamente Et_2O para inducir la precipitación. El sólido se retiró por filtración, se lavó con Et_2O y se secó al vacío para proporcionar **4**. Alternativamente, el residuo se purifica previamente en gel de sílice antes de la precipitación o se purifica solo en gel de sílice.

30 El Compuesto **4** puede purificarse por HPLC preparativa quiral de acuerdo con el método mencionado anteriormente para producir el producto quiral correspondiente (*R*)-**4'**. Los Compuestos **4** y **4'** son los compuestos de Fórmula I de la invención.

II. Síntesis quiral

35 II.1. Esquema general de síntesis para la síntesis quiral

Los compuestos quirales de la invención se pueden sintetizar usando el proceso quiral de la invención descrito en el Esquema 6.



Esquema 6: Esquema de síntesis general para la preparación de compuestos quirales de la invención

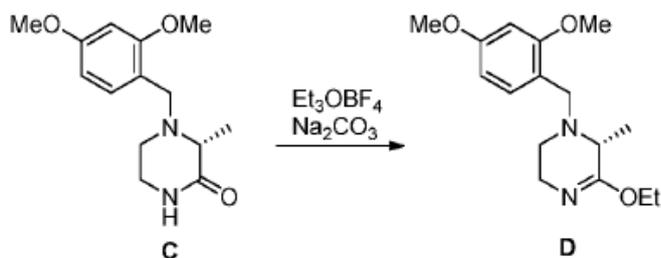
La cetopiperazina quiral protegida por DMB **C** se convirtió a iminoéter **D** con el uso del reactivo de Meerwein (Et_3OBF_4). La reacción de condensación entre la acil hidrazida **E** y el iminoéter **D** se realizó bajo condiciones de calentamiento en metanol para proporcionar piperazina protegida con DMB **F** que posteriormente se desprotegió con TFA para producir el

compuesto de Fórmula **G**. La acilación con el cloruro de ácido apropiado **H** proporcionó el enantiomero (R) final típicamente en > 90 % exceso enantiomérico (HPLC quiral).

II.2. Etapa 1: Conversión al iminoéter D

Método E: Conversión al iminoéter

El Método General E es el procedimiento usado para la síntesis del intermedio **D**.



Esquema 7: Conversión de iminoéter D.

Síntesis de (R)-1-(2,4-dimetoxibencil)-5-etoxi-6-metil-1,2,3,6-tetrahidropirazina D.

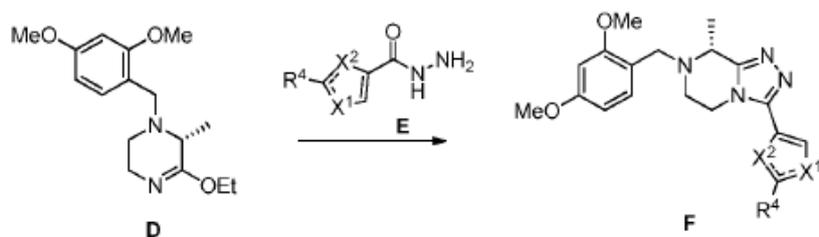
Carbonato de sodio secado al horno (115 °C) (2,48 g, 23,40 mmol, 2,25 eq.) se colocó en un matraz de fondo redondo. El matraz de fondo redondo se rellenó con Ar y luego se tapó con un tabique de goma. Una solución de (R)-4-(2,4-dimetoxibencil)-3-metilpiperazin-2-ona **C** (2,75 g, 10,40 mmol, 1 eq.) en DCM anhidro (35 mL) se adicionó, seguido de trietiloxiotetrafluoroborato recién preparado (2,48 g, 13,05 mmol, 1,25 eq.) en una porción. Posteriormente, la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a RT durante 45 min a 1 hora, después de lo cual la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 200 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 3,1 g de aceite amarillo. El compuesto crudo se purificó luego sobre gel de sílice (EtOAc/MeOH: 99/1) para dar el producto **D** deseado como un aceite amarillo pálido. Rendimiento: 1,44 g, 48 %. LCMS: P = 95 %, tiempo de retención = 1,8 min, (M+H₂O+H)⁺: 311; HPLC quiral tiempo de retención = 12,3 min, ee > 97 %. ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,23 (d, J = 8,8, 1H), 6,48 (d, J = 8,8, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,92 (s, 6H), 3,86 (d, J_{AB} = 14,0, 1H), 3,46 (d, J_{AB} = 14,0, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,10 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 1,35 (d, J = 6,8, 3H), 1,24 (t, J = 6,0, 3H).

La mezcla de reacción puede tratarse alternativamente con salmuera. Después de agitar durante aproximadamente 20 minutos, se añadieron agua y DCM adicionales, lo que llevó a la separación de fases. Las capas orgánicas se secaron luego sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El compuesto crudo se purificó después usando cromatografía flash en gel de sílice.

II.3. Etapa 2: Ciclodeshidratación que conduce a F

Método F: Ciclodeshidratación

Método General F es el procedimiento general usado para la síntesis de productos intermedios de triazolopiperazina quiral **F**.



