

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 991 283**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 519/00</b>	(2006.01)	<b>A61P 25/24</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4985</b>	(2006.01)	<b>A61P 25/28</b>	(2006.01)
<b>A61K 45/00</b>	(2006.01)	<b>A61P 25/30</b>	(2006.01)
<b>A61P 3/04</b>	(2006.01)	<b>A61P 43/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 25/00</b>	(2006.01)	<b>C07D 487/04</b>	(2006.01)
<b>A61P 25/04</b>	(2006.01)		
<b>A61P 25/08</b>	(2006.01)		
<b>A61P 25/18</b>	(2006.01)		
<b>A61P 25/20</b>	(2006.01)		
<b>A61P 25/22</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.11.2018** **PCT/JP2018/043094**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **31.05.2019** **WO19103070**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.11.2018** **E 18882052 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2024** **EP 3719023**

54 Título: **Derivado de 6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazinona y aplicación médica del mismo**

30 Prioridad:

**24.11.2017 JP 2017225364**

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

**03.12.2024**

73 Titular/es:

**SUMITOMO PHARMA CO., LTD. (100.0%)**  
**6-8, Doshomachi 2-chomeChuo-ku,Osaka-shi,**  
**Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

**IKUMA, YOHEI;**  
**TOJO, KENGO;**  
**FUKAZAWA, RYO y**  
**MASUMOTO, SHUJI**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 991 283 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**

Derivado de 6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazinona y aplicación médica del mismo

**5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a un derivado de 6,7-d1Hidropirazolo[1,5-a]pirazinona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene modulación alostérica negativa frente a los receptores metabotrópicos de glutamato del Grupo II (mGlu), y un agente preventivo y/o terapéutico para una enfermedad que involucra al subtipo 2 del receptor metabotrópico de glutamato (mGluR2) y/o al subtipo 3 del receptor metabotrópico de glutamato (mGluR3), que comprende el mismo como principio activo.

**Antecedentes de la técnica**

15 El glutamato es un importante neurotransmisor excitatorio en el sistema nervioso central y actúa sobre los receptores de canales iónicos (es decir, el receptor de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA), receptor del ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA) y receptor de kainato) y receptores acoplados a la proteína G (GPCR), tales como los receptores metabotrópicos de glutamato (receptores mGlu). Los receptores mGlu se clasifican como clase C de GPCR y tienen un sitio de unión de ligando ortostérico grande extracelular además de los siete dominios transmembrana (TMD) comunes a los GPCR. Los receptores mGlu tienen alta homología en el sitio de unión del ligando ortostérico y se ha considerado difícil desarrollar ligandos ortostéricos selectivos de subtipo. Los moduladores alostéricos muestran selectividad de subtipo al unirse al TMD (Bibliografía no perteneciente a patentes 1 a 3). Los receptores mGlu incluyen 8 subtipos del 1 al 8 (mGluR1 a 8) y se clasifican en el Grupo I (mGluR1, mGluR5), Grupo II (mGluR2, mGluR3) y Grupo III (mGluR4, mGluR6, mGluR7, mGluR8) basándose en la homología, el sistema de señalización que se va a conjugar y las propiedades farmacológicas. Los receptores mGlu del Grupo II (mGluR2, mGluR3) se expresan principalmente en la presinapsis y modulan negativamente la liberación de glutamato. Por lo tanto, se ha informado que los moduladores alostéricos negativos (NAM) del receptor mGlu2/3 tienen el potencial de actuar como antidepresivos (Bibliografía no perteneciente a patentes 4) y potenciadores de la función cognitiva (Bibliografía no perteneciente a patentes 5).

30 Recientemente, se han informado compuestos que actúan como un NAM del receptor mGlu2/3 en las Bibliografías de patentes 1 a 7. Estas bibliografías de patentes, sin embargo, no divulgan ni indican un compuesto de Fórmula (1) como se describe a continuación.

**35 Listado de citas****BIBLIOGRAFÍA DE PATENTES**

[Bibliografía de patente 1] WO 2014/195311  
 40 [Bibliografía de patente 2] WO 2016/016380  
 [Bibliografía de patente 3] WO 2016/016381  
 [Bibliografía de patente 4] WO 2016/016382  
 [Bibliografía de patente 5] WO 2016/016383  
 [Bibliografía de patente 6] WO 2016/016395  
 45 [Bibliografía de patente 7] WO 2016/087487

**BIBLIOGRAFÍA NO PERTENECIENTE A PATENTES**

[Bibliografía no perteneciente a patentes 1] Hemstapat et al, Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2007, 322, 254-264  
 50 [Bibliografía no perteneciente a patentes 2] Lungstrom et al., British Journal of Pharmacology, 2011, 164, 521-537  
 [Bibliografía no perteneciente a patentes 3] Dore et al., Nature, 2014, 511, 557-562  
 [Bibliografía no perteneciente a patentes 4] Chaki et al., Neuropharmacology, 2013, 66, 40-52  
 [Bibliografía no perteneciente a patentes 5] Higgins et al., Neuropharmacology, 2004, 46, 907-917

**55 Sumario de la invención****Problemas que debe resolver la invención**

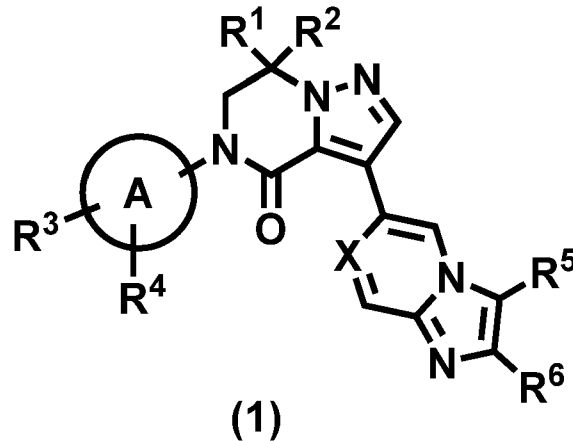
60 Un problema que debe resolver la presente invención es descubrir nuevos compuestos que tengan modulación alostérica negativa frente a los receptores mGlu del Grupo II, y proporcionar un agente preventivo y/o terapéutico útil para el tratamiento de una enfermedad que involucra a los receptores mGlu del Grupo II (es decir, el subtipo 2 del receptor metabotrópico de glutamato (mGluR2) y/o el subtipo 3 del receptor metabotrópico de glutamato (mGluR3)).

**65 Medios para resolver los problemas**

El presente inventor ha descubierto que el problema se resuelve mediante un compuesto de Fórmula (1) como se describe a continuación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también denominado en adelante "el presente compuesto", y ha logrado la presente invención.

5 La presente invención incluye las siguientes realizaciones.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (1):



- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,  
 en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>, en donde el alquilo es cada uno independiente y puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, hidroxilo y alcoxi C<sub>1-4</sub>, o alternativamente, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se combinan junto  
 15 con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo de ciclopropano o un anillo de ciclobutano;  
 el anillo A es un grupo carbociclilo C<sub>6-10</sub> aromático, un grupo heterociclilo saturado de 4 a 10 miembros, o un grupo heterociclilo aromático de 5 a 10 miembros;  
 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno independientemente  
 (1) átomo de hidrógeno,  
 (2) átomo de halógeno,  
 (3) ciano,  
 (4) hidroxilo,  
 (5) alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno iguales o diferentes,  
 (6) alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno iguales o diferentes,  
 25 (7) cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>, en donde el cicloalcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub> y átomo de halógeno, o  
 (8) alquiltio C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno iguales o diferentes;  
 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente  
 (1) átomo de hidrógeno,  
 (2) átomo de halógeno,  
 (3) ciano,  
 (4) hidroxilo,  
 (5) alquilo C<sub>1-4</sub>, en donde el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o  
 diferentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, hidroxilo y alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente  
 35 sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno iguales o diferentes,  
 (6) alcoxi C<sub>1-4</sub>, en donde el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, hidroxilo y alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno iguales o diferentes,  
 (7) grupo heterociclilo saturado de 4 a 6 miembros, en donde el grupo heterociclilo saturado puede estar  
 40 opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, hidroxilo y alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno iguales o diferentes,  
 o  
 (8) NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>d</sup>-C(O)-R<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>-C(O)-OR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>-C(O)-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>d</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>c</sup>, -CH<sub>2</sub>-C(O)-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)-R<sup>d</sup>, -C(O)-OR<sup>d</sup>, o -C(O)-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>  
 45 R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son cada uno independientes y R<sup>a</sup>s o R<sup>b</sup>s cuando NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> existe pluralmente son cada uno independientes, y son un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> (en donde el alquilo es cada uno independiente y puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, hidroxilo y alcoxi C<sub>1-4</sub>), un grupo carbociclilo C<sub>3-6</sub> saturado, o un grupo heterociclilo saturado de 4 a 6 miembros, en

donde el grupo carbociclilo saturado y el grupo heterociclilo saturado son cada uno independientes y pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, y alcoxi C<sub>1-4</sub>, o

5 como alternativa, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> pueden combinarse con el átomo de nitrógeno al que se unen para formar un grupo heterociclilo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 6 miembros, en donde el grupo heterociclilo saturado que contiene nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxi C<sub>1-4</sub>;

10 R<sup>c</sup>, donde R<sup>c</sup>s son cada uno independientes cuando existen pluralmente, es alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo carbociclilo C<sub>3-6</sub> saturado, o un grupo heterociclilo saturado de 4 a 6 miembros, en donde el alquilo, el grupo carbociclilo saturado y el grupo heterociclilo saturado son cada uno independientes y pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, hidroxilo y alcoxi C<sub>1-4</sub>;

15 R<sup>d</sup>, donde R<sup>d</sup>s son cada uno independientes cuando existen pluralmente, es un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo carbociclilo C<sub>3-6</sub> saturado, o un grupo heterociclilo saturado de 4 a 6 miembros, en donde el alquilo, el grupo carbociclilo saturado y el grupo heterociclilo saturado son cada uno independientes y pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, hidroxilo y alcoxi C<sub>1-4</sub>;

X es un átomo de nitrógeno o -CR<sup>e</sup>-; y

20 R<sup>e</sup> es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, o alcoxi C<sub>1-6</sub>, en donde el alquilo y el alcoxi pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 átomos de halógeno iguales o diferentes.

En algunas realizaciones, el anillo A es benceno, naftaleno, piridina, pirimidina, pirazina, tiofeno, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, quinolina, isoquinolina, benzotiofeno, benzofurano, indolizina, imidazopiridina, 1,3-benzodioxol, cromano, 2,3-d1Hidrobenzofurano, 1,3-d1Hidroisobenzofurano, 2,3-d1Hidro-1H-indeno o 2,3-d1Hidro-1H-inden-1-ona.

25 En algunas realizaciones, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son cada uno independientes y R<sup>a</sup> o R<sup>b</sup> cuando NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> existe pluralmente son cada uno independientes, y son átomos de hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>, en donde el alquilo es cada uno independiente y puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, hidroxilo y alcoxi C<sub>1-4</sub>, o alternativamente, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se combinan con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterociclilo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 6 miembros, en donde el grupo heterociclilo saturado que contiene nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, y alcoxi C<sub>1-4</sub>.

35 En algunas realizaciones, R<sup>c</sup>, donde R<sup>c</sup>s son cada uno independientes cuando existen pluralmente, es alquilo C<sub>1-4</sub> o grupo carbociclilo C<sub>3-6</sub> saturado, en donde el grupo alquilo y el grupo carbociclilo saturado son cada uno independientes y pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, hidroxilo y alcoxi C<sub>1-4</sub>.

En algunas realizaciones, R<sup>d</sup>, donde R<sup>d</sup>s son cada uno independientes cuando existen pluralmente, es

40 (1) átomo de hidrógeno,  
 (2) alquilo C<sub>1-4</sub>, en donde el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, hidroxilo, y alcoxi C<sub>1-4</sub>, o  
 (3) grupo carbociclilo C<sub>3-6</sub> saturado, en donde el grupo carbociclilo saturado puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, hidroxilo y alcoxi C<sub>1-4</sub>.

En algunas realizaciones, R<sup>e</sup> es

50 (1) átomo de hidrógeno,  
 (2) átomo de halógeno, o  
 (3) alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno iguales o diferentes.

En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, metoximetilo, hidroximetilo, difluorometilo, o trifluorometilo, o alternativamente, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se combinan con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo de ciclopropano o un anillo de ciclobutano.

55 En algunas realizaciones, el anillo A es benceno, tiofeno, piridina, quinolina, o 1,3-benzodioxol.

En algunas realizaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno independientemente

60 (1) átomo de hidrógeno,  
 (2) átomo de halógeno,  
 (3) ciano,  
 (4) alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno iguales o diferentes, o  
 (5) alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno iguales o diferentes.

65 En algunas realizaciones, R<sup>c</sup>, donde R<sup>c</sup>s son cada uno independientes cuando existen pluralmente, es alquilo C<sub>1-4</sub>

opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno iguales o diferentes.

En algunas realizaciones, R<sup>d</sup>, donde R<sup>d</sup>s son cada uno independientes cuando existen pluralmente, es un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno iguales o diferentes.

- 5 En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente
- (1) átomo de hidrógeno,
  - (2) átomo de halógeno,
  - (3) ciano,
  - 10 (4) hidroxilo,
  - (5) alquilo C<sub>1-4</sub>, en donde el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, hidroxilo y alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno iguales o diferentes,
  - (6) alcoxi C<sub>1-4</sub>, en donde el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, hidroxilo y alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno iguales o diferentes,
  - (7) grupo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros, en donde el grupo heterocíclico saturado puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, hidroxilo y alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno iguales o diferentes,
  - 20 o
  - (8) -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>.

25 En algunas realizaciones, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son cada uno independientes y R<sup>a</sup> o R<sup>b</sup> cuando NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> existe pluralmente son cada uno independientes, y son átomos de hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>, en donde el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, hidroxilo y alcoxi C<sub>1-4</sub>.

En algunas realizaciones, R<sup>e</sup> es

- 30 (1) átomo de hidrógeno,
- (2) átomo de flúor, o
- (3) alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno iguales o diferentes.

En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es metilo;

R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno;

35 un resto de 6,7-d1Hidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona tiene configuración S en la posición 7; el anillo A es benceno;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, difluorometilo, trifluorometilo o difluorometoxi;

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o -NH<sub>2</sub>; y

40 X es un átomo de nitrógeno o -CH-

En algunas realizaciones, el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona entre los siguientes compuestos:

- 45 Ejemplo 1: (7S)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-d1Hidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;
- Ejemplo 2: (7S)-3-(imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-d1Hidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;
- Ejemplo 3: (7S)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-metil-5-[3-cloro-4-fluorofenil]-6,7-d1Hidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;
- 50 Ejemplo 4: (7S)-5-[4-(difluorometil)fenil]-3-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-metil-6,7-d1Hidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;
- Ejemplo 5: (7S)-5-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-metil-6,7-d1Hidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;
- Ejemplo 6: (7S)-5-(4-clorofenil)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-metil-6,7-d1Hidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;
- 55 Ejemplo 9: (7S)-5-[4-(difluorometoxi)fenil]-3-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-metil-6,7-d1Hidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona; y
- Ejemplo 11: (7S)-3-(3-aminoimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-d1Hidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona.

60 En algunas realizaciones, el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona entre los siguientes compuestos:

- Ejemplo 13: (7S)-3-(3-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-d1Hidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;
- Ejemplo 14: (7S)-7-metil-3-(3-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-d1Hidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;
- 65 Ejemplo 15: (7S)-3-(3-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-

metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-d1Hidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona; y

Ejemplo 16: (7S)-7-metil-3-(3-propilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-d1Hidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona.

5 En algunas realizaciones, el compuesto, o una sal de clorhidrato o fosfato del mismo, se selecciona entre los siguientes compuestos:

Ejemplo 1: (7S)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-d1Hidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

10 Ejemplo 3: (7S)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-metil-5-[3-cloro-4-fluorofenil]-6,7-d1Hidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;

Ejemplo 13: (7S)-3-(3-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-d1Hidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona; y

Ejemplo 14: (7S)-7-metil-3-(3-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-d1Hidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona.