Esquema 8: Formación de acilhidrazida **F**.

En un matraz de fondo redondo equipado con un condensador, imino-éter **D** (1 eq.) se disolvió en MeOH anhidro, al que se adicionó **E** (1 eq.) en una porción. La solución resultante se agitó a una temperatura en el intervalo entre 55 °C y 70 °C durante un período de tiempo que varía de 6 horas a 34 horas. El completamiento de la reacción se controló mediante

análisis de HPLC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El compuesto crudo se purificó luego por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el producto deseado **F**.

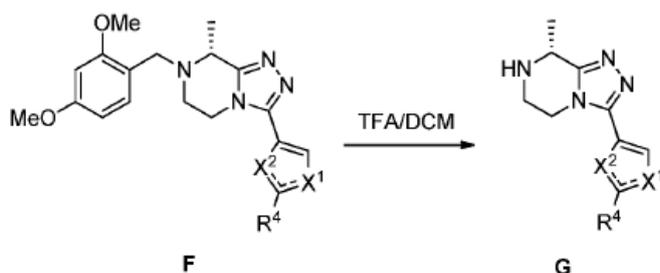
En una modalidad de la invención, el compuesto crudo precipita durante el enfriamiento de la mezcla de reacción. En este caso, el precipitado se agita a temperatura ambiente en MeOH durante aproximadamente 5 horas antes de filtrar, se lava con MeOH y se seca en horno.

II.4. Etapa 3: Desprotección que conduce a la triazolopiperazina **G**

10

15

20



Esquema 9: Desprotección

Método G: Desprotección DMB- TFA/DCM

25

30

La desprotección se puede realizar usando TFA. En este caso, **F** se disolvió en DCM. TFA (7.6 eq.) se añadió a la solución DCM de **F** a RT. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2h-2h30. El completamiento de la desprotección se controló mediante HPLC. Se adicionó agua, la mezcla se agitó durante 30 minutos y se filtró. La torta del filtro se lavó con agua y DCM. Las capas de filtrado se separaron. El pH de la capa acuosa se ajustó a 12-13 mediante la adición de NaOH 4M. Luego se añadió cloruro de sodio y la solución acuosa se extrajo con DCM. El extracto de DCM que comprende **G** se concentró y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

II.5. Etapa 4: Acilación que conduce a los productos finales

35

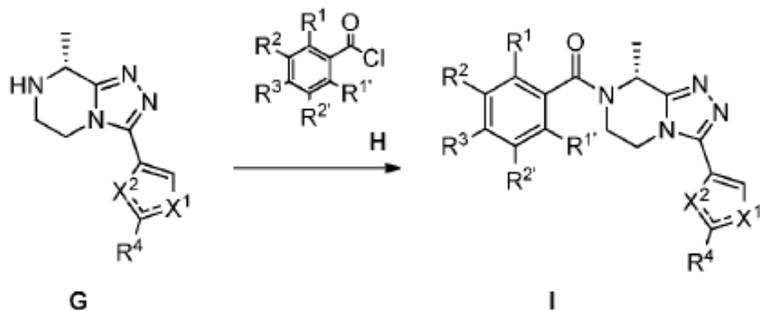
Método H: Acilación NMM/DCM

El Método General H es el procedimiento general usado para la síntesis del enantiómero (**R**) de Fórmula I de la invención.

40

45

50



Esquema 10: Acilación.

A una solución de **G** crudo (1 eq.) en DCM anhidro se añadieron a 0 °C **H** (1.3 eq.), seguido por N-metilmorfolina (2.2 eq.) por goteo durante 15 sec. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y la suspensión lechosa se vertió en HCl 1M. La fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con NaOH 1 M, salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron hasta secarse. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el producto (**R**)-**I** deseado.

La medición del %ee confirmó que no ocurre racemización detectable durante las etapas de desprotección acidolítica y N-acilación.

Método I: Acilación - condiciones bifásicas

Alternativamente, la reacción se puede realizar bajo condiciones bifásicas.

En este caso, se añadió solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio a la suspensión de DCM de **G** (1 eq.) a RT. **H** (1 eq.) se añadió y la mezcla se agitó durante un período de tiempo en el intervalo de aproximadamente 20 minutos y toda la noche a RT. El completamiento de la reacción se controló 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.

La medición del %ee confirmó que no ocurre racemización detectable durante las etapas de desprotección acidolítica y N-acilación.

III. Caracterización química

Compuesto 1: HPLC-MS: $t_R = 3,2$ min, $(M+H)^+ = 341$; HPLC quiral (Método B): %ee = 99,2; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,5 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 6,9 (m, 1H), 6,2 (m, 1H), 5,6 (m, 1H), 4,7 (m, 1H), 4,4 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 1,7 (d, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): δ -96,4.

Compuesto 2: HPLC-MS: $t_R = 4,4$ min, $(M+H)^+ = 358$; HPLC quiral (Método A): %ee = 97,1; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,0 (s, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,1 (m, 2H), 5,7 (m, 1H), 4,9 (dd, 1H), 4,5 (m, 1H), 4,2 (td, 1H), 3,5 (td, 1H), 2,8 (s, 3H), 1,7 (d, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): δ -98,0.

Compuesto 3: HPLC-MS: $t_R = 4,0$ min, $(M+H)^+ = 412$; HPLC quiral (Método B): %ee = 97,2; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,4 (s, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 5,8 (m, 1H), 4,9 (dd, 1H), 4,6 (m, 1H), 4,3 (td, 1H), 3,5 (td, 1H), 1,7 (d, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): δ -58,3, 98,2.

Compuesto 4: HPLC-MS: $t_R = 3,4$ min, $(M+H)^+ = 359$; HPLC quiral (Método B): %ee = 97,2; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,0 (m, 1H), 6,2 (m, 1H), 5,1 (m, 1H), 4,4 (m, 1H), 4,1 (m, 1H), 3,8-3,4 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 1,7 (m, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): δ -54,2, -56,3, -67,1, -71,1.

Compuesto 5: HPLC-MS: $t_R = 3,9$ min, $(M+H)^+ = 359$; HPLC quiral (Método B): %ee = 97,1; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,4 (m, 3H), 7,0 (d, 1H), 6,2 (d, 1H), 5,6 (m, 1H), 4,6 (m, 1H), 4,4 (dd, 1H), 4,2 (td, 1H), 3,5 (td, 1H), 2,4 (s, 3H), 1,7 (d, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): δ -71,7, -74,3.

Compuesto 6: HPLC-MS: $t_R = 4,1$ min, $(M+H)^+ = 377$; HPLC quiral (Método B): %ee = 98,1; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,1 (m, 2H), 7,0 (d, 1H), 6,2 (d, 1H), 6,1 (m, 1H), 5,1-5,0 (m, 1H), 4,5 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 3,8-3,7 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 1,7 (m, 3H).

Compuesto 7: HPLC-MS: $t_R = 4,2$ min, $(M+H)^+ = 377$; HPLC quiral (Método B): %ee = 98,7; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,1 (m, 2H), 7,0 (d, 1H), 6,2 (d, 1H), 5,6 (m, 1H), 4,6 (m, 1H), 4,5 (dd, 1H), 4,2 (td, 1H), 3,5 (td, 1H), 2,4 (s, 3H), 1,7 (d, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): δ -75,7.

Compuesto 8: HPLC-MS: $t_R = 4,2$ min, $(M+H)^+ = 375$; HPLC quiral (Método B): %ee = 98,1; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,6 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,0 (d, 1H), 6,2 (d, 1H), 5,6 (m, 1H), 4,6 (m, 1H), 4,5 (dd, 1H), 4,2 (td, 1H), 3,5 (td, 1H), 2,4 (s, 3H), 1,7 (d, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): δ -96,1.

Compuesto 9: HPLC-MS: $t_R = 4,2$ min, $(M+H)^+ = 375$; HPLC quiral (Método B): %ee = 98,1; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,5 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,0 (d, 1H), 6,2 (d, 1H), 5,6 (m, 1H), 4,6 (m, 1H), 4,4 (dd, 1H), 4,2 (td, 1H), 3,5 (td, 1H), 2,4 (s, 3H), 1,7 (d, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): δ -94,2.

Compuesto 10: HPLC-MS: $t_R = 4,1$ min, $(M+H)^+ = 357$; HPLC quiral (Método B): %ee = 98,3; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,4 (m, 4H), 7,0 (d, 1H), 6,2 (d, 1H), 5,6 (m, 1H), 4,6 (m, 1H), 4,4 (dd, 1H), 4,2 (td, 1H), 3,4 (td, 1H), 2,4 (s, 3H), 1,7 (d, 3H).

Compuesto 11: HPLC-MS: $t_R = 4,4$ min, $(M+H)^+ = 391$; HPLC quiral (Método B): %ee = 97,7; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,6 (m, 2H), 7,2 (m, 1H), 7,0 (d, 1H), 6,2 (d, 1H), 5,6 (m, 1H), 4,6 (m, 1H), 4,5 (dd, 1H), 4,2 (td, 1H), 3,5 (td, 1H), 2,4 (s, 3H), 1,7 (d, 3H).

Compuesto 12: HPLC-MS: $t_R = 4,9$ min, $(M+H)^+ = 466$; HPLC quiral (Método B): %ee = 96,7; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,4 (s, 1H), 7,1 (m, 1H), 6,1 (m, 1H), 5,2-5,1 (m, 1H), 4,9 (dd, 1H), 4,2 (m, 1H), 3,9-3,5 (m, 1H), 1,8 (m, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): δ -58,3, -71,1.

Compuesto 13: HPLC-MS: $t_R = 4,6$ min, $(M+H)^+ = 430$; HPLC quiral (Método B): %ee = 96,3; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,4 (s, 1H), 7,3 (m, 3H), 5,7 (m, 1H), 4,9 (dd, 1H), 4,5 (m, 1H), 4,3 (td, 1H), 3,6 (td, 1H), 1,8 (d, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): δ -58,3, -71,8, -73,6.