15 En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto del primer aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 En un tercer aspecto, la presente invención proporciona un medicamento que comprende un compuesto del primer aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad psiquiátrica o neurodegenerativa que es un trastorno depresivo mayor, trastorno depresivo, trastornos bipolares y trastornos relacionados, trastorno de ansiedad, trastorno de estrés postraumático, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés agudo, esquizofrenia, trastorno del espectro autista, enfermedad de Alzheimer, disfunción cognitiva, demencia, drogodependencia, obesidad, convulsión, temblor, dolor o trastorno del sueño.

Un compuesto de acuerdo con el primer aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad que involucra al receptor mGlu del Grupo II.

30 En algunas realizaciones, el medicamento comprende además uno o más medicamentos seleccionados entre agentes terapéuticos para el trastorno depresivo mayor, trastorno depresivo, trastornos bipolares y trastornos relacionados, trastorno de ansiedad, trastorno de estrés postraumático, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés agudo, esquizofrenia, trastorno del espectro autista, enfermedad de Alzheimer, disfunción cognitiva, demencia, drogodependencia, obesidad, convulsión, temblor, dolor o trastorno del sueño.

35 En algunas realizaciones, el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con el tercer aspecto, se utiliza en combinación con uno o más fármacos antipsicóticos.

#### 40 Efecto de la invención

El presente compuesto muestra una modulación alostérica negativa frente a los receptores metabotrópicos de glutamato (mGlu) del Grupo II. Por tanto, el presente compuesto es útil como agente terapéutico y/o agente preventivo para una enfermedad que involucra a los receptores mGlu del Grupo II (es decir, el subtipo 2 del receptor metabotrópico de glutamato (mGluR2) y/o el subtipo 3 del receptor metabotrópico de glutamato (mGluR3)).

#### 45 Breve descripción de los dibujos

Figura 1

50 La figura 1 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma Cristalina I. El eje horizontal indica los ángulos de difracción  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ), mientras que el eje vertical indica el número de recuentos; en lo sucesivo en el presente documento, lo mismo puede aplicarse a las figuras 2 y 3.

Figura 2

La figura 2 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma Cristalina II.

Figura 3

55 La figura 3 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma Cristalina III.

#### Descripción de realizaciones

60 Las referencias a métodos de tratamiento en los párrafos posteriores de esta descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, las composiciones farmacéuticas y los medicamentos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico). En lo sucesivo en el presente documento, se explican los términos utilizados en el presente documento.

El término "grupo" significa un grupo monovalente. El término "grupo" podrá omitirse en el presente documento.

65 El número de sustituyentes en un grupo definido con el término "opcionalmente sustituido" o "sustituido" no está

limitado siempre que sean aplicables. Cada definición de cada grupo también es aplicable al caso en que el grupo sea parte o sustituyente de otros grupos, salvo que se indique lo contrario.

- 5 El término "alquilo C<sub>1-4</sub>" significa un grupo hidrocarburo alifático que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y el término "alquilo C<sub>4</sub>" significa un grupo hidrocarburo alifático que tiene 4 átomos de carbono. Lo mismo puede aplicarse a los demás números. Ejemplos de "alquilo C<sub>1-4</sub>" incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo, n-butilo, 1,1-dimetiletilo, 1-metilpropilo y 2-metilpropilo.
- 10 El término "alquilo C<sub>1-6</sub>" significa un grupo hidrocarburo saturado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El "alquilo C<sub>1-6</sub>" incluye, preferentemente, "alquilo C<sub>1-4</sub>". Ejemplos de "alquilo C<sub>1-6</sub>" incluyen, por ejemplo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo y n-hexilo además de los ejemplos de "alquilo C<sub>1-4</sub>" como se ha descrito anteriormente.
- 15 El término "halógeno" incluye, por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo. Uno preferible es el flúor o el cloro.
- El término "alcoxi C<sub>1-4</sub>" significa un grupo oxi sustituido con "alquilo C<sub>1-4</sub>" como se ha descrito anteriormente. Los ejemplos de "alcoxi C<sub>1-4</sub>" incluyen, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-metiletoxí, n-butoxi, 1,1-dimetiletoxí, 1-metilpropoxi y 2-metilpropoxi. Uno preferible es metoxi o etoxi.
- 20 El término "alcoxi C<sub>1-6</sub>" significa un grupo oxi sustituido con "alquilo C<sub>1-6</sub>" como se ha descrito anteriormente. "Alcoxi C<sub>1-6</sub>" incluye, preferentemente, "alcoxi C<sub>1-4</sub>". Ejemplos de "alcoxi C<sub>1-6</sub>" incluyen, por ejemplo, n-pentiloxi, 3-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 2,2-dimetilpropoxi, 1-etilpropoxi, 1,1-dimetilpropoxi, n-hexiloxi, 4-metilpentiloxi, 3-metilpentiloxi, 2-metilpentiloxi, 1-metilpentiloxi, 3,3-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 1,1-dimetilbutoxi y 1,2-dimetilbutoxi además de los ejemplos de "alcoxi C<sub>1-4</sub>" como se ha descrito anteriormente.
- 25 El término "cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>" significa un grupo oxi sustituido con alquilo cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de "cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>" incluyen, por ejemplo, ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi. Uno preferible es ciclopropoxi o ciclobutoxi.
- 30 El término "alquiltio C<sub>1-4</sub>" significa un grupo tiol sustituido con "alquilo C<sub>1-4</sub>" como se ha descrito anteriormente. Los ejemplos de "alquiltio C<sub>1-4</sub>" incluyen, por ejemplo, metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, isobutiltio, s-butiltio y t-butiltio.
- 35 El término "alquiltio C<sub>1-6</sub>" significa un grupo tiol sustituido con "alquilo C<sub>1-6</sub>" como se ha descrito anteriormente. "Alquiltio C<sub>1-6</sub>" incluye, preferentemente, "alquiltio C<sub>1-4</sub>". Los ejemplos de "alquiltio C<sub>1-6</sub>" incluyen, por ejemplo, 1-etilpropiltio, n-pentiltio, neopentiltio, n-hexiltio e isohexiltio además de los ejemplos de "alquiltio C<sub>1-4</sub>" como se ha descrito anteriormente.
- 40 El término "alqueno C<sub>2-4</sub>" significa un grupo hidrocarburo alifático que tiene de 2 a 4 átomos de carbono en la cadena y que comprende al menos un doble enlace carbono-carbono. Ejemplos de "alqueno C<sub>2-4</sub>" incluyen, por ejemplo, vinilo, alilo, 1-propenilo y 1-butenilo.
- 45 El término "carbociclo C<sub>3-6</sub> saturado" significa un anillo de hidrocarburo monocíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. "Carbociclo C<sub>3-6</sub> saturado" incluye, preferentemente, "carbociclo C<sub>3-4</sub> saturado". Ejemplos de "carbociclos C<sub>3-6</sub> saturados" incluyen, por ejemplo, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno y ciclohexadieno. Uno preferible es el ciclopropano o ciclobutano.
- 50 El término "grupo carbocíclico C<sub>3-4</sub> saturado" significa un grupo monovalente de "carbociclo C<sub>3-4</sub> saturado" entre "carbociclo C<sub>3-6</sub> saturado" como se ha descrito anteriormente.
- 55 El término "heterociclo saturado de 4 a 10 miembros" significa un heterociclo saturado monocíclico o bicíclico que consiste en 4 a 10 átomos, que comprende uno o dos heteroátomos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, e incluye aquel que comprende un enlace parcialmente insaturado, estructura parcialmente con puente, o estructura espiro parcial. El heterociclo saturado bicíclico incluye un anillo condensado en donde un heterociclo saturado monocíclico está condensado con benceno o un heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros. El heterociclo saturado puede comprender uno o dos grupos carbonilo, tiocarbonilo, sulfinilo, o sulfonilo para su formación, e incluye grupos cíclicos, tales como lactama, tiolactama, lactona, tiolactona, imida cíclica, carbamato cíclico y tiocarbamato cíclico. El átomo de oxígeno del carbonilo, sulfinilo, y sulfonilo o el átomo de azufre del tiocarbonilo no se cuenta como el número de los 4 a 10 miembros (es decir, el tamaño del anillo) o heteroátomos que forman el anillo. El "heterociclo saturado de 4 a 10 miembros" incluye, preferentemente un "heterociclo saturado de 4 a 8 miembros" monocíclico o bicíclico, más preferentemente un "heterociclo saturado de 4 a 6 miembros" monocíclico, más preferentemente un "heterociclo saturado de 5 o 6 miembros" monocíclico. Los ejemplos del "heterociclo saturado de 4 a 10 miembros" incluyen, por ejemplo, azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, homopiperidina, oxetano, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, 1,3-benzodioxol y 1,3-d1Hidroisobenzofurano, y preferentemente, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, 1,3-benzodioxol y 1,3-d1Hidroisobenzofurano.
- 65

El término "grupo heterociclilo saturado de 4 a 6 miembros" significa un grupo monovalente de "heterociclo saturado de 4 a 6 miembros" entre "heterociclo saturado de 4 a 10 miembros" como se ha descrito anteriormente. Uno preferible es el azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, oxetano, tetrahydrofurano o tetrahydropirano.

5 El término "grupo heterociclilo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 6 miembros" significa un grupo heterociclilo saturado monovalente que comprende al menos un átomo de nitrógeno entre "heterociclo saturado de 4 a 6 miembros" como se ha descrito anteriormente. Uno preferible es el azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino.

10 El término "carbociclo C<sub>6-10</sub> aromático" significa un anillo de hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico que tiene de 6 a 10 átomos de carbono. Ejemplos de "carbociclo C<sub>6-10</sub> aromático" incluyen, por ejemplo, benceno, 1-naftaleno y 2-naftaleno, y preferentemente benceno.

15 La expresión "heterociclo aromático de 5 a 10 miembros" significa un heterociclo aromático monocíclico o bicíclico que consiste en 5 a 10 átomos, que comprende de 1 a 3 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, y un átomo de azufre. El "heterociclilo aromático de 5 a 10 miembros" incluye, preferentemente un "heterociclo aromático de 5 a 9 miembros" monocíclico o bicíclico, más preferentemente un "heterociclo aromático de 5 a 8 miembros" monocíclico, más preferentemente un "heterociclo aromático de 5 o 6 miembros" monocíclico. Los ejemplos de "heterociclo aromático de 5 a 10 miembros" incluyen, por ejemplo, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina, tiofeno, pirrol, tiazol, isotiazol, pirazol, imidazol, furano, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiadiazol, triazol, tetrazol, quinolina, isoquinolina, naftiridina, quinazolina, benzofurano, benzotiofeno, indol, benzoxazol, benzoisoxazol, 1H-indazol, 2H-indazol, benzimidazol, benzoxadiazol, benzotiadiazol, indolizina, benzofurazina, tienopirimidina, pirazolopiridina, imidazopiridina, imidazopirazina, pirazolopirimidina, triazolopirimidina, tienotiofeno, imidazotiazol, cromano, 2,3-d1Hidrobenzofurano, 1,3-d1Hidrobenzofurano, 2,3-d1Hidro-1H-indeno, 2,3-d1Hidro-1H-inden-1-ona, 2,3-d1Hidro-1H-pirrolopiridina, 2,3-d1Hidro-1H-pirrolopiridin-1-ona, 1,2-d1Hidro-3H-pirrolopiridin-3-ona y 5,6,7,8-tetrahydroimidazopirazina.

20 El "heterociclo aromático de 5 miembros" incluye, por ejemplo, tiofeno, pirrol, tiazol, isotiazol, pirazol, imidazol, furano, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiadiazol, triazol y tetrazol. Uno preferible incluye tiofeno, tiazol e isotiazol.

30 El "heterociclo aromático de 6 miembros" incluye, por ejemplo, piridina, piridazina, pirimidina y pirazina. Uno preferible es la piridina.

35 El término "grupo heterociclilo aromático de 5 o 6 miembros" significa un grupo monovalente del "heterociclo aromático de 5 miembros" o "heterociclo aromático de 6 miembros".

40 En el presente compuesto de Fórmula (1), las realizaciones preferibles de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, el anillo A, y X se muestran a continuación, pero el alcance de la presente invención no pretende limitarse a las realizaciones preferibles que se muestran a continuación, cada una de las cuales puede estar opcionalmente combinada.

45 Preferentemente, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>, en donde el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de flúor y alcoxi C<sub>1-4</sub>. Más preferentemente, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, metoximetilo o trifluorometilo, más preferentemente un átomo de hidrógeno o metilo. De manera particularmente preferida, R<sup>1</sup> es metilo y R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno.

50 Preferentemente, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, o alcoxi C<sub>1-4</sub>, en donde el alquilo y el alcoxi pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 átomos de flúor. Más preferentemente, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi, o trifluorometoxi, más preferentemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, difluorometilo, trifluorometilo o difluorometoxi.

55 Preferentemente, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, en donde el alquilo y el alcoxi pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 átomos de flúor, o -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>. Más preferentemente, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, metilo, etilo, propilo, metoxi, o -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, más preferentemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, metilo, etilo, o -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>. Aún más preferentemente, son átomos de hidrógeno, un átomo de flúor, metilo, o -NH<sub>2</sub>. De manera particularmente preferida, son átomos de hidrógeno o -NH<sub>2</sub>.

60 Preferentemente, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>, en donde el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor. Más preferentemente, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o metilo. Más preferentemente, ambos son un átomo de hidrógeno.

65 Preferentemente, R<sup>c</sup> incluye alquilo C<sub>1-4</sub>, en donde el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, hidroxilo y alcoxi C<sub>1</sub>.

4, más preferentemente metilo o etilo, más preferentemente metilo.

Preferentemente, R<sup>d</sup> incluye un átomo de hidrógeno y alquilo C<sub>1-4</sub>, más preferentemente un átomo de hidrógeno o metilo.

5 Preferentemente, R<sup>e</sup> incluye un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> y un átomo de halógeno, más preferentemente un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor, más preferentemente un átomo de hidrógeno.

Preferentemente, X incluye un átomo de nitrógeno y -CH-, más preferentemente -CH-.

10 Preferentemente, el anillo A incluye benceno, piridina, tiofeno, 1,3-benzodioxol, benzotiofeno, benzofurano y quinolina, más preferentemente benceno, tiofeno, piridina, o 1,3-benzodioxol, más preferentemente benceno o piridina, particular y preferentemente benceno.

15 Una realización del compuesto de Fórmula (1) incluye el siguiente (A).

(A)

Un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o metilo;

20 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, alquilo C<sub>1-4</sub>, o alcoxi C<sub>1-4</sub>, en donde el alquilo y el alcoxi pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 átomos de flúor;

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, metilo, etilo, propilo, metoxi, o -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>e</sup> es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

25 X es un átomo de nitrógeno o -CR<sup>e</sup>-; y

el anillo A es benceno, tiofeno o piridina.

Otra realización del compuesto de Fórmula (1) incluye el siguiente (B).

(B)

30 Un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>1</sup> es metilo;

R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi, o trifluorometoxi;

35 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, metilo, o NH<sub>2</sub>;

X es -CH-; y

el anillo A es benceno o piridina.

40 Entre los presentes compuestos, los más preferibles son aquellos que no muestran o muestran solo una ligera inhibición basada en mecanismos (MBI) frente al citocromo P450 3A4 (CYP3A4), y que tienen menores riesgos de efectos secundarios significativos, tal como la hepatotoxicidad, así como interacciones medicamentosas.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición de ácidos, sales de adición de bases y sales de aminoácidos. Por ejemplo, las sales de adición de ácidos incluyen sales de ácidos minerales tales como clorhidrato, bromhidrato, sulfato, yodhidrato, nitrato, fosfato y sales de ácidos orgánicos como citrato, oxalato, ftalato, fumarato, maleato, succinato, malato, acetato, formiato, propionato, benzoato, trifluoroacetato, metanosulfonato, bencenosulfonato, para-toluenosulfonato y alcanforsulfonato. Las sales de adición de bases incluyen sales de bases inorgánicas, tal como la sal de sodio, sal de potasio, sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario, sal de aluminio y sales de bases orgánicas, tal como trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, tris(hidroximetil)metilamina, *tert*-butilamina, ciclohexilamina, dicitclohexilamina y N,N-dibenciletilamina. Las sales de aminoácidos incluyen sales de aminoácidos con aminoácidos básicos o aminoácidos ácidos, tal como la arginina, lisina, ornitina, ácido asparagínico y ácido glutámico. Las más preferibles incluyen clorhidrato y fosfato, más preferentemente una sal de fosfato 2,5.