Compuesto 14: HPLC-MS: $t_R = 4,8$ min, $(M+H)^+ = 448$; HPLC quirál (Método B): %ee = 95,2; 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 8,5 (s, 1H), 7,1 (m, 3H), 6,2 (m, 1H), 5,2-5,1 (m, 1H), 4,9 (dd, 1H), 4,2 (m, 1H), 3,9-3,4 (m, 1H), 1,8 (m, 3H); ^{19}F -NMR ($CDCl_3$): δ -58,3, -77,4.

5 Compuesto 15: HPLC-MS: $t_R = 4,86$ min, $(M+H)^+ = 448$; HPLC quirál (Método B): %ee = 95,4; 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 8,5 (s, 1H), 7,2 (m, 3H), 6,2 (m, 1H), 5,2-5,1 (m, 1H), 4,9 (dd, 1H), 4,2 (m, 1H), 3,9-3,5 (m, 1H), 1,8 (m, 3H); ^{19}F -NMR ($CDCl_3$): δ -58,3, -77,1.

10 Compuesto 16: HPLC-MS: $t_R = 4,8$ min, $(M+H)^+ = 446$; HPLC quirál (Método B): %ee = 95,8; 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 8,4 (s, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 5,7 (m, 1H), 4,9 (dd, 1H), 4,6 (m, 1H), 4,3 (td, 1H), 3,6 (td, 1H), 1,8 (d, 3H); ^{19}F -NMR ($CDCl_3$): δ -58,3, -96,0.

15 Compuesto 17: HPLC-MS: $t_R = 4,9$ min, $(M+H)^+ = 446$; HPLC quirál (Método B): %ee = 95,4; 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 8,5 (s, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 5,7 (m, 1H), 4,9 (dd, 1H), 4,5 (m, 1H), 4,3 (td, 1H), 3,6 (td, 1H), 1,8 (d, 3H); ^{19}F -NMR ($CDCl_3$): δ -58,3, -94,2.

Compuesto 18: HPLC-MS: $t_R = 4,8$ min, $(M+H)^+ = 428$; HPLC quirál (Método B): %ee = 96,4; 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 8,4 (s, 1H), 7,4 (m, 4H), 5,7 (m, 1H), 4,8 (dd, 1H), 4,5 (m, 1H), 4,2 (td, 1H), 3,5 (td, 1H), 1,7 (d, 3H); ^{19}F -NMR ($CDCl_3$): δ -58,3.

20 Ejemplos biológicos

Ensayo funcional

Ensayo de Aequorina con el receptor de NK-3 humano

25

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 Aequorina. 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 apoaequorina. En presencia del cofactor coelenterazina, la apoaequorina emite una luminiscencia medible que es proporcional a la cantidad de calcio libre intracelular (citoplásmico).

30

Pruebas de antagonistas

35

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.

40

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

45

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.

50

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

55

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 5nM 3H -SB222200 (ARC) en un tampón HEPES 25mM/ NaCl 0,1M/CaCl₂ 1mM/MgCl₂ 5mM/ BSA 0,5 %/ Saponina 10µg/ml a pH 7,4 y varias 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 competencia para los compuestos de la invención y la concentración que desplazó el 50 % del radioligando unido (IC_{50}) se determinó mediante análisis de regresión lineal y luego los valores de la constante de inhibición aparente (K_i) se calcularon por la siguiente ecuación: $K_i = IC_{50}/(1+[L]/K_d)$ donde [L] es la concentración del radioligando libre y K_d es su constante de disociación en el receptor, derivado de experimentos de unión de saturación (Cheng and Prusoff, 1973) (ver resultados en la Tabla 2 a continuación).

65

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.

5 Tabla 2

Comp. núm.	Ensayo funcional: Ensayo de Aequorina con el receptor de NK-3 humano hNK-3 - AEQ (IC_{50} antagonista, nM)	Ensayo de unión competitiva con receptor NK-3 humano hNK-3 (K_i , nM)
1	60	48
2	160	100
3	20	22
4	72	52
5	52	42
6	99	74
7	57	33
8	62	44
9	53	38
10	74	36
11	36	27
12	33	29
13	26	20
14	59	40
15	24	13
16	23	14
17	37	22
18	31	21

40 Ensayo de selectividad

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

45 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 Cat#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 μl de suspensión de membrana (aproximadamente 5 μg de proteína/pocillo en una placa de 96 pocillos), 50 μl de compuesto o ligando de referencia (Sustancia P) a concentraciones crecientes (diluidas en tampón de ensayo) y 2nM ^3H sustancia P. La placa se incubó 60 min a 25 °C en un baño de agua y luego se filtró sobre filtros GF/C (Perkin Elmer, 6005174, previamente empapados en PEI al 0,5 % durante 2 h 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 competencia para los compuestos de la invención y se determinaron las concentraciones de compuestos que desplazaron 50 % del radioligando unido (IC_{50}) y luego se calcularon los valores de la constante de inhibición aparente K_i mediante la siguiente ecuación: $\text{K}_i = \text{IC}_{50}/(1+[\text{L}]/\text{K}_D)$ donde $[\text{L}]$ es la concentración de radioligando libre y K_D es su constante de disociación en el receptor, derivada de experimentos de unión de saturación (Cheng and Prusoff, 1973).

60 NK-2 Humano

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 Cat#NEX252). Los ensayos de unión se realizaron en 25 mM

HEPES / 1 mM CaCl₂ / 5 mM MgCl₂ / 0,5 % BSA / 10µg/ml saponina, a pH 7,4. Los ensayos de unión consistieron en 25 µl de suspensión de membrana (aproximadamente 3,75 µg de proteína/pocillo en una placa de 96 pocillos), 50 µl del compuesto o ligando de referencia a concentraciones crecientes (diluidas en tampón de ensayo) y [¹²⁵I]-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 competencia para los compuestos de la invención y se determinaron las concentraciones de compuestos que desplazaron 50 % del radioligando unido (IC₅₀) y después los valores de la constante de inhibición aparente K_i se calcularon 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, derivada de experimentos de unión de saturación (Cheng and Prusoff, 1973).

Los compuestos de la invención, que se probaron en los ensayos descritos anteriormente con NK-1 y NK-2, demostraron una baja afinidad con los receptores NK-1 humanos y NK-2 humanos: más de 100 veces de cambio de K_i en comparación con el receptor NK-3 humano (Tabla 3). Así, se demostró que los compuestos de acuerdo con la invención son selectivos sobre los receptores NK-1 y NK-2.

Tabla 3

Comp. núm.	hNK-3 (K _i , nM)	hNK-1 (K _i , nM)	hNK-2 (K _i , nM)
1	48	>30000	52000
2	100	>30000	>30000
3	22	>30000	6600
4	52	>30000	30000
5	42	>30000	31000
6	74	>30000	>30000
7	33	27000	21000
8	44	18000	9100
9	38	13000	14000
10	36	25000	23000
11	27	6900	4200
12	29	19000	4700
13	20	21000	7000
14	40	28000	15000
15	13	24000	3500
16	14	9400	1500
17	22	12000	5200
18	21	15000	5900

Ensayo de inhibición de hERG

El gen relacionado con eter-a-go-go humano (hERG) codifica el canal de potasio regulado por voltaje con rectificación interna (I_{Kr}) que está involucrado en la repolarización cardíaca. Se ha demostrado que la inhibición de la corriente de I_{Kr} alarga el potencial de acción cardíaco, un fenómeno asociado con un mayor riesgo de arritmia. La inhibición de la corriente I_{Kr} representa la gran mayoría de los casos conocidos de prolongación de QT inducida por fármacos. Un número de fármacos se han retirado de los ensayos clínicos en etapa tardía debido a estos efectos cardiotoxicos, por lo tanto es importante identificar los inhibidores al inicio 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 (0,3µM; 3µM; 10µM; 30µM) reflejan un intervalo que se cree supera las concentraciones a las dosis de eficacia esperadas en modelos preclínicos.

5 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 volvió a polarizar a -80 mV durante 1 segundo.

10 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.

15 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 (IC₅₀). Todos los compuestos para los cuales el valor de IC₅₀ está por encima de 10 µM no se consideran inhibidores potentes del canal de hERG, mientras que los compuestos con valores de IC₅₀ por debajo de 1 µM se consideran inhibidores potentes del canal de hERG.

20 Cuando se probaron en el ensayo de inhibición de hERG, se determinó que los compuestos de la invención tienen valores de IC₅₀ como se muestra en la Tabla 4.

Determinación de unión a proteínas plasmáticas

25 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. En consecuencia, la extensión de la unión a proteínas plasmáticas (PPB) de un compuesto influye en su acción, así como en su distribución y eliminación.

30 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 µM 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 con 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.

40 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

Comp. núm.	Exposición (%rPPB)	Cardioprotección (hERG IC ₅₀ , µM)
1	28	31
2	17	NA
3	50	70
4	30	NA
5	27	NA
6	37	NA
7	26	NA
8	47	NA
9	68	NA
10	56	NA

5	11	76	NA
	12	67	NA
	13	51	NA
	14	69	NA
10	15	60	NA
	16	82	NA
	17	84	NA
15	18	78	NA

NA: no disponible

Ensayo in vivo para evaluar la actividad del compuesto en ratas (dosificación 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.

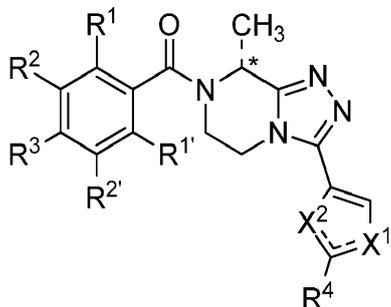
Los compuestos de la invención se formularon en metilcelulosa al 0,5 %.