55 Las sales preferibles de materiales de partida e intermedios y las sales aceptables para materiales farmacéuticos son sales no tóxicas de uso común. Estas sales incluyen sales de adición de ácidos, como sales de ácidos orgánicos (por ejemplo, acetato, trifluoroacetato, maleato, fumarato, citrato, tartrato, metanosulfonato, bencenosulfonato, formiato y para-toluenosulfonato) y sales de ácidos inorgánicos (por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yoduro de hidrogeno, sulfato, nitrato y fosfato), sales con aminoácidos (por ejemplo, arginina, ácido asparagínico y ácido glutámico), sales metálicas, tales como sales de metales alcalinos (por ejemplo, sal de sodio y sal de potasio) y sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sal de calcio y sal de magnesio), sales de amonio, sales de bases orgánicas (por ejemplo, sal de trimetilamina, sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de dicitclohexilamina y sal de N,N'-dibenciletilendiamina), y aquellas que un experto en la materia puede seleccionar opcionalmente.

65 Cuando se desea obtener una sal del presente compuesto, una sal del presente compuesto puede purificarse directamente en el caso en que el presente compuesto se obtenga en forma de una sal de este tipo, mientras que en

el caso en que el presente compuesto se obtenga en su forma libre, dicha forma libre puede disolverse o suspenderse en un disolvente orgánico apropiado, seguido de la adición de un ácido o base, dando como resultado la formación de una sal correspondiente según métodos comunes.

5 También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un cocrystal. Un cocrystal de este tipo incluye, por ejemplo, un cocrystal (relación molar de 1:1 a 2,5) de un compuesto de Fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con una molécula de ácido clorhídrico o ácido fosfórico. El compuesto también puede existir en forma de hidrato y/o solvatos con diversos disolventes (por ejemplo, etanolato).

10 El presente compuesto incluye aquellos que pueden tener isómeros ópticos basados en un centro quiral, atropisómeros basados en quiralidad axial o planar causada por el impedimento de la rotación intramolecular, estereoisómeros, tautómeros e isómeros geométricos y una mezcla de los mismos quedan comprendidos dentro del alcance de la presente invención. Además de los isómeros anteriores, la presente invención también abarca cualquier forma cristalina y una mezcla de las mismas.

15 En particular, los isómeros ópticos y atropisómeros pueden obtenerse en una mezcla que tenga una estructura estérica diferente, tal como una mezcla racémica o en una sustancia ópticamente activa en el caso en que se utilicen materiales de partida o intermedios ópticamente activos. Los racematos de los materiales de partida correspondientes, los productos intermedios o finales pueden separarse física o químicamente en sus enantiómeros ópticos mediante procedimientos de separación conocidos, tal como un método con una columna ópticamente activa y cristalización fraccionada, en una etapa apropiada del proceso de preparación como se indica a continuación, si fuera necesario. Por ejemplo, en el método de diastereómeros, se forman dos diastereómeros a partir de un racemato en una reacción con un reactivo de resolución óptica. Cada diastereómero generalmente tiene propiedades físicas diferentes y puede separarse mediante procedimientos conocidos, tal como la cristalización fraccionada.

20 El presente compuesto también abarca compuestos en los que una parte o la totalidad de los átomos que constituyen un compuesto de Fórmula (1) se reemplazan con isótopos, por ejemplo, aquellos cuyo hidrógeno está deuterado o tritido ( $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ) y aquellos cuyo  $^{12}\text{C}$  se reemplaza con  $^{14}\text{C}$ .

### 30 Preparación del presente compuesto

La preparación del presente compuesto se ilustra mediante un ejemplo a continuación, pero no se pretende que la presente invención se limite al mismo.

35 El presente compuesto puede prepararse mediante, por ejemplo, los métodos que se muestran en las siguientes Preparaciones 1 a 12. Estas preparaciones pueden modificarse opcionalmente en función del conocimiento de una persona experta en química sintética orgánica. Los compuestos utilizados como materiales de partida pueden sustituirse por sus sales o por aquellos cuyo grupo funcional esté protegido, si fuera necesario.

40 En la preparación como se muestra a continuación, cuando cualquiera de los grupos funcionales distintos de un sitio de reacción pueda cambiar dependiendo de las condiciones de reacción o no sea adecuado para el tratamiento después de las reacciones, además del caso en que se mencione explícitamente el uso de un grupo protector, cualquier grupo distinto del sitio de reacción puede estar protegido, en caso necesario, seguido de desprotección después de la finalización de la reacción o una serie de reacciones, para dar un producto deseado. Un grupo protector de este tipo incluye cualquier grupo protector común descrito en la bibliografía (tal como T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª ed., John Wiley and Sons, Inc., Nueva York (1999)), y la introducción y eliminación de dicho grupo protector puede llevarse a cabo mediante o de acuerdo con métodos comúnmente utilizados en la química sintética orgánica (por ejemplo, los métodos descritos en la bibliografía mencionada anteriormente). Específicamente, los grupos protectores de amino incluyen, por ejemplo, benciloxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, acetilo y bencilo y aquellos de hidroxilo incluyen, por ejemplo, *tert*-butilquilsililo, acetilo y bencilo.

50 Todos los materiales de partida y los intermedios utilizados en cada una de las siguientes preparaciones están disponibles en el mercado o pueden obtenerse y sintetizarse a partir de compuestos disponibles en el mercado o compuestos conocidos mediante o de acuerdo con métodos conocidos por una persona experta en la materia. Dichos materiales de partida e intermedios pueden utilizarse en sus formas de sal o en aquellas en las que alguno de los grupos funcionales esté protegido, si fuera necesario.

55 Cualquiera de los intermedios y compuestos deseados en la preparación que se indica a continuación se pueden convertir en cualquiera de los otros compuestos abarcados en la presente invención transformando opcionalmente cualquiera de sus grupos funcionales o extendiendo varias cadenas laterales, específicamente a través de amino, hidroxilo, carbonilo, o halógeno, seguido de la protección y desprotección antes mencionadas, si fuera necesario. La transformación de grupos funcionales y la extensión de cadenas laterales se pueden llevar a cabo mediante o de acuerdo con métodos generales comúnmente utilizados (por ejemplo, R. C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", 2ª ed., John Wiley and Sons Inc., Nueva York (1999)).

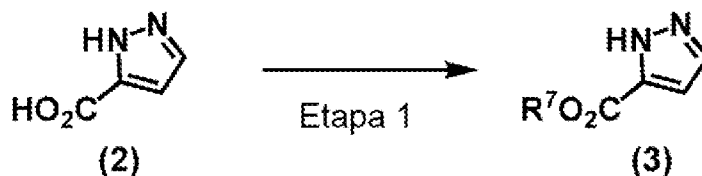
65 El disolvente inerte utilizado en la preparación como se indica a continuación significa cualquiera de los disolventes

que no reaccionan con los materiales de partida, reactivos, bases, ácidos, catalizadores y ligandos utilizados en reacciones.

Preparación 1

5

El compuesto (3) se prepara mediante, por ejemplo, el siguiente proceso.



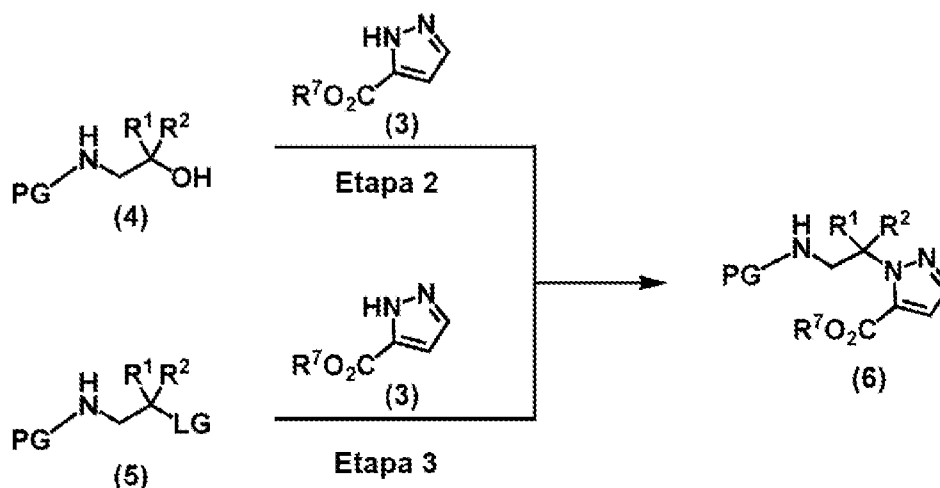
10 (En el esquema,  $R^7$  es metilo o etilo).

etapa 1: El compuesto (2) se puede esterificar de manera similar a los métodos conocidos (por ejemplo, R. C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", 2ª ed., John Wiley y Sons Inc., Nueva York (1999)) para dar el Compuesto (3). El compuesto (2) puede estar disponible en el mercado o sintetizarse mediante métodos conocidos.

15

Preparación 2

El compuesto (6) se prepara mediante, por ejemplo, los siguientes procesos.



20

(En el esquema,  $R^1$  y  $R^2$  son los definidos en el punto 1;  $R^7$  es metilo o etilo; PG es un grupo protector (tal como el grupo *tert*-butoxicarbonilo y el grupo benciloxicarbonilo); y LG es un grupo saliente (tal como un átomo de yodo, átomo de bromo, átomo de cloro y grupo sulfoniloxi sustituido (por ejemplo, grupo metanosulfoniloxi, grupo trifluorometanosulfoniloxi y grupo *p*-toluenosulfoniloxi))).

25

etapa 2: El compuesto (6) se puede preparar mediante la reacción de Mitsunobu del compuesto (3) y el compuesto (4) en un disolvente inerte apropiado con métodos convencionales. Específicamente, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de trifetilfosfina o tributilfosfina y un reactivo de reacción de Mitsunobu, tal como azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo y *N,N,N',N'*-tetrametilazodicarboxamida, o con un reactivo de cianometilfosforano. La temperatura de reacción de la presente etapa generalmente varía desde  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado en el presente documento. El tiempo de reacción de la presente etapa varía de 1 minuto a 5 días. Los compuestos (3) y (4) pueden estar disponibles en el mercado o sintetizarse mediante métodos conocidos.

30

Los ejemplos del disolvente inerte utilizado en la presente etapa incluyen, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como cloroformo y diclorometano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno y tolueno; disolventes etéricos tales como tetrahidrofurano, éter dietílico y 1,4-dioxano; y un disolvente mixto de los mismos.

35

etapa 3: El compuesto (6) también puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (3) y el compuesto (5) en presencia de una base apropiada en un disolvente inerte apropiado de acuerdo con métodos convencionales. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador de transferencia de fase apropiado, si fuera necesario. La temperatura de reacción de la presente etapa generalmente varía desde  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado en el presente documento. El tiempo de reacción de la presente etapa varía de 1 minuto a 5 días.

40

Los compuestos (3) y (5) pueden estar disponibles en el mercado o sintetizarse mediante métodos conocidos.

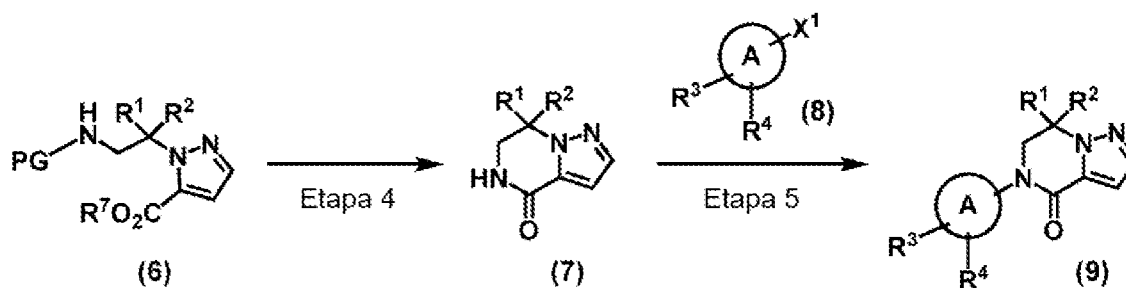
Los ejemplos de la base utilizada en la presente etapa incluyen, por ejemplo, bases orgánicas, tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina y piridina; bases inorgánicas, tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, d1hidrogenofosfato de potasio, hidrogenofosfato de dipotasio, fosfato de potasio, d1hidrogenofosfato de sodio, hidrogenofosfato disódico, fosfato de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidruro de sodio; y alcóxidos metálicos tales como metóxido de sodio y *terc*-butóxido de potasio.

Los ejemplos del catalizador de transferencia de fase utilizado en la presente etapa incluyen, por ejemplo, sulfato de hidrógeno de tetrabutilamonio.

Los ejemplos del disolvente inerte utilizado en la presente etapa incluyen, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como cloroformo y diclorometano; cetonas tales como acetona o metil etil cetona; hidrocarburos aromáticos tales como benceno y tolueno; disolventes etéricos tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano; alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol y 2-propanol; disolventes polares apróticos, tales como acetonitrilo, N, N-dimetilformamida y N-metil-2-pirrolidona; agua; y un disolvente mixto de los mismos.

### Preparación 3

El compuesto (9) se prepara mediante, por ejemplo, los siguientes procesos.



(En el esquema, el anillo A,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se han definido en el punto 1;  $R^7$  es metilo o etilo; PG es un grupo protector, tal como el grupo *terc*-butoxicarbonilo y el grupo benciloxicarbonilo; y  $X^1$  es yodo, bromo o cloro.)

etapa 4: El compuesto (7) se puede preparar eliminando un grupo protector de amina, PG, del Compuesto (6) en un disolvente inerte apropiado mediante cualquiera de los diversos métodos conocidos por una persona experta en la materia (véase T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª ed., John Wiley and Sons, inc., Nueva York (1999)), seguido de ciclización en presencia de una base o ácido apropiado. En la presente etapa, la eliminación de un grupo protector y la ciclización también pueden llevarse a cabo simultáneamente en un único sistema de reacción en presencia de una base o ácido apropiado en un disolvente inerte apropiado de acuerdo con métodos convencionales. La temperatura de reacción de la presente etapa generalmente varía desde  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado en el presente documento. El tiempo de reacción de la presente etapa varía de 1 minuto a 5 días.

Los ejemplos de la base utilizada en la presente etapa incluyen, por ejemplo, bases orgánicas, tal como trietilamina y piridina; bases inorgánicas, tal como carbonato de potasio y carbonato de sodio; y alcóxidos metálicos, tal como *terc*-butóxido de potasio.

Los ejemplos del ácido utilizado en la presente etapa incluyen, por ejemplo, ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico y ácidos orgánicos, tales como ácido acético y ácido trifluoroacético.

Los ejemplos del disolvente inerte utilizado en la presente etapa incluyen, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como cloroformo y diclorometano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno y tolueno; disolventes etéricos tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano; alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol y 2-propanol; disolventes polares apróticos, tales como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida y N-metil-2-pirrolidona; ácidos orgánicos, tal como ácido acético; y un disolvente mixto de los mismos.

etapa 5: El compuesto (9) se puede preparar en una reacción de acoplamiento del compuesto (7) y el compuesto (8) en presencia de un catalizador de metal de transición y una base apropiados en un disolvente inerte apropiado de acuerdo con métodos convencionales. La reacción podría llevarse a cabo en presencia de un ligando apropiado, si fuera necesario. La temperatura de reacción de la presente etapa generalmente varía desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado en el presente documento. El tiempo de reacción de la presente etapa varía de 1 minuto a 5 días. El compuesto (8) puede estar disponible en el mercado o sintetizarse mediante métodos conocidos.

Los ejemplos del catalizador de metal de transición utilizado en la presente etapa incluyen, por ejemplo, acetato de paladio (II), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), bis(tri-*terc*-butilfosfina) paladio (0), yoduro de cobre (I) y óxido de cobre (II).

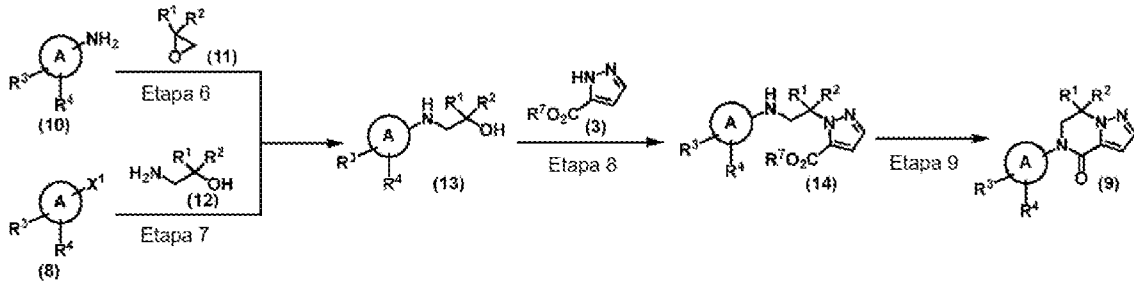
Los ejemplos del ligando utilizado en la presente etapa incluyen, por ejemplo, tri-*terc*-butilfosfina, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno y N,N'-dimetiletilendiamina.

Los ejemplos de la base utilizada en la presente etapa incluyen, por ejemplo, alcóxidos metálicos, tal como *terc*-butóxido de sodio y bases inorgánicas, tal como fosfato tripotásico y carbonato de potasio.

Los ejemplos del disolvente inerte utilizado en la presente etapa incluyen, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos tales como benceno y tolueno; disolventes etéricos tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano; disolventes polares apróticos, tal como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; y un disolvente mixto de los mismos.

Preparación 4

El compuesto (9) también se prepara mediante, por ejemplo, los siguientes procesos.



(En el esquema, el anillo A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se han definido en el punto 1; y R<sup>7</sup> y X<sup>1</sup> son como se han definido anteriormente).

etapa 6: El compuesto (13) se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto (10) y el compuesto (11) en un disolvente inerte apropiado de acuerdo con métodos convencionales. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base o un ácido con un aditivo apropiado, si es necesario y en presencia de un catalizador de transferencia de fase apropiado. La temperatura de reacción de la presente etapa generalmente varía desde -20 °C hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado en el presente documento. El tiempo de reacción de la presente etapa varía de 1 minuto a 10 días. Los compuestos (10) y (11) pueden estar disponibles en el mercado o sintetizarse mediante métodos conocidos.

Los ejemplos del aditivo utilizado en la presente etapa incluyen, por ejemplo, bromuro de litio.

Los ejemplos de la base utilizada en la presente etapa incluyen, por ejemplo, bases orgánicas, tal como trietilamina y piridina; y bases inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de sodio.

Los ejemplos del ácido utilizado en la presente etapa incluyen, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico y ácidos orgánicos tales como ácido p-toluenosulfónico y ácido trifluoroacético.

Los ejemplos del disolvente inerte utilizado en la presente etapa incluyen, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como cloroformo y diclorometano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno y tolueno; disolventes etéricos tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano; alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol y 2-propanol; disolventes polares apróticos, tales como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida y N-metil-2-pirrolidona; y un disolvente mixto de los mismos.

etapa 7: El compuesto (13) también se puede preparar acoplando el compuesto (8) y el compuesto (12) en presencia de un catalizador de metal de transición y una base apropiados en un disolvente inerte apropiado o en condiciones libres de disolvente.

La temperatura de reacción de la presente etapa generalmente varía desde -20 °C hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado en el presente documento. El tiempo de reacción de la presente etapa varía de 1 minuto a 5 días. El compuesto (8) y el compuesto (12) pueden estar disponibles en el mercado o sintetizarse mediante métodos conocidos.

Los ejemplos del catalizador de metal de transición utilizado en la presente etapa incluyen, por ejemplo, acetato de paladio (II), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), bis(tri-*terc*-butilfosfina) paladio (0), cloruro de cobre (I), bromuro de cobre (I), yoduro de cobre (I), acetato de cobre (I) y óxido de cobre (II).

Los ejemplos de la base utilizada en la presente etapa incluyen, por ejemplo, bases orgánicas, tal como trietilamina y piridina; y bases inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, hidróxido de potasio e hidróxido de sodio.

Los ejemplos del disolvente inerte utilizado en la presente etapa incluyen, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como cloroformo y diclorometano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno y tolueno; disolventes etéricos tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano; alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol y 2-propanol; disolventes polares apróticos, tales como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N-metil-2-pirrolidona y dimetilsulfóxido; agua; y un disolvente mixto de los mismos.

etapa 8: El compuesto (14) puede prepararse mediante la reacción de Mitsunobu del compuesto (3) y el compuesto (13) en un disolvente inerte apropiado de acuerdo con métodos convencionales. Específicamente, la reacción puede

llevarse a cabo en presencia de trifenilfosfina o tributilfosfina y un reactivo de reacción de Mitsunobu, tal como azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo y N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida, o con un reactivo de cianometilfosforano. La temperatura de reacción de la presente etapa generalmente varía desde -20 °C hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado en el presente documento. El tiempo de reacción de la presente etapa varía de 1 minuto a 5 días. El compuesto (3) puede estar disponible en el mercado o sintetizarse mediante métodos conocidos.

Los ejemplos del disolvente inerte utilizado en la presente etapa incluyen, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos tales como benceno y tolueno; disolventes etéricos tales como tetrahidrofurano, éter dietílico y 1,4-dioxano; y un disolvente mixto de los mismos.

etapa 9: El compuesto (9) puede prepararse mediante ciclización del compuesto (14) en presencia de una base o ácido apropiado en un disolvente inerte apropiado de acuerdo con métodos convencionales. La temperatura de reacción de la presente etapa generalmente varía desde -20 °C hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado en el presente documento. El tiempo de reacción de la presente etapa varía de 1 minuto a 5 días.

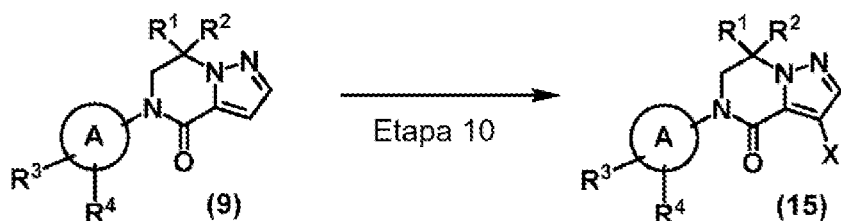
Los ejemplos de la base utilizada en la presente etapa incluyen, por ejemplo, bases orgánicas, tal como trietilamina y piridina; bases inorgánicas, tal como carbonato de potasio y carbonato de sodio; y alcóxidos metálicos, tal como *tert*-butóxido de potasio.

Los ejemplos del ácido utilizado en la presente etapa incluyen, por ejemplo, ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico y ácidos orgánicos, tales como ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato, ácido acético y ácido trifluoroacético.

Los ejemplos del disolvente inerte utilizado en la presente etapa incluyen, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como cloroformo y diclorometano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno y tolueno; disolventes etéricos tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano; alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol y 2-propanol; disolventes polares apróticos, tales como acetonitrilo, N, N-dimetilformamida y N-metil-2-pirrolidona; y un disolvente mixto de los mismos.

#### Preparación 5

El compuesto (15) se prepara mediante, por ejemplo, el siguiente proceso.



(En el esquema, el anillo A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se han definido en el punto 1; y X<sup>1</sup> es como se ha definido anteriormente).

etapa 10: El compuesto (15) se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto (9) y un agente halogenante apropiado en un disolvente inerte apropiado de acuerdo con métodos convencionales. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un aditivo o ácido apropiado, si fuera necesario. La temperatura de reacción de la presente etapa generalmente varía desde -20 °C hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado en el presente documento.

El tiempo de reacción de la presente etapa varía de 1 minuto a 5 días.

Los ejemplos del agente halogenante utilizado en la presente etapa incluyen, por ejemplo, N-yodosuccinimida, N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida, yodo, monoclورو de yodo, bromo y 1,3-diiodo-5,5-dimetilhidantoína.

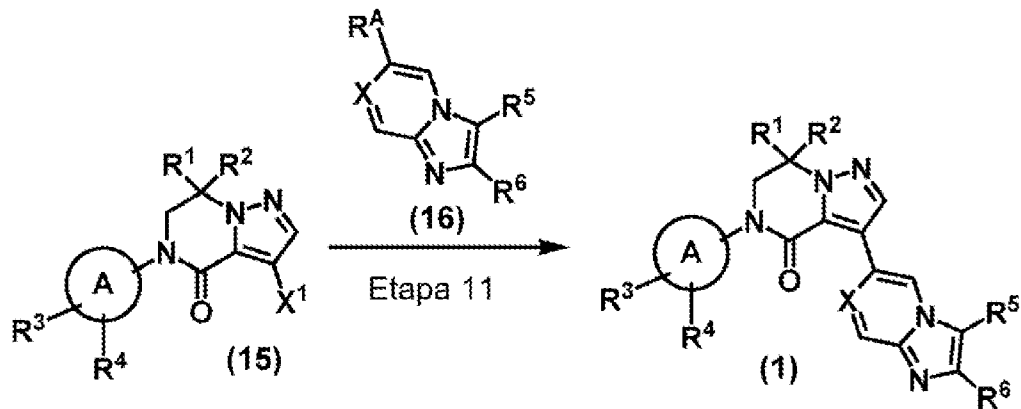
Los ejemplos del aditivo utilizado en la presente etapa incluyen, por ejemplo, nitrato de amonio y cerio (IV), acetato de sodio y hierro.

Los ejemplos del ácido utilizado en la presente etapa incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido *para*-toluenosulfónico y paratoluenosulfonato de piridinio.

Los ejemplos del disolvente inerte utilizado en la presente etapa incluyen, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo, diclorometano y tetracloruro de carbono; disolventes polares apróticos, tales como N,N-dimetilformamida y acetato de etilo; disolventes polares próticos, tal como el ácido acético; y un disolvente mixto de los mismos.

#### Preparación 6

El compuesto (1) se prepara mediante, por ejemplo, el siguiente proceso.



(En el esquema, el anillo A, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son como se han definido en el punto 1; X<sup>1</sup> es como se ha definido anteriormente; y R<sup>A</sup> es ácido borónico o éster de ácido borónico).

5 etapa 11: El compuesto (1) se puede preparar en una reacción de acoplamiento del compuesto (15) y el compuesto (16) en presencia de un catalizador de metal de transición y una base apropiados en un disolvente inerte apropiado de acuerdo con métodos convencionales. La presente etapa también puede llevarse a cabo en presencia de un ligando apropiado, si fuera necesario. La temperatura de reacción de la presente etapa generalmente varía desde la

10 temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado en el presente documento, preferentemente de 50 °C a 150 °C. El tiempo de reacción de la presente etapa generalmente varía de 1 minuto a 5 días, preferentemente de 1 minuto a 2 días. La presente etapa también puede llevarse a cabo bajo irradiación de microondas. El compuesto (16) puede estar disponible en el mercado o sintetizarse mediante métodos conocidos.

15 Los ejemplos del catalizador de metal de transición utilizado en la presente etapa incluyen, por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano y diclorobis[di-*tert*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfino]paladio (II).

20 Los ejemplos de la base utilizada en la presente etapa incluyen, por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y fosfato de potasio.

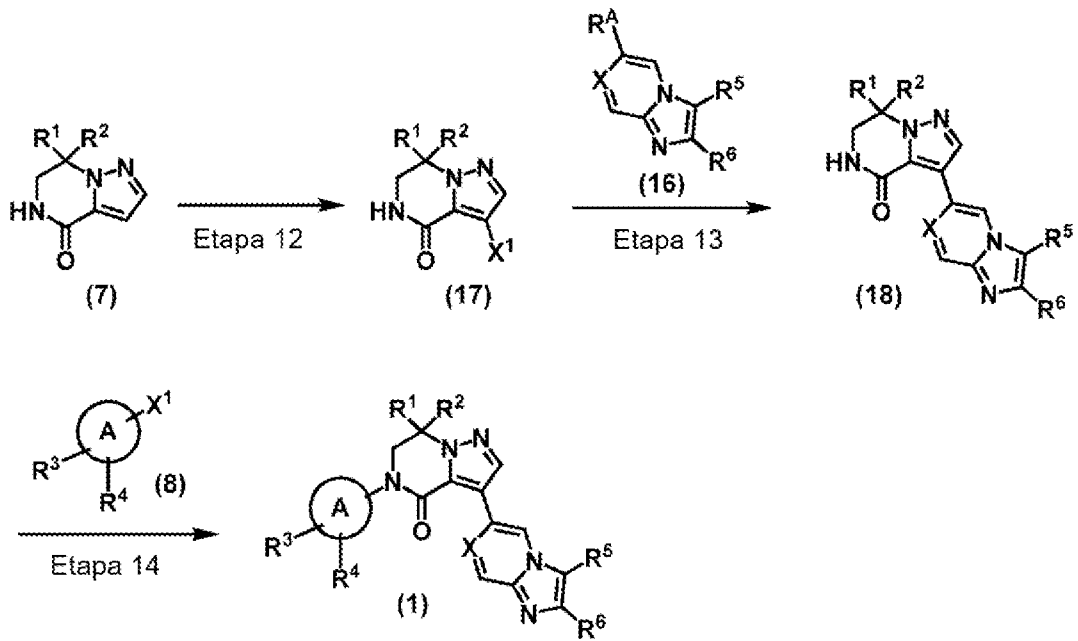
Los ejemplos del ligando utilizado en la presente etapa incluyen, por ejemplo, trifenilfosfina, tri-*tert*-butilfosfina, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisiopropilbifenilo.

25 Los ejemplos del disolvente inerte utilizado en la presente etapa incluyen, por ejemplo, disolventes etéricos tales como tetrahydrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano; disolventes polares apróticos, tales como N, N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona y acetonitrilo; hidrocarburos aromáticos tales como benceno y tolueno; agua; y un disolvente mixto de los mismos.

#### Preparación 7

El compuesto (1) también se prepara mediante, por ejemplo, los siguientes procesos.

30

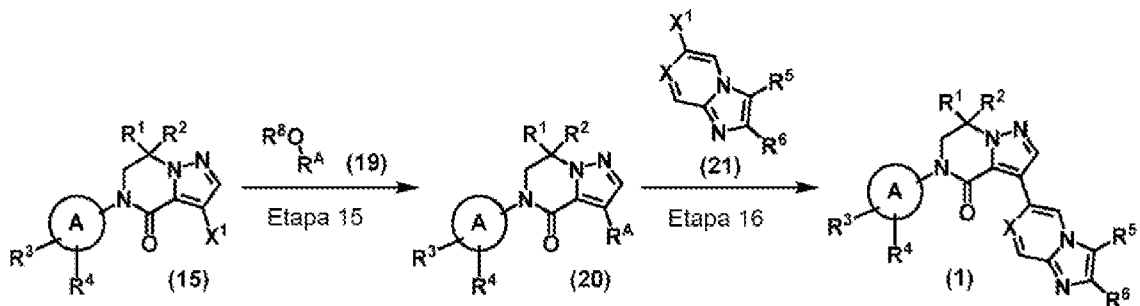


(En el esquema, el anillo A, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son como se han definido en el punto 1; y X<sup>1</sup> y R<sup>A</sup> (son como se han definido anteriormente).

- 5 etapa 12: El compuesto (17) se puede preparar de manera similar a la etapa 10 con el compuesto (7).
- etapa 13: El compuesto (18) se puede preparar de manera similar a la etapa 11 con el compuesto (17) y el compuesto (16).
- 10 etapa 14: El compuesto (1) se puede preparar de manera similar a la etapa 5 con el compuesto (8) y el compuesto (18).

Preparación 8

15 El compuesto (1) también se prepara mediante, por ejemplo, los siguientes procesos.



20 (En el esquema, el anillo A, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son como se han definido en el punto 1; X<sup>1</sup> y R<sup>A</sup> son como se han definido anteriormente; y R<sup>8</sup> es C<sub>1-4</sub> alquilo).

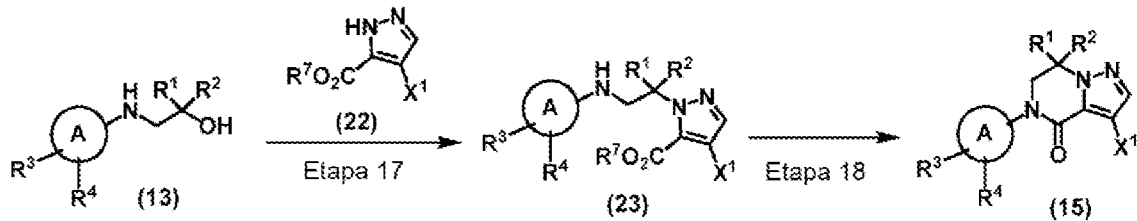
- etapa 15: El compuesto (20) se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto (15) y el compuesto (19) en presencia de una base apropiada en un disolvente inerte apropiado de acuerdo con métodos convencionales. La temperatura de reacción de la presente etapa generalmente varía de -78 °C hasta un punto de ebullición del disolvente utilizado en el presente documento, preferentemente desde -78 °C hasta la temperatura ambiente. El tiempo de reacción de la presente etapa generalmente varía de 1 minuto a 5 días, preferentemente de 1 minuto a 2 días. El compuesto (19) puede estar disponible en el mercado o sintetizarse mediante métodos conocidos.
- 25 Los ejemplos de la base utilizada en la presente etapa incluyen, por ejemplo, complejo de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio, n-butillitio, sec-butillitio, terc-butillitio, diisopropilamida de litio, tetrametilpiperidina de litio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio y hexametildisilazida de potasio.
- 30 Los ejemplos del disolvente inerte utilizado en la presente etapa incluyen, por ejemplo, disolventes etéricos tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos saturados como el n-hexano, n-heptano

y ciclohexano; y un disolvente mixto de los mismos.

etapa 16: El compuesto (1) se puede preparar de manera similar a la etapa 11 con el compuesto (20) y el compuesto (21). El compuesto (21) puede estar disponible en el mercado o sintetizarse mediante métodos conocidos.

5 Preparación 9

El compuesto (15) también se prepara mediante, por ejemplo, los siguientes procesos.



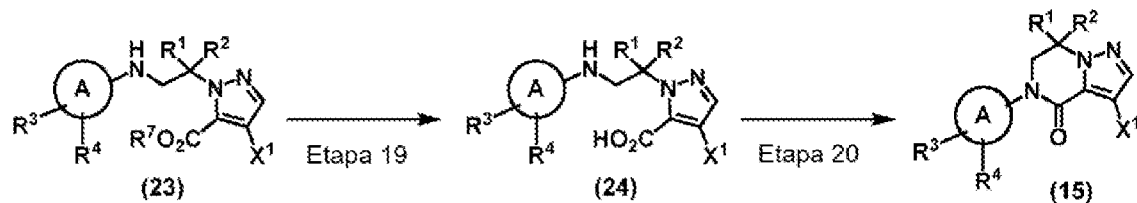
(En el esquema, el anillo A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se han definido en el punto 1; y R<sup>7</sup> y X<sup>1</sup> son como se han definido anteriormente).

15 etapa 17: El compuesto (23) se puede preparar de manera similar a la etapa 8 con el compuesto (13) y el compuesto (22). El compuesto (22) puede estar disponible en el mercado o sintetizarse mediante métodos conocidos.

etapa 18: El compuesto (15) se puede preparar de manera similar a la etapa 9 con el compuesto (23).

20 Preparación 10

El compuesto (15) también se prepara mediante, por ejemplo, los siguientes procesos.



(En el esquema, el anillo A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se han definido en el punto 1; y R<sup>7</sup> y X<sup>1</sup> son como se han definido anteriormente).

30 etapa 19: El compuesto (24) se puede preparar por hidrólisis del grupo éster del compuesto (23) en un disolvente inerte apropiado mediante cualquiera de los diversos métodos conocidos por una persona experta en la materia (por ejemplo, los métodos descritos en R. C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", 2<sup>a</sup> ed., John Wiley and Sons, Inc., Nueva York (1999)) según métodos convencionales.

etapa 20: El compuesto (15) se puede preparar de manera similar a la etapa 9 con el compuesto (24).

35 Preparación 11

El compuesto (26) también se prepara mediante, por ejemplo, el siguiente proceso.



(En el esquema, el anillo A, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> son como se han definido en el punto 1; y X<sup>2</sup> es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo).

etapa 21: El compuesto (26) se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto (25) y un agente halogenante en un disolvente inerte apropiado de acuerdo con métodos convencionales. La reacción también puede llevarse a cabo en presencia de un aditivo o ácido, si fuera necesario. La temperatura de reacción generalmente varía de -20 °C hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado en el presente documento. El tiempo de reacción varía de 1 minuto a 5 días.

Los ejemplos del agente halogenante descrito en el presente documento incluyen, por ejemplo, bis(tetrafluoroborato) de 1-fluoro-4-metil-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano, trifluorometanosulfonato de 1-fluoropiridinio, N-fluorobencenosulfonimida, N-yodosuccinimida, N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida, yodo, monocloruro de yodo, bromo y 1,3-diiodo-5,5-dimetilhidantoína.

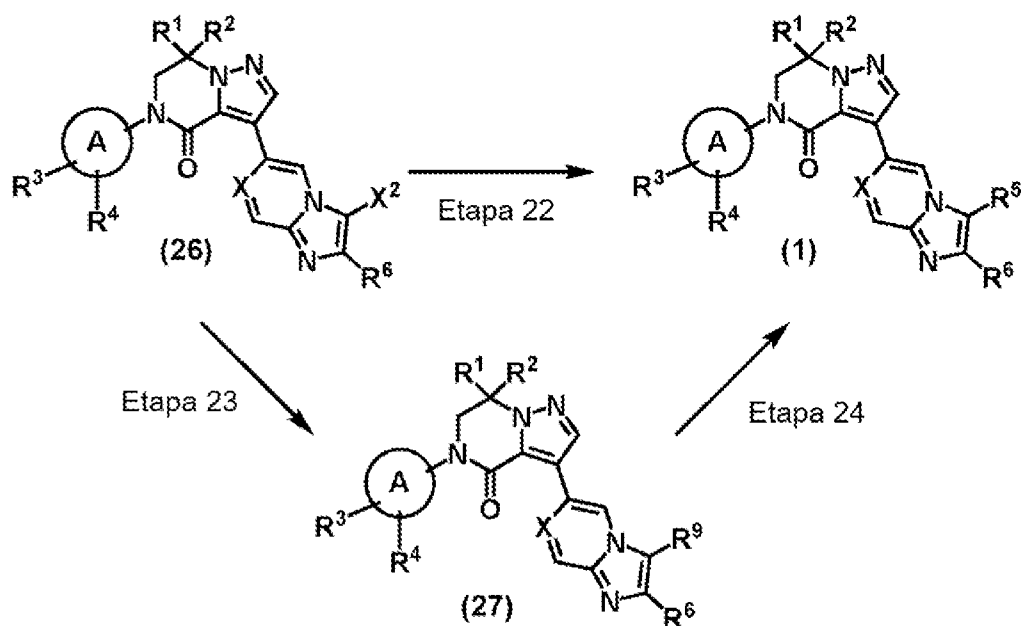
Los ejemplos del aditivo incluido en el presente documento incluyen, por ejemplo, nitrato de amonio y cerio (IV), acetato de sodio y hierro.

Los ejemplos del ácido mencionado en el presente documento incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido paratoluenosulfónico y para-toluenosulfonato de piridinio.

Los ejemplos del disolvente inerte del presente documento incluyen, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo, diclorometano y tetracloruro de carbono; disolventes polares apróticos, tales como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida y acetato de etilo; disolventes polares próticos, tal como el ácido acético; y un disolvente mixto de los mismos.

## 20 Preparación 12

El compuesto (1) también se prepara mediante, por ejemplo, los siguientes procesos.



(En el esquema, el anillo A, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son como se han definido en el punto 1; X<sup>2</sup> es como se ha definido anteriormente; y R<sup>9</sup> es vinilo o alilo.)

etapa 22: El compuesto (1) se puede preparar acoplando el compuesto (26) y un reactivo de ácido borónico o un reactivo de alquilzinc en presencia de un catalizador de metal de transición apropiado en un disolvente inerte apropiado. La presente etapa también puede llevarse a cabo en presencia de una base apropiada y/o un ligando apropiado, si fuera necesario. La temperatura de reacción de la presente etapa generalmente varía desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado en el presente documento, preferentemente de 50 °C a 150 °C. El tiempo de reacción de la presente etapa generalmente varía de 1 minuto a 5 días, preferentemente de 1 minuto a 2 días. La presente etapa también puede llevarse a cabo bajo irradiación de microondas.

Los ejemplos del ácido borónico utilizado en la presente etapa incluyen, por ejemplo, ácido metilborónico, ácido etilborónico y trimetilboroxina; pero sin limitación a los mismos.

Los ejemplos del reactivo de alquilzinc utilizado en la presente etapa incluyen, por ejemplo, cloruro de metilzinc y cloruro de etilzinc; pero sin limitación a los mismos.

Los ejemplos del catalizador de metal de transición utilizado en la presente etapa incluyen, por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (II) diclorometano, diclorobis[di-*tert*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina]paladio (II) y bis-(triter-*t*-butilfosfina) paladio (0); pero sin limitación a

los mismos.

Los ejemplos de la base utilizada en la presente etapa incluyen, por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y fosfato de potasio; pero sin limitación a los mismos.

5 Los ejemplos del ligando utilizado en la presente etapa incluyen, por ejemplo, trifenilfosfina, tri-*terc*-butilfosfina, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo; pero sin limitación a los mismos.

10 Los ejemplos del disolvente inerte utilizado en la presente etapa incluyen, por ejemplo, disolventes etéricos tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano; disolventes polares apróticos, tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona y acetonitrilo; hidrocarburos aromáticos tales como benceno y tolueno; agua; y un disolvente mixto del mismo; pero sin limitación a los mismos.

15 etapa 23: El compuesto (27) se puede preparar en una reacción de acoplamiento del compuesto (26) y un reactivo de ácido borónico en presencia de un catalizador de metal de transición apropiado y una base apropiada en un disolvente inerte apropiado de acuerdo con métodos convencionales. La presente etapa también puede llevarse a cabo en presencia de un ligando apropiado, si fuera necesario. La temperatura de reacción de la presente etapa generalmente varía desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado en el presente documento, preferentemente de 50 °C a 150 °C. El tiempo de reacción de la presente etapa generalmente varía de 1 minuto a 5 días, preferentemente de 1 minuto a 2 días. La presente etapa también puede llevarse a cabo bajo irradiación de microondas.

20 Los ejemplos del ácido borónico utilizado en la presente etapa incluyen, por ejemplo, 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano, ácido cis-propenilborónico, ácido trans-propenilborónico y éster de pinacol del ácido alilborónico; pero sin limitación a los mismos.

25 Los ejemplos del catalizador de metal de transición utilizado en la presente etapa incluyen, por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (II) diclorometano y diclorobis[di-*terc*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfino]paladio (II); pero sin limitación a los mismos.

Los ejemplos de la base utilizada en la presente etapa incluyen, por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y fosfato de potasio; pero sin limitación a los mismos.

30 Los ejemplos del ligando utilizado en la presente etapa incluyen, por ejemplo, trifenilfosfina, tri-*terc*-butilfosfina, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo; pero sin limitación a los mismos.

35 Los ejemplos del disolvente inerte utilizado en la presente etapa incluyen, por ejemplo, disolventes etéricos tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano; disolventes polares apróticos, tales como N, N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona y acetonitrilo; hidrocarburos aromáticos tales como benceno y tolueno; agua; y un disolvente mixto del mismo; pero sin limitación a los mismos.

40 etapa 24: El compuesto (1) se puede preparar mediante hidrogenación de un enlace de carbono insaturado del compuesto (27) en un disolvente inerte apropiado mediante cualquiera de los diversos métodos conocidos por una persona experta en la materia (por ejemplo, los métodos descritos en R. C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", 2ª ed., John Wiley and Sons, Inc., Nueva York (1999)) según métodos convencionales. La temperatura de reacción de la presente etapa generalmente varía desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado en el presente documento. El tiempo de reacción de la presente etapa varía de 1 minuto a 5 días.

45 Las bases utilizadas en cada etapa de cada preparación deben seleccionarse adecuadamente dependiendo de las reacciones y los materiales de partida, e incluyen, por ejemplo, bicarbonatos alcalinos tales como bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio; carbonatos alcalinos tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio; hidruros metálicos tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio; hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio y *terc*-butóxido de sodio; bases orgánicas de metales tales como butililitio y diisopropilamida de litio; y bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina (DMAP) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno (DBU).

55 Los disolventes utilizados en cada etapa de cada preparación deben seleccionarse adecuadamente dependiendo de las reacciones y los materiales de partida, e incluyen, por ejemplo, alcoholes, tales como metanol, etanol e isopropanol; cetonas tales como acetona o metil etil cetona; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno y cloroformo; éteres tales como tetrahidrofurano (THF) y 1,4-dioxano; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y benceno; hidrocarburos alifáticos tales como hexano y heptano; ésteres tales como acetato de etilo o acetato de propilo; amidas tales como N,N-dimetilformamida (DMF) y N-metil-2-pirrolidona; sulfóxidos tal como dimetilsulfóxido (DMSO); y nitrilos tal como acetonitrilo; y estos disolventes pueden utilizarse en un solo componente o en una mezcla de dos o más disolventes. Se puede utilizar una base orgánica en lugar de un disolvente dependiendo de las reacciones.

65 Los intermedios y compuestos deseados en cada preparación se pueden aislar con procedimientos de purificación comúnmente utilizados en la química sintética orgánica, tal como la neutralización, filtración, extracción, lavado, secado, concentración, recristalización y una variedad de cromatografía (por ejemplo, cromatografía en columna de gel de sílice, cromatografía en columna de intercambio iónico y cromatografía líquida preparativa). Los disolventes

para la recristalización incluyen, por ejemplo, disolventes alcohólicos, tales como metanol, etanol y 2-propanol; disolventes etéricos tal como éter dietílico; disolventes estéricos tal como acetato de etilo; disolventes de hidrocarburos aromáticos tales como benceno y tolueno; disolventes cetónicos tal como acetona; disolventes halogenados tales como diclorometano y cloroformo; disolventes de hidrocarburos, tales como hexano; disolventes apróticos tales como N,N-dimetilformamida y acetonitrilo; agua; y un disolvente mixto de los mismos. Otros procedimientos de purificación incluyen métodos descritos en *Experimental Chemistry* (editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen) vol. 1. Las estructuras moleculares del presente compuesto se pueden determinar fácilmente mediante espectroscopia, tal como el método de resonancia magnética nuclear, técnica de absorción infrarroja, espectroscopia dicróica circular y espectroscopia de masas con referencia a las estructuras correspondientes derivadas de los materiales de partida. Los intermedios también pueden utilizarse en una reacción siguiente sin ninguna purificación específica.

El presente compuesto puede causar asimetría o tener un sustituyente con un carbono asimétrico, y dicho compuesto puede tener isómeros ópticos. El presente compuesto incluye una mezcla de estos isómeros y un isómero separado, y puede prepararse de acuerdo con métodos convencionales. Dichos métodos incluyen, por ejemplo, aquellos que utilizan un material de partida con un centro asimétrico y aquellos cuya asimetría se introduce durante cualquiera de las etapas intermedias. Por ejemplo, un isómero óptico puede obtenerse a partir de un material de partida ópticamente activo correspondiente o mediante resolución óptica en cualquiera de las etapas apropiadas durante su proceso de preparación. Esta resolución óptica incluye, por ejemplo, HPLC con columna de separación para isómeros ópticos. Cuando un compuesto de Fórmula (1) o intermedios del mismo pueden tener un grupo funcional básico, se puede utilizar una técnica de diastereómeros para formar una sal correspondiente con un ácido ópticamente activo (por ejemplo, ácido monocarboxílico tal como ácido mandélico, N-benciloxialanina y ácido láctico; ácido dicarboxílico tal como ácido tartárico, ácido o-diisopropilidenetartárico y ácido málico; y ácido sulfónico tal como ácido canforsulfónico y ácido bromocanforsulfónico) en un disolvente inerte (por ejemplo, disolventes alcohólicos tal como metanol, etanol y 2-propanol; disolventes etéricos tal como éter dietílico; disolventes estéricos tal como acetato de etilo; disolventes de hidrocarburos tal como tolueno; disolventes apróticos tal como acetonitrilo; y un disolvente mixto de dos o más seleccionados de los disolventes mencionados anteriormente).

Cuando el presente compuesto o sus intermedios pueden tener un grupo funcional ácido tal como un grupo carboxilo, la resolución óptica se puede llevar a cabo para formar una sal correspondiente con una amina ópticamente activa (por ejemplo, aminas orgánicas tal como 1-feniletilamina, quinina, quinidina, cinchonidina, cinconina y estricnina).

La temperatura de formación de una sal se selecciona entre el intervalo de -50 °C hasta el punto de ebullición de un disolvente, preferentemente el intervalo de 0 °C hasta el punto de ebullición, más preferentemente el intervalo desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición de un disolvente. Para mejorar la pureza óptica, es deseable aumentar la temperatura hasta cerca del punto de ebullición de un disolvente. Una sal precipitada puede enfriarse opcionalmente para ser recolectada por filtración a fin de mejorar los rendimientos. La cantidad de un ácido o amina ópticamente activos utilizada varía de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 equivalentes para un sustrato correspondiente, preferentemente alrededor de 1 equivalente. Un cristal puede recristalizarse opcionalmente en un disolvente inerte (por ejemplo, disolventes alcohólicos tal como metanol, etanol y 2-propanol; disolvente de éter tal como éter dietílico; disolventes estéricos tal como acetato de etilo; disolventes de hidrocarburos tal como tolueno; disolventes apróticos tal como acetonitrilo; y un disolvente mixto de dos o más seleccionados entre los disolventes mencionados anteriormente) para dar una sal ópticamente activa altamente pura correspondiente. Una sal resuelta ópticamente puede tratarse opcionalmente con un ácido o una base de acuerdo con métodos convencionales para dar una forma libre correspondiente.

El presente compuesto tiene actividad de modulador alostérico negativo (NAM) del receptor mGlu2, y puede ser un nuevo agente terapéutico y/o agente preventivo para enfermedades que involucran a los receptores mGlu del Grupo II (es decir, subtipo 2 del receptor metabotrópico de glutamato (mGluR2) y/o subtipo 3 del receptor metabotrópico de glutamato (mGluR3), preferentemente mGluR2), que muestra modulación alostérica negativa a los receptores mGlu del Grupo II. Estas enfermedades que involucran a los receptores mGlu del Grupo II incluyen enfermedades psiquiátricas y enfermedades neurodegenerativas, específicamente trastorno depresivo mayor, trastornos depresivos (tal como depresión mayor, depresión resistente al tratamiento y depresión crónica), trastorno bipolar y trastornos relacionados (tal como depresión bipolar), trastornos de ansiedad (tal como trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad social y fobia específica), trastorno de estrés postraumático, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés agudo, esquizofrenia, trastorno del espectro autista, enfermedad de Alzheimer, disfunción cognitiva, demencia, drogodependencia, obesidad, convulsión, temblor, dolor y trastornos del sueño.

Entre estas enfermedades psiquiátricas y enfermedades neurodegenerativas, una enfermedad objeto de estudio preferible es el trastorno depresivo mayor, trastornos depresivos (tal como depresión mayor, depresión resistente al tratamiento y depresión crónica), trastorno bipolar y trastornos relacionados (tal como depresión bipolar), trastornos de ansiedad (tal como trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad social y fobia específica), trastorno de estrés postraumático, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés agudo, enfermedad de Alzheimer, disfunción cognitiva, demencia, drogodependencia, obesidad, convulsión, temblor, dolor o trastorno del sueño.

La vía de administración del presente compuesto puede ser cualquiera de las siguientes: administración oral, parenteral o intrarrectal, y la dosis diaria varía dependiendo de condiciones tales como compuestos, vías de

administración y síntomas o edades de los pacientes. En el caso de administración oral, se puede administrar a un adulto una dosis diaria de entre 0,01 y 1000 mg, preferentemente entre 0,1 y 500 mg, en una única dosis o en varias dosis divididas.

5 El presente compuesto puede administrarse por vía oral o parenteral directamente o en una forma de dosificación adecuada después de la formulación. Una forma de dosificación de este tipo incluye, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, líquidos, suspensiones, inyecciones, parches y cataplasmas; pero sin limitaciones. Las formulaciones se preparan con excipientes farmacéuticamente aceptables de acuerdo con métodos conocidos. Dichos excipientes pueden seleccionarse entre vehículos, desintegrantes, aglutinantes, fluidificadores, lubricantes, agentes de recubrimiento, solubilizantes, agentes solubilizantes, agentes espesantes, dispersantes, agentes estabilizantes, agentes edulcorantes y fragancias según la finalidad. Dichos excipientes incluyen, por ejemplo, lactosa, manitol, celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, almidón de maíz, almidón parcialmente pregelatinizado, carmelosa de calcio, croscarmelosa de sodio, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alcohol polivinílico, estearato de magnesio, estearilfumarato de sodio, polietilenglicol, propilenglicol, óxido de titanio y talco.

15 El presente compuesto puede usarse en combinación con uno o más fármacos antipsicóticos para tratar una o más enfermedades psiquiátricas o enfermedades neurodegenerativas descritas en el presente documento. Estos fármacos antipsicóticos incluyen, por ejemplo, agentes terapéuticos del trastorno depresivo mayor, trastornos depresivos (tal como depresión mayor, depresión resistente al tratamiento y depresión crónica), trastorno bipolar y trastornos relacionados (tal como depresión bipolar), trastornos de ansiedad (tal como trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad social y fobia específica), trastorno de estrés postraumático, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés agudo, esquizofrenia, trastorno del espectro autista, enfermedad de Alzheimer, disfunción cognitiva, demencia, drogodependencia, obesidad, convulsión, temblor, dolor y trastornos del sueño. El intervalo de administración del presente compuesto y estos agentes terapéuticos no está limitado; es decir, estos pueden administrarse a un sujeto al mismo tiempo o con un intervalo adecuado. Como alternativa, el presente compuesto y cualquiera de estos agentes terapéuticos pueden formularse en un único fármaco combinado. La dosis de estos agentes terapéuticos se puede determinar adecuadamente basándose en las dosis utilizadas clínicamente de los mismos. La proporción de combinación del presente compuesto y cualquiera de estos agentes terapéuticos se puede determinar adecuadamente en función de la condición de los sujetos a los que se les va a administrar, vías de administración, enfermedades objetivo, síntomas y combinaciones de los mismos.

20 Cuando el presente compuesto se utiliza como principio farmacéutico activo, no está destinado a ser utilizado únicamente para seres humanos, pero se puede utilizar para otros animales, tales como los gatos, perros, vacas, pollos y peces, además de seres humanos.

35 La presente invención se explica con más detalle a continuación haciendo referencia a ejemplos de referencia, ejemplos y pruebas.

Los nombres de compuestos utilizados en los ejemplos de referencia y ejemplos siguientes no se basan necesariamente en el sistema de nomenclatura IUPAC. Para simplificar las descripciones, se pueden utilizar abreviaturas.

### Ejemplos

45 Los compuestos se identificaron mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear de protones (RMN-<sup>1</sup>H), LC-MS y similares. Para la espectroscopia de resonancia magnética nuclear, se utilizó tetrametilsilano como patrón interno.

50 Se utilizaron columnas de gel de sílice y columnas de amino fabricadas por Yamazen Corporation para cromatografía en columna y cromatografía de amino en los ejemplos de referencia y ejemplos. En la purificación por TLC, se utilizó gel de sílice 60F254 (Merck) para la TLC (placa de gel de sílice) y para la TLC (placa de gel de sílice NH) se utilizó placa de TLC NH (Fuji Silysia).

Los siguientes aparatos se utilizaron en los ejemplos de referencia y ejemplos. Se obtuvieron diversos datos con los siguientes aparatos en los ejemplos de referencia y ejemplos. Reactor de microondas: Espectros de RMN del iniciador Biotage AB: [RMN-<sup>1</sup>H] (400 MHz: espectros LC-MS AL 400 de la serie JEOL JNM-AL: LC de ultrarrendimiento ACQUITY™ de Waters

55 cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC): difracción de rayos X en polvo Shimazu LC-20: sistema de difracción de rayos X Spectris Power Analizador elemental Empyrian CHN: FlasH 2000 fabricado por Thermo Fisher Scientific Inc.

60 Analizador de iones: ICS-5000+ fabricado por Thermo Fisher Scientific Inc.

Los compuestos en los ejemplos de referencia y ejemplos fueron nombrados por ACD/Nombre (ACD/Labs 12.0, Advanced Chemistry Development Inc.).

65 Los datos de LC-MS en los ejemplos de referencia y ejemplos se midieron en las siguientes condiciones. Los valores observados en espectroscopia de masas [MS(m/z)] se muestran en [M+H]<sup>+</sup>. Condiciones de medición  
Columna: Columna ACQUITY UPLC BEH C18 de 1,7 μm y 2,1 x 30 mm

## ES 2 991 283 T3

Disolvente: Solución A: HCOOH al 0,05 %/H<sub>2</sub>O, Solución B: CH<sub>3</sub>CN

Condiciones del gradiente:

0,0-1,3 min; A/B = 90/10 a 5/95 (gradiente lineal)

1,3-1,5 min; A/B = 90/10

5 Caudal: 0,80 ml/min

UV: 220 nm, 254 nm

Temperatura de la columna: 40 °C

10 Los datos del cromatógrafo de líquidos de alto rendimiento (HPLC) en los ejemplos de referencia y ejemplos se midieron en las siguientes condiciones. Los tiempos de retención se muestran en Tr (min).

Columna: Phenomenex Kinetex 2,6 µm C18 (75 x 3,0 mm)

Disolvente: Solución A: TFA al 0,035 %/H<sub>2</sub>O, Solución B: TFA al 0,035 %/CH<sub>3</sub>CN

Condiciones del gradiente:

0,0 min; A/B = 99/1

15 0,0-5,70 min; A/B = 99/1 a 1/99

(Gradiente lineal)

5,70-8,00 min; A/B = 1/99

Caudal: 0,90 ml/min

UV: 220 nm, 254 nm

20 Temperatura de la columna: 40 °C

La medición de difracción de rayos X en polvo en los ejemplos de referencia y ejemplos se realizó en las siguientes condiciones.

Tubo de rayos X: CuKα (longitud de onda: 1,54 Angstrom)

25 Voltaje del tubo: 45 kV

Corriente del tubo: 40 mA

Intervalo de medición: 4 a 40 grados (2θ)

Intervalo de etapa: 0,013 grados

Tiempo de integración: 100 segundos/etapa

30 Los patrones de difracción (espectros XRD) obtenidos se muestran en las Figuras 1 a 3.

Las formas cristalinas se pueden determinar sobre la base de los picos de difracción característicos de cada cristal que se muestran en los diagramas de difracción de las Figuras 1 a 3.

Los picos de difracción principales y característicos determinados en los patrones de difracción de las Figuras 1 a 3 se muestran a continuación. Los valores de pico de difracción de los ángulos de difracción 2θ (°) en los siguientes

35 ejemplos pueden comprender una cierta cantidad de desviaciones de medición dependiendo de los aparatos de medición o las condiciones de medición. Específicamente, tales desviaciones de medición pueden estar dentro del intervalo de ± 0,2, preferentemente ± 0,1.

Los análisis elementales de CHN en los ejemplos de referencia y ejemplos se realizaron en las siguientes condiciones.

40 Temperatura del horno de combustión: 1000 °C

Reducción de la temperatura del horno: 700 °C

Temperatura en baño de temperatura constante: 55 °C

Tiempo de análisis: 600 segundos

Caudal de gas helio: 110 ml/min

45 Tasa de inyección de gas oxígeno: 75 ml/min

Los análisis de iones en los ejemplos de referencia y ejemplos se realizaron en las siguientes condiciones.

Cartucho para pretratamiento de muestras: TOYO IC-SP M

Detector: Detector de conductividad

50 Columna de protección: IonPac AG11-HC (0,4 mm de diámetro interior x 50 mm, Thermo Fisher Scientific)

Columna: IonPac AS11-HC (0,4 mm de diámetro interior x 250 mm, Thermo Fisher Scientific)

Supresor: ACES-300 (4 mm de diámetro interior, Thermo Fisher Scientific)

Horno de columna: 30 °C

Caudal: 0,015 ml/min

55 Tasa de inyección: 0,4 µl

Tiempo de análisis: 18 min

Eluyente: solución de hidróxido de potasio preparada con generador de eluyente EGC KOH (capilar)

Condiciones del gradiente (concentraciones de eluyente)

0-5 min; 10 mM

60 5-10 min; 10-30 mM (gradiente lineal)

10-18 min; 30 mM

Las siguientes abreviaturas pueden utilizarse en ejemplos de referencia y ejemplos. CDCl<sub>3</sub>: deuterocloroformo CD<sub>3</sub>OD: deuterometanol DMSO-d<sub>6</sub>: deuterodimetilsulfóxido s: singlete d: doblete t: triplete

65 c: cuadruplete

m: multiplete

a: ancho

dd: doblete de dobletes

td: doblete de tripletes

J: constante de acoplamiento

5 Hz: Hertz min: minuto

atm: atmósfera

HATU: Hexafluorofosfato de 0-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

HPLC: Cromatografía líquida de alto rendimiento

THF: tetrahidrofurano

10 DME: 1,2-dimetoxietano

TEA: ácido trifluoroacético

DME: N,N-dimetilformamida

HBTU: Hexafluorofosfato de 0-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

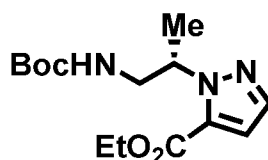
X-Fos: 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo

15 S-fos: 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo

N.D.: No detectado

ULR: Unidades relativas de luz

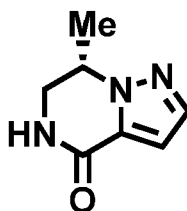
20 Ejemplo de referencia 1: 1-((2S)-1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propan-2-il)-1H-pirazolo-5-carboxilato de etilo



25 A una solución de N-[(2R)-2-hidroxiopropil]carbamato de *tert*-butilo (18,3 g) en THF (130 ml), se le añadieron 1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (16,1 g) y trifenilfosfina (30,2 g) a temperatura ambiente y, a continuación, se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (60,6 ml, 1,9 mol/l de solución de tolueno) durante 30 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación se le añadió agua (130 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo y las capas orgánicas separadas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Al residuo resultante se le añadió hexano: éter dietílico (1:1, 200 ml) y el sólido resultante se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto en bruto. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (26,5 g).

30 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,52 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,83 (1H, d, J = 1,8 Hz), 5,58-5,48 (1H, m), 4,88 (1H, s), 4,34 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,66-3,49 (2H, m), 1,47-1,33 (15H, m).

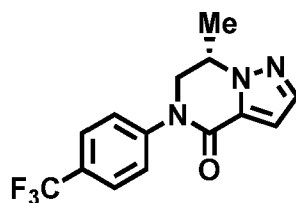
35 Ejemplo de referencia 2: (7S)-7-metil-6,7-d1Hidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona



40 A una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 1 (26,5 g) en tolueno (90 ml) se le añadió TFA (27,8 ml) a temperatura de baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en DMF (150 ml). A la misma se le añadió gota a gota trietilamina (37,9 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 7 horas y a continuación se le añadió agua (300 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos adicionales. La mezcla se extrajo con cloroformo:metanol (4:1) 14 veces y a continuación las capas orgánicas separadas se combinaron y se secaron bajo sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Al residuo resultante se le añadió éter dietílico (100 ml) y la mezcla se agitó. El sólido resultante se recogió por filtración (6,51 g). El filtrado se concentró a presión reducida y al residuo resultante se le añadió éter dietílico (100 ml). La mezcla se agitó y el sólido resultante se recogió por filtración (2,51 g). Los sólidos resultantes se combinaron para dar el compuesto del título (8,66 g).

45 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,57 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,88 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,88-6,82 (1H, m), 4,60-4,50 (1H, m), 3,80 (1H, ddd, J = 7,6, 4,8, 3,6 Hz), 3,49 (1H, ddd, J = 10,4, 7,6, 2,8 Hz), 1,62 (3H, d, J = 6,1 Hz).

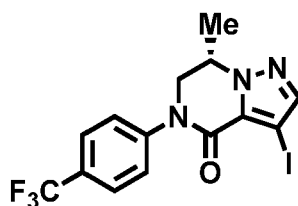
Ejemplo de referencia 3: (7S)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-d1Hidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona



5 A una suspensión de 1-bromo-4-(trifluorometil)benceno (60,6 g), el compuesto del Ejemplo de referencia 2 (33,92 g) y carbonato de potasio (62 g) en tolueno (746 ml) se añadieron N, N'-dimetiletilendiamina (11,87 g) y yoduro de cobre (8,55 g), y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y a continuación se le añadieron agua amoniacal al 14 % (750 ml) y acetato de etilo (750 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se separó en capas y la capa orgánica se lavó secuencialmente con agua amoniacal al 14 % (750 ml) y salmuera (400 ml), y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron isopropanol (760 ml), carbón activado (7,6 g) y gel de sílice (24 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de Celite y se lavó con acetato de etilo (200 ml) tres veces, y a continuación el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (71,8 g).

10 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,68 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,60 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,97 (1H, d, J = 1,8 Hz), 4,75-4,67 (1H, m), 4,21 (1H, dd, J = 12,5, 4,3 Hz), 3,95 (1H, dd, J = 12,5, 7,6 Hz), 1,69 (3H, d, J = 6,7 Hz).

15 Ejemplo de referencia 4: (7S)-3-yodo-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona

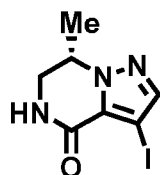


20 Una suspensión del compuesto del Ejemplo de referencia 3 (104,9 g) y 1,3-diyodo-5,5-dimetilhidantoína (88 g) en ácido acético (662 ml) se agitó a 100 °C durante 1 hora. La suspensión de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y a continuación se le añadió gota a gota agua (330 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron gota a gota hexano (200 ml) y agua (990 ml), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con hexano (150 ml) tres veces para dar un producto en bruto (146 g). Al producto en bruto resultante se le añadió isopropanol (438 ml). La mezcla se agitó a 75 °C y a continuación se dejó enfriar gradualmente a 55 °C. A la mezcla se le añadió agua gota a gota (657 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora y a continuación se enfrió a 15 °C durante 3 horas. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con isopropanol:agua (1:2) dos veces y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (133 g).

25 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,68-7,66 (3H, m), 7,49 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,75-4,71 (1H, m), 4,22 (1H, dd, J = 12,5, 4,3 Hz), 3,95 (1H, dd, J = 12,5, 7,6 Hz), 1,67 (3H, d, J = 6,1 Hz).

30

Ejemplo de referencia 5: (7S)-3-yodo-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona

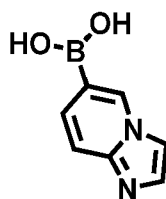


35 A una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 2 (5,15 g) en ácido acético (85 ml) se le añadió 1,3-diyodo-5,5-dimetilhidantoína (10,35 g). La solución de reacción se agitó a 100 °C durante 4 horas y a continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente. A la solución se le añadió solución acuosa saturable de tiosulfato de sodio. La mezcla se extrajo con cloroformo:etanol (4:1) dos veces y a continuación las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (11,06 g).

40 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,93 (1H, s), 4,54-4,47 (1H, m), 3,66-3,61 (1H, m), 3,33-3,29 (1H, m), 1,42 (3H, d, J = 6,1 Hz).

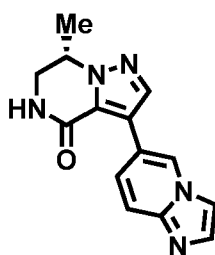
LC-MS, m/z; 278[M+H]<sup>+</sup> tiempo de retención; 0,567 min

45 Ejemplo de referencia 6: Ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-ilborónico



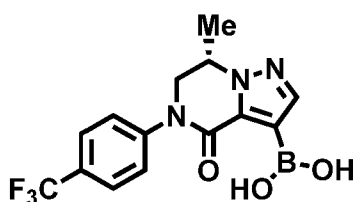
Se calentó a reflujo una mezcla de bis(pinacolato)diboro (3,74 g), 6-bromoimidazo[1,2-a]piridina (2,23 g), cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (IT) (0,924 g) y acetato de potasio (2,78 g) en tolueno (16 ml) con agitación durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y a continuación se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto en bruto del compuesto del título. LC-MS, m/z; 163[M+H]<sup>+</sup> tiempo de retención; 0,243 min

Ejemplo de referencia 7: (7S)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona



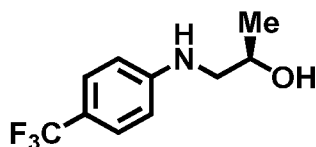
Se calentó a reflujo una mezcla del compuesto del Ejemplo de referencia 5 (2,41 g), el compuesto del Ejemplo de referencia 6 (1,83 g), acetato de paladio (195 mg), X-fos (830 mg) y carbonato de potasio (2,41 g) en 1,2-dimetoxietano (16 ml)/agua (8 ml) con agitación durante 4 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, a continuación se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite. Al filtrado se le añadió agua y la mezcla se separó en capas. La capa orgánica se lavó con salmuera, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice amino (cloroformo/metanol) para dar el compuesto del título (693,9 mg). LC-MS, m/z; 268[M+H]<sup>+</sup> tiempo de retención; 0,376 min

Ejemplo de referencia 8: Ácido {(7S)-7-metil-4-oxo-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il}borónico



A una solución del compuesto del Ejemplo de referencia 4 (10,00 g) y 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (9,60 ml) en THF (100 ml) se añadió gota a gota complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio (42,7 ml) a -25 °C. La mezcla de reacción se agitó a -25 °C durante 30 minutos y, a continuación, se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (9,12 g). LC-MS, m/z; 340[M+H]<sup>+</sup> tiempo de retención; 0,865 min

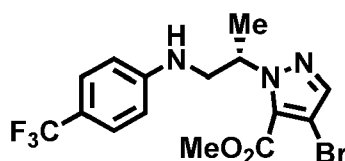
Ejemplo de referencia 9: (2R)-1-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]propan-2-ol



A una mezcla de 1-yodo-4-(trifluorometil)benceno (168 g), (R)-1-aminopropan-2-ol (116 g) y metanol (168 ml) se añadió hidróxido de potasio (69,3 g) a 20 °C con agitación y la mezcla se agitó. Se enfrió la mezcla exotérmica a 20 °C y se añadió a la mezcla cloruro de cobre (I) (6,11 g). La mezcla se calentó a 30 °C y se agitó durante 3 horas, y a continuación se agitó a 20 °C durante 15 horas. Se eliminó el metanol a presión reducida y al residuo se añadió agua (880 ml), agua amoniacal al 28 % (220 ml) y tolueno (880 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos y a continuación se separó en capas. La capa de tolueno se lavó con agua (880 ml) y a continuación se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (130 g).

10 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,39 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 6,66 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 4,09-4,01 (m, 1H), 3,25 (dd, 1H, J = 3,0, 12,8 Hz), 3,03 (dd, 1H, J = 7,9, 12,8 Hz), 1,27 (d, 3H, J = 6,7 Hz).

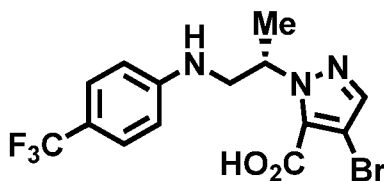
Ejemplo de referencia 10: 4-bromo-1-((2S)-1-[4-(trifluorometil)anilino]propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo



15 A una mezcla del compuesto del Ejemplo de referencia 9 (3,03 g), azodicarboxilato de diisopropilo (2,93 g), 4-bromo-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (2,83 g) y tetrahidrofurano (18 ml) se añadió trifenilfosfina (3,81 g) con agitación a temperatura del hielo, y la mezcla se agitó durante 1,5 horas a temperatura del hielo y durante 22 horas a 20 °C. La solución de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 8/1 a 5/1) para dar el compuesto del título (2,38 g).

20 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,55 (s, 1H), 7,35 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 6,52 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 5,57-5,52 (m, 1H), 4,26 (a, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,67-3,59 (m, 1H), 3,50-3,44 (m, 1H), 1,53 (d, 3H, J = 6,7 Hz).

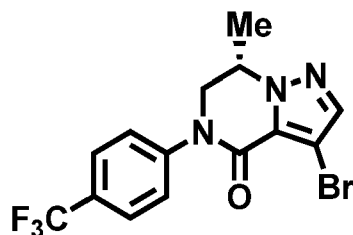
25 Ejemplo de referencia 11: ácido 4-bromo-1-((2S)-1-[4-(trifluorometil)anilino]propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxílico



30 A una mezcla del compuesto del Ejemplo de referencia 10 (406 mg) y metanol (2 ml) se añadió 1 mol/l de solución acuosa de hidróxido de sodio (1,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución de reacción se enfrió con hielo, se acidificó con solución acuosa de hidrogenosulfato de potasio al 5 % y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (392 mg).

35 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 13,84 (s a, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,32 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 6,64 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 6,44 (a, 1H), 5,52-5,44 (m, 1H), 3,53-3,47 (m, 1H), 3,40-3,35 (m, 1H), 1,43 (d, 3H, J = 6,7 Hz).

Ejemplo de referencia 12: (7S)-3-bromo-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona



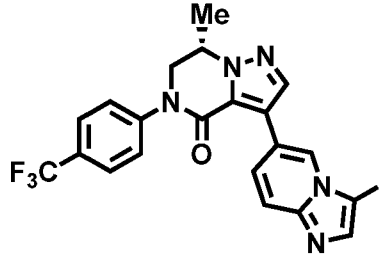
40 Síntesis-1: A una mezcla del compuesto del Ejemplo de referencia 11 (392 mg) y tolueno (3 ml) se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (16 mg) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas. La solución de reacción se enfrió a 20 °C y se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con tolueno. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (356 mg).

45 Síntesis-2: A una mezcla del compuesto del Ejemplo de referencia 10 (406 mg) y tolueno (3 ml) se añadió ácido p-

toluenosulfónico monohidrato (16 mg) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 8 horas. El porcentaje de área de la cromatografía líquida mostró una relación producto/material de partida = 15/82.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,67 (d, 2H, J= 8,5 Hz), 7,59 (s, 1H), 7,49 (d, 2H, J= 8,5 Hz), 4,73-4,65 (m, 1H), 4,20 (dd, 1H, J = 4,3, 12,8 Hz), 3,95 (dd, 1H, J = 7,3, 12,8 Hz), 1,67 (d, 3H, J= 6,7 Hz).

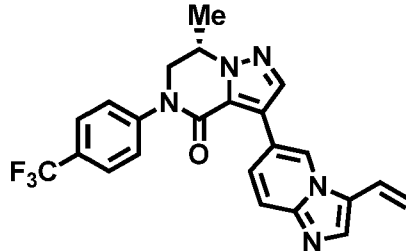
5 Ejemplo de referencia 13: (7S)-3-(3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-d1Hidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona



10 Una solución del compuesto del Ejemplo 1 (38,6 mg) y 1,3-diyodo-5,5-dimetilhidantoína (178 mg) en ácido acético (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A la solución de reacción se le añadió solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (403 mg).

15 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,02 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,14 (1H, s), 7,82 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,70-7,59 (5H, m), 4,85-4,83 (1H, m), 4,38 (1H, dd, J = 12,8, 4,3 Hz), 4,12-4,07 (1H, m), 1,60 (3H, d, J = 6,7 Hz).

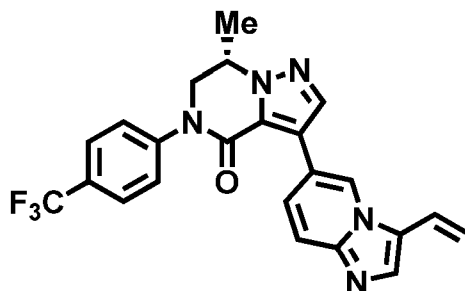
20 Ejemplo de referencia 14: (7S)-3-(3-etenilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-d1Hidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona



25 Una mezcla del compuesto del Ejemplo de referencia 13 (219 mg), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0,14 ml), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (47,1 mg) y carbonato de potasio (130 mg) se calentó a reflujo con agitación durante 4 horas en 1,2-dimetoxietano (2 ml) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y a continuación se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite. Al filtrado se le añadió solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se separó en capas. La capa orgánica se lavó con salmuera, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice amino (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (87,8 mg).

LC-MS, m/z, 438[M+H]<sup>+</sup> tiempo de retención; 0,805 min

35 Ejemplo de referencia 15: (7S)-7-metil-3-{3-[(1Z)-prop-1-en-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-d1Hidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona

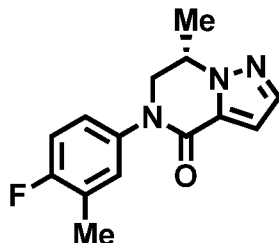


El compuesto del Ejemplo de referencia 13 (210 mg) se trató con ácido cis-propenilborónico (67,1 mg) de manera similar al Ejemplo de referencia 14 para dar el compuesto del título (114,1 mg).

LC-MS, m/z; 452[M+H]<sup>+</sup> tiempo de retención; 0,805 min

5

Ejemplo de referencia 16: (7S)-5-(4-fluoro-3-metilfenil)-7-metil-6,7-d1Hidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona

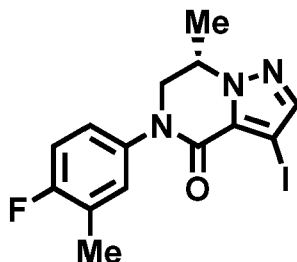


10 El compuesto del Ejemplo de referencia 2 (1,05 g) se trató con 4-bromo-1-fluoro-2-metilbenceno (1,58 g) de manera similar al Ejemplo de referencia 3 para dar el compuesto del título (1,80 g).

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,57 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 6,7, 3,1 Hz), 7,11-7,07 (1H, m), 7,04-7,02 (1H, m), 6,92 (1H, d, J = 1,8 Hz), 4,70-4,62 (1H, m), 4,12 (1H, dd, J = 12,8, 4,3 Hz), 3,84 (1H, dd, J = 12,8, 7,3 Hz), 2,27 (3H, d, J = 1,8 Hz), 1,66 (3H, d, J = 6,7 Hz).

15

Ejemplo de referencia 17: (7S)-5-(4-fluoro-3-metilfenil)-3-yodo-7-metil-6,7-d1Hidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona

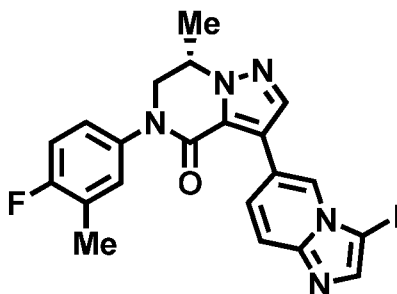


20 El compuesto del Ejemplo de referencia 16 (1,70 g) se trató de manera similar al Ejemplo de referencia 4 para dar el compuesto del título (2,00 g).

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,62 (1H, s), 7,18 (1H, dd, J = 6,7, 2,4 Hz), 7,10-7,06 (1H, m), 7,03-7,01 (1H, m), 4,72-4,64 (1H, m), 4,13 (1H, dd, J = 12,8, 4,3 Hz), 3,85 (1H, dd, J = 12,8, 7,3 Hz), 2,27 (3H, d, J = 1,8 Hz), 1,64 (3H, d, J = 6,1 Hz).

25

Ejemplo de referencia 18: (7S)-5-(4-fluoro-3-metilfenil)-3-(3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-metil-6,7-d1Hidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona



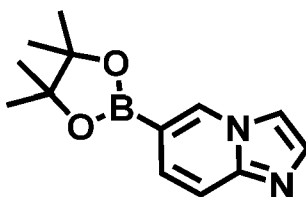
30

El compuesto del Ejemplo 17 (40,0 mg) se trató de manera similar al Ejemplo de referencia 13 para dar el compuesto del título (39,4 mg).

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,59-8,59 (1H, m), 7,77 (1H, s), 7,65 (1H, s), 7,54-7,53 (2H, m), 7,16 (1H, dd, J = 6,9, 2,7 Hz), 7,12-7,08 (1H, m), 7,04-6,99 (1H, m), 4,77-4,74 (1H, m), 4,20 (1H, dd, J = 12,8, 4,1 Hz), 3,90 (1H, dd, J = 12,8, 7,1 Hz), 2,26 (3H, d, J = 1,8 Hz), 1,73 (3H, d, J = 6,4 Hz).

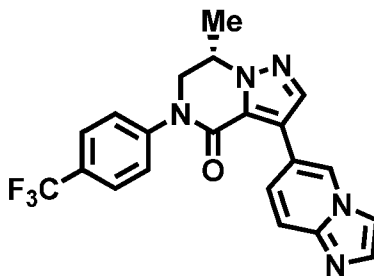
35

Ejemplo de referencia 19:



5 Una mezcla de 6-bromoimidazo[1,2-a]piridina (151,72 g), bis(pinacolato)diboro (235 g), aducto de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) y diclorometano (62,9 g) y acetato de potasio (189 g) en 1,2-dimetoxietano (1,59 l) se calentó a reflujo con agitación durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y a continuación el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con 1,2-dimetoxietano (200 ml). Al sólido resultante se le añadieron agua (500 ml) y hexano (500 ml), y la mezcla se suspendió con agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con 1,2-dimetoxietano (400 ml) tres veces para dar el compuesto del título (145,1 g).  
 10 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,55 (1H, t, J = 1,2 Hz), 7,62-7,56 (3H, m), 7,44 (1H, dd, J = 9,2, 1,2 Hz), 1,35 (13H, s).

Ejemplo 1: (7S)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-d1Hidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona  
 15



Síntesis-1: Una mezcla del compuesto del Ejemplo de referencia 4 (1,15 g), el compuesto del Ejemplo de referencia 6 (661 mg), acetato de paladio (61,1 mg), X-fos (259 mg) y carbonato de potasio (752 mg) en 1,2-dimetoxietano (6 ml)/agua (3 ml) se calentó a reflujo con agitación durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y a continuación se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite. Al filtrado se le añadió agua y la mezcla se separó en capas. La capa orgánica se lavó con salmuera, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice amino (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (551,5 mg).  
 20

Síntesis-2: Una mezcla del compuesto del Ejemplo de referencia 12 (177 mg), el compuesto del Ejemplo de referencia 6 (92 mg), carbonato de potasio (196 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (27 mg), 1,4-dioxano (1,9 ml) y agua (0,47 ml) se agitó a 90 °C durante 3,5 horas. La mezcla se enfrió a 20 °C y se le añadió salmuera. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se agitó en acetato de etilo (aproximadamente 1,5 ml) a temperatura ambiente y el sólido resultante se recogió por filtración. El sólido se lavó con acetato de etilo (aproximadamente 0,5 ml) para dar el compuesto del título (102 mg).  
 25

Síntesis-3: Una mezcla del compuesto del Ejemplo de referencia 4 (116 g), el compuesto del Ejemplo de referencia 6 (67,0 g), acetato de paladio (6,20 g), X-fos (26,3 g) y carbonato de potasio (76 g) en 1,2-dimetoxietano (700 ml)/agua (350 ml) se calentó a reflujo con agitación durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y a continuación se le añadió acetato de etilo (500 ml) y 2 mol/l de ácido clorhídrico (1000 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se filtró a través de Celite y el residuo se lavó con acetato de etilo (500 ml) y a continuación el filtrado se separó en capas. La capa orgánica se lavó con 2 mol/l de ácido clorhídrico (500 ml) dos veces y las capas acuosas se combinaron y se ajustaron a pH 9 mediante la adición de 10 mol/l de solución acuosa de hidróxido de sodio. La capa acuosa se extrajo con cloroformo (500 ml) tres veces, a continuación se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Al residuo (125,3 g) se le añadió etanol (1253 ml) y la mezcla se calentó a reflujo con agitación durante 30 minutos. A la mezcla se le añadió agua (626 ml) y la mezcla se calentó a reflujo con agitación. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y a continuación el sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo. Al sólido resultante (44,4 g) se le añadió acetato de etilo (666 ml) y la mezcla se calentó a reflujo con agitación durante 30 minutos. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y a continuación el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (39,77 g).  
 30  
 35  
 40  
 45

Síntesis-4: Una mezcla del compuesto del Ejemplo de referencia 4 (28,5 g), el compuesto del Ejemplo de referencia 19 (33,5 g), acetato de paladio (1,519 g), S-fos (5,56 g) y carbonato de potasio (18,70 g) se calentó a reflujo en 1,2-

dimetoxietano (100 ml)/agua (50 ml) con agitación durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y a continuación se diluyó con cloroformo (180 ml)/metanol (20 ml) y se filtró a través de Celite y se lavó con cloroformo (450 ml)/metanol (50 ml). Al filtrado resultante se le añadió solución acuosa de bicarbonato de sodio y la mezcla se separó en capas. La capa orgánica se lavó con salmuera, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar un sólido. El sólido resultante (21,23 g) se lavó con acetato de etilo (210 ml) y se recogió por filtración. A una solución del sólido resultante (13,65 g) en cloroformo (117 ml)/metanol (13 ml) se le añadió carbón activado (nombre comercial "Kyoryoku Shirasagi") (6,5 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, a la mezcla se le añadió Argoregin MP-TMT (6,5 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora más. La solución resultante se filtró a través de Celite y se lavó con cloroformo (720 ml)/metanol (80 ml), y a continuación el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (12,03 g).

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,89 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,80 (1H, s), 7,70 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,59-7,55 (3H, m), 7,48 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 9,8, 1,8 Hz), 4,80-4,75 (1H, m), 4,27 (1H, dd, J = 12,5, 4,0 Hz), 3,99 (1H, dd, J = 12,5, 7,3 Hz), 1,74 (3H, d, J = 6,1 Hz).

[Forma cristalina I]

Principales picos de difracción: 2θ (°) = 4,5, 8,5, 8,9, 10,1, 13,4, 16,9, 18,2, 18,6, 22,7, 23,8

Picos de difracción característicos: 2θ (°) = 4,5, 8,5, 8,9, 10,1, 13,4, 16,9

Preparación de una sal de clorhidrato del compuesto del Ejemplo 1

A una solución del compuesto del Ejemplo 1 (10,8 g) en cloroformo (100 ml) se le añadió 4 mol/l de ácido clorhídrico-acetato de etilo (200 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y a continuación al residuo se le añadió etanol (100 ml). La mezcla se calentó a reflujo con agitación durante 30 minutos. A la mezcla se añadió hexano (50 ml) y la mezcla se calentó a reflujo con agitación durante 1 hora adicional. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y a continuación el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con etanol/hexano (1/2) y se secó a presión reducida para dar una sal de clorhidrato del compuesto del Ejemplo 1 (10,0 g).

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,37 (1H, s), 8,39 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,28 (1H, dd, J = 9,4, 1,5 Hz), 8,20 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,12 (1H, s), 7,98 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,83 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,68 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,89-4,87 (1H, m), 4,40 (1H, dd, J = 12,8, 6,4 Hz), 4,14 (1H, dd, J = 12,8, 7,6 Hz), 1,61 (3H, d, J = 6,1 Hz).

[Forma Cristalina II]

Principales picos de difracción: 2θ (°) = 5,7, 8,7, 9,5, 11,0, 11,3, 12,7, 13,6, 15,3, 15,5, 16,6, 21,5

Picos de difracción característicos: 2θ (°) = 5,7, 8,7, 9,5, 11,0, 11,3, 15,3

Preparación de una sal de fosfato del compuesto del Ejemplo 1

A una suspensión del compuesto del Ejemplo 1 (8,80 g) en acetato de etilo (150 ml) se le añadió ácido fosfórico (4,38 ml) y la mezcla se calentó a reflujo con agitación durante 1 hora. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y a continuación el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó a presión reducida para dar una sal de fosfato 2,5 del compuesto del Ejemplo 1 (14,18 g).

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,05 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,81 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,67 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,62-7,58 (3H, m), 4,85-4,82 (1H, m), 4,37 (1H, dd, J = 12,8, 4,3 Hz), 4,10 (1H, dd, J = 12,8, 7,9 Hz), 1,59 (3H, d, J = 6,1 Hz).

[Forma Cristalina III]

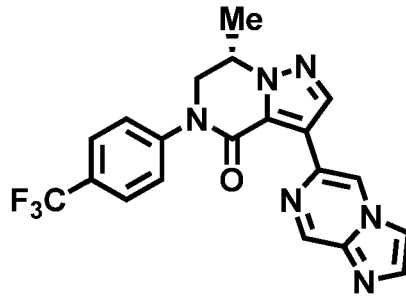
Principales picos de difracción: 2θ (°) = 6,1, 6,9, 8,9, 9,8, 12,1, 13,4, 13,7, 18,0, 18,2, 20,6

Picos de difracción característicos: 2θ (°) = 6,1, 8,9, 9,8, 12,1, 13,4, 13,7

Análisis elemental de CHN: C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O·2,5 H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>; valor teórico: C, 38,43 %; H, 3,61 %; N, 10,67 %, valor medido: C, 38,29 %; H, 3,59 %; N, 10,54 %.

Análisis de iones: ion fosfato (PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>) de C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O·2,5 H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>; valor teórico: 36,13 %, valor medido: 35,94 %, 35,90 %.

Ejemplo 2: (7S)-3-(imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-d1hidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona

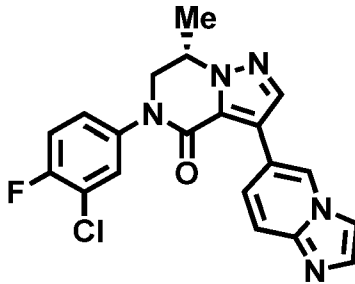


El compuesto del Ejemplo de referencia 4 (848 mg) se trató con ácido imidazo[1,2-a]pirazin-6-ilborónico (492 mg) de manera similar al Ejemplo 1 para dar el compuesto del título (4 mg).

5 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,71 (1H, s), 9,09 (1H, s), 8,40 (1H, s), 7,76-7,74 (3H, m), 7,66 (1H, s), 7,52 (2H, d, J = 7,9 Hz), 4,82-4,80 (1H, m), 4,29 (1H, dd, J = 12,2, 3,7 Hz), 3,98 (1H, dd, J = 12,2, 6,7 Hz), 1,75 (3H, d, J = 6,1 Hz).

Ejemplo 3: (7S)-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-metil-6,7-d1Hidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona

10



Una mezcla del compuesto del Ejemplo de referencia 7 (300 mg), 4-bromo-2-cloro-1-fluorobenceno (0,204 ml), yoduro de cobre (64,1 mg), N,N'-dimetiletilendiamina (0,109 ml) y carbonato de potasio (310 mg) en tolueno (2,5 ml) se calentó a reflujo con agitación durante 5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y a continuación se le añadió agua amoniacal al 28 %. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera, a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice amino (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (263,3 mg).

15

20

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,38 (1H, s), 8,40 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,28 (1H, dd, J = 9,5, 1,5 Hz), 8,19 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,12 (1H, s), 7,98 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,75 (1H, dd, J = 6,7, 2,4 Hz), 7,55-7,46 (2H, m), 4,88-4,83 (1H, m), 4,32 (1H, dd, J = 12,8, 4,3 Hz), 4,05 (1H, dd, J = 12,8, 7,6 Hz), 1,60 (3H, d, J = 6,1 Hz).

25 Ejemplos 4 a 9

Los compuestos de los ejemplos de referencia correspondientes se trataron de acuerdo con el método del Ejemplo 3 para dar los compuestos de los Ejemplos 4 a 9 como se muestra en la siguiente tabla.

Ejemplo	Estructura química	Datos de análisis instrumental
4		RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 9,03 (1H, s), 8,01 (1H, s), 7,94 (1H, s), 7,65 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,58 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,55 (3H, d, J = 2,4 Hz), 7,06 (1H, t, J = 55,8 Hz), 4,84-4,80 (1H, m), 4,34 (1H, dd, J = 12,8, 4,3 Hz), 4,07 (1H, dd, J = 12,8, 7,3 Hz), 1,59 (3H, d, J = 6,7 Hz).

30

(continuación)

Ejemplo	Estructura química	Datos de análisis instrumental
5		RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8,88 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,79 (1H, s), 7,59-7,57 (3H, m), 7,46-7,44 (1H, m), 7,41-7,38 (1H, m), 7,21 (1H, dd, J = 9,8, 2,4 Hz), 7,11-7,08 (1H, m), 4,79-4,74 (1H, m), 4,21 (1H, dd, J = 12,8, 4,3 Hz), 3,93 (1H, dd, J = 12,8, 7,3 Hz), 1,73 (3H, d, J = 6,7 Hz).
6		RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8,93 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,59-7,55 (3H, m), 7,42-7,39 (3H, m), 7,28 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,78-4,72 (1H, m), 4,21 (1H, dd, J = 12,8, 4,3 Hz), 3,92 (1H, dd, J = 12,8, 7,3 Hz), 1,72 (3H, d, J = 6,7 Hz).
7		Tr de HPLC = 4,489 LC-MS, m/z; 384 [M+H] <sup>+</sup> , Tr: 1,558 min
8		RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8,93 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,59-7,53 (3H, m), 7,41 (1H, dd, J = 9,4, 1,5 Hz), 7,12-7,10 (2H, m), 7,02 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 4,78-4,76 (1H, m), 4,20 (1H, dd, J = 12,8, 4,3 Hz), 3,90 (1H, dd, J = 12,8, 7,3 Hz), 1,73 (3H, d, J = 6,1 Hz).
9		RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8,93 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,59-7,55 (3H, m), 7,43-7,33 (3H, m), 7,20 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,50 (1H, t, J = 73,4 Hz), 4,78-4,74 (1H, m), 4,22 (1H, dd, J = 12,8, 4,3 Hz), 3,92 (1H, dd, J = 12,8, 7,3 Hz), 1,73 (3H, d, J = 6,1 Hz).

A continuación se muestran los nombres químicos de los compuestos de los Ejemplos 4 a 9.

5 Ejemplo 4: (7S)-5-[4-(difluorometil)fenil]-3-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-metil-6,7-d1Hidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona

Ejemplo 5: (7S)-5-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-metil-6,7-d1Hidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona

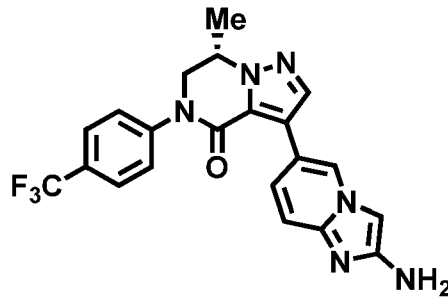
Ejemplo 6: (7S)-5-(4-clorofenil)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-metil-6,7-d1Hidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona

10 Ejemplo 7: (7S)-5-(5-clorotiofen-2-il)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-metil-6,7-d1Hidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona

Ejemplo 8: (7S)-5-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-metil-6,7-d1Hidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona

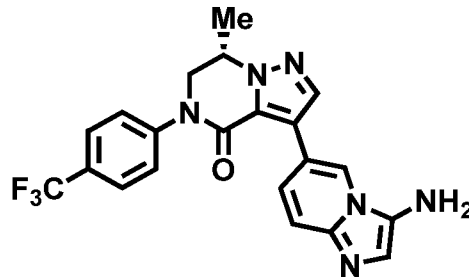
Ejemplo 9: (7S)-5-[4-(difluorometoxi)fenil]-3-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-metil-6,7-d1Hidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona

Ejemplo 10: (7S)-3-(2-aminoimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-d1Hidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona