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 n° 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:



o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, 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;

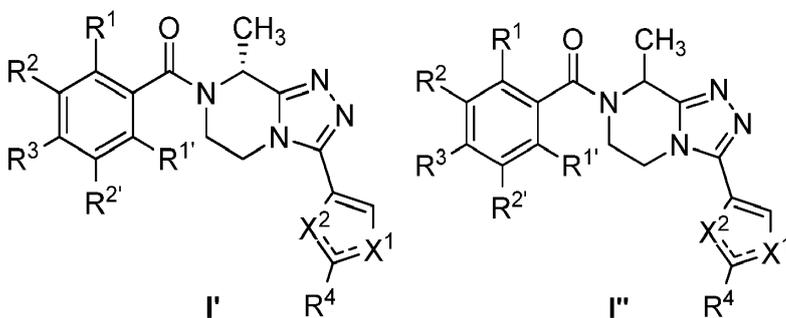
R⁴ es metilo o trifluorometilo;

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

— — — representa un enlace simple o doble dependiendo de X¹ y X²;

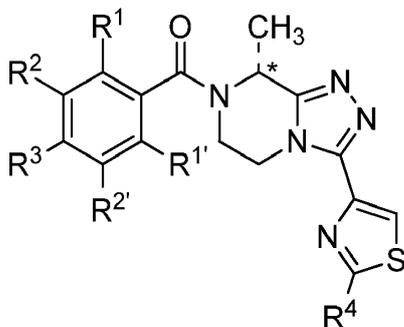
* — — — representa el enantiómero (R) o el racemato del compuesto de Fórmula I.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene Fórmula I' o I'':



o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹, R^{1'}, R², R^{2'}, R³, R⁴, X¹ y X² son como se definen en la Fórmula I y — — — representa un enlace simple o doble dependiendo de X¹ y X².

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



o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, 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;

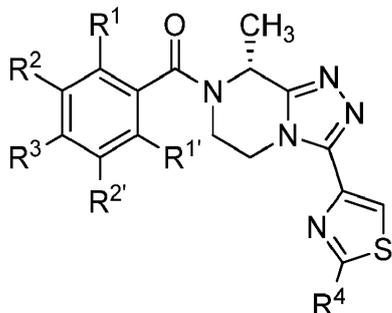
R⁴ es metilo o trifluorometilo;

* --- representa el enantiómero (*R*) o el racemato del compuesto de Fórmula Ia.

5

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

10



15

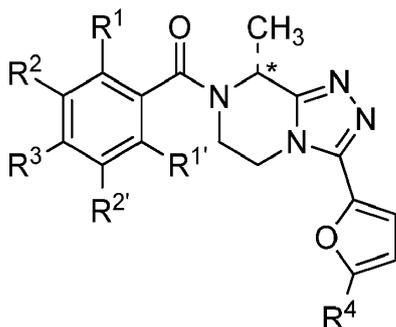
20

o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹, R^{1'}, R², R^{2'}, R³ y R⁴ son como se definen en la reivindicación 3.

25

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que tiene la Fórmula Ib':

30



35

40

o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, 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 o trifluorometilo;

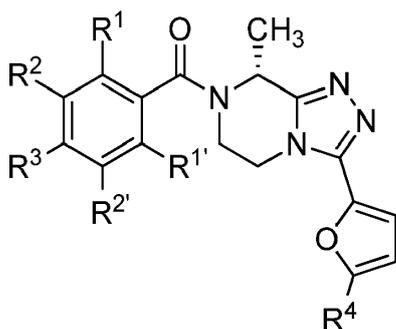
* --- representa el enantiómero (*R*) o el racemato del compuesto de Fórmula Ib'.

45

50

6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 5, que tiene la Fórmula Ib':

55

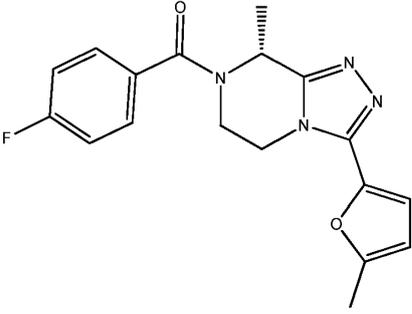
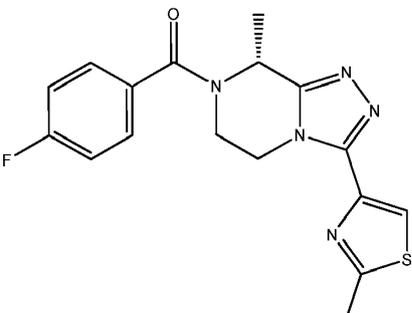
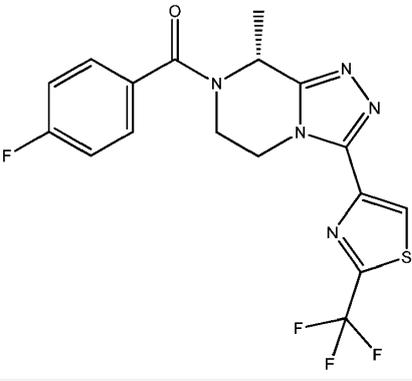
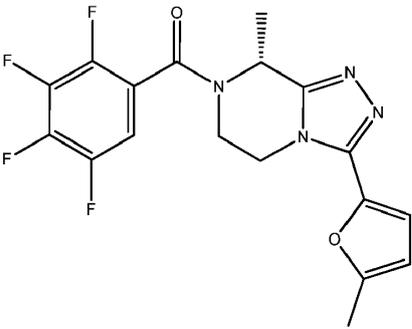


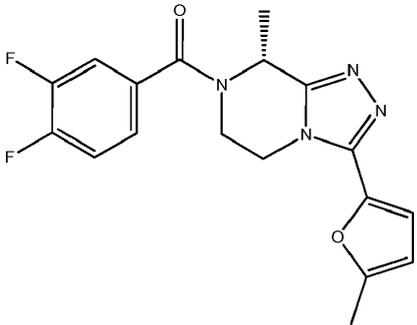
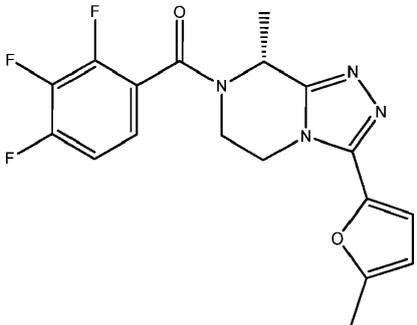
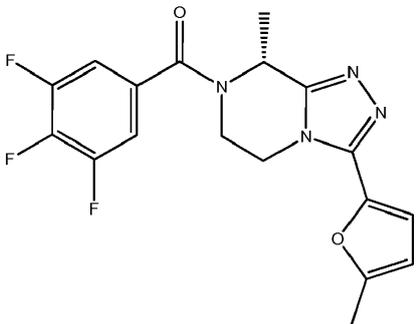
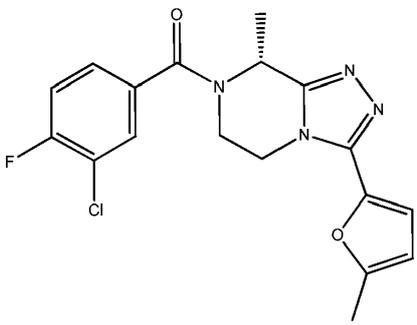
60

65

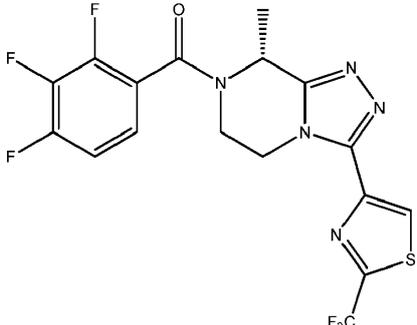
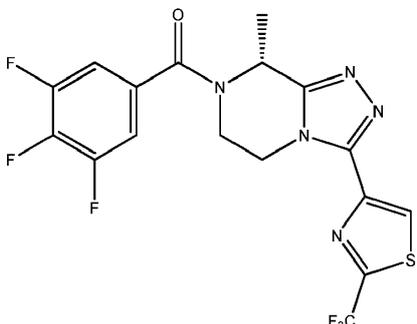
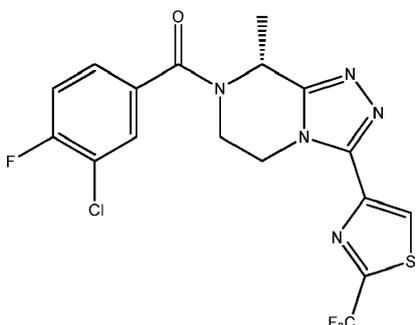
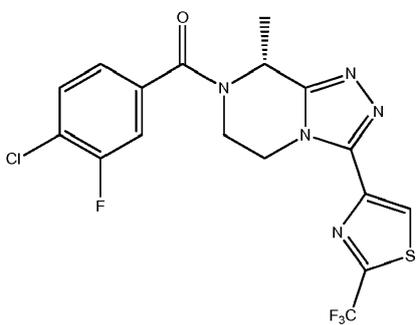
o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹, R^{1'}, R², R^{2'}, R³ y R⁴ son como se definen en la reivindicación 5.

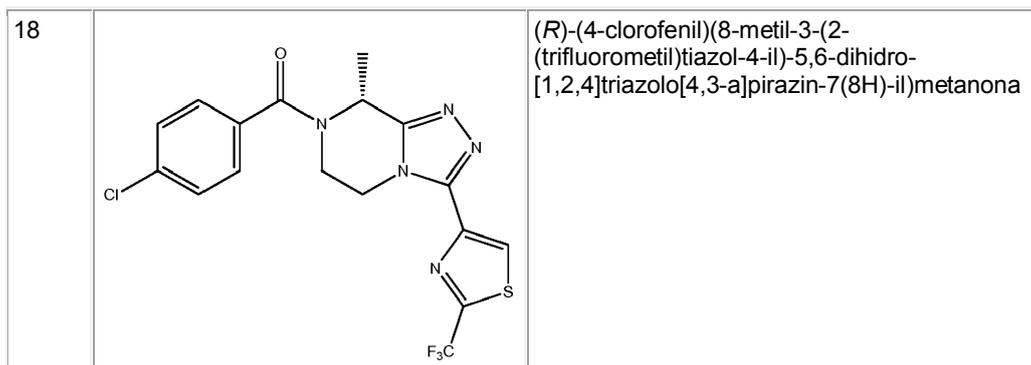
5 7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, seleccionado del grupo que consiste en:

1		<p>(R)-(4-fluorofenil)(8-metil-3-(5-metilfuran-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona</p>
2		<p>(R)-(4-fluorofenil)(8-metil-3-(2-metiltiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona</p>
3		<p>(R)-(4-fluorofenil)(8-metil-3-(2-(trifluorometil)tiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona</p>
4		<p>(R)-(8-metil-3-(5-metilfuran-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(2,3,4,5-tetrafluorofenil)metanona</p>

5		(R)-(3,4-difluorofenil)(8-metil-3-(5-metilfuran-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona
6		(R)-(8-metil-3-(5-metilfuran-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(2,3,4-trifluorofenil)metanona
7		(R)-(8-metil-3-(5-metilfuran-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(3,4,5-trifluorofenil)metanona
8		(R)-(3-cloro-4-fluorofenil)(8-metil-3-(5-metilfuran-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona

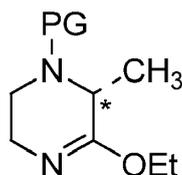
<p>9</p>		<p>(R)-(4-cloro-3-fluorofenil)(8-metil-3-(5-metilfuran-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona</p>
<p>10</p>		<p>(R)-(4-clorofenil)(8-metil-3-(5-metilfuran-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona</p>
<p>11</p>		<p>(R)-(3,4-diclorofenil)(8-metil-3-(5-metilfuran-2-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona</p>
<p>12</p>		<p>(R)-(8-metil-3-(2-(trifluorometil)tiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(2,3,4,5-tetrafluorofenil)metanona</p>
<p>13</p>		<p>(R)-(3,4-difluorofenil)(8-metil-3-(2-(trifluorometil)tiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona</p>

14		<p>(R)-8-metil-3-(2-(trifluorometil)tiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(2,3,4-trifluorofenil)metanona</p>
15		<p>(R)-8-metil-3-(2-(trifluorometil)tiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(3,4,5-trifluorofenil)metanona</p>
16		<p>(R)-(3-cloro-4-fluorofenil)(8-metil-3-(2-(trifluorometil)tiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona</p>
17		<p>(R)-(4-cloro-3-fluorofenil)(8-metil-3-(2-(trifluorometil)tiazol-4-il)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona</p>



y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un portador, diluyente, excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como medicamento.
10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento y/o la 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, incluyendo el síndrome del intestino irritable (IBS) y trastornos inflamatorios del intestino, emesis, preeclampsia, enfermedades relacionadas con las vías respiratorias, incluyendo 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 metastásico prostático, 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 o suprarrenal virilizante), menorragia y adenomiosis.
11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento y/o la prevención de sofocos.
12. Proceso de fabricación de compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque comprende las siguientes etapas:
- a) reaccionar un compuesto de Fórmula (i)



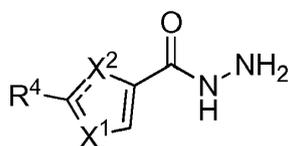
(i)

en donde:

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

* --- representa el enantiómero (*R*) o el racemato;

5 con un compuesto de Fórmula (ii)



(ii)

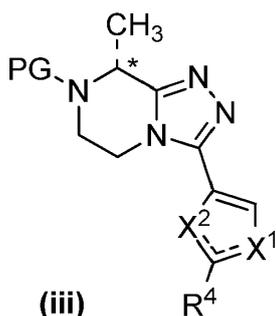
en donde:

R⁴ es como se definió en la reivindicación 1;

X¹ y X² son como se definieron en la reivindicación 1;

--- representa un enlace simple o doble dependiendo de X¹ y X²;

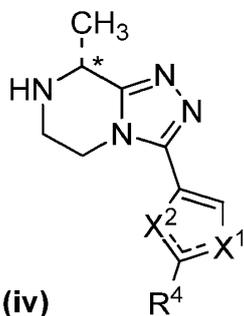
para obtener un compuesto de Fórmula (iii)



(iii)

en donde PG, R⁴, X¹ y X² son como se definieron anteriormente, * --- representa el enantiómero (*R*) o el racemato y --- representa un enlace simple o doble dependiendo de X¹ y X²;

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

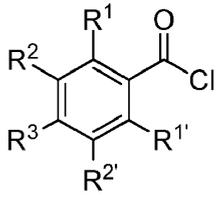


(iv)

en donde R⁴, X¹ y X² son como se definieron anteriormente, * --- representa el enantiómero (*R*) o el racemato y --- representa un enlace simple o doble dependiendo de X¹ y X²;

c) someter a N-acilación el compuesto de Fórmula (iv) con un compuesto de Fórmula (v)

5



10

(v)

15

en donde R¹, R^{1'}, R², R^{2'} y R³ son como se definieron en la reivindicación 1;

para producir el compuesto de Fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.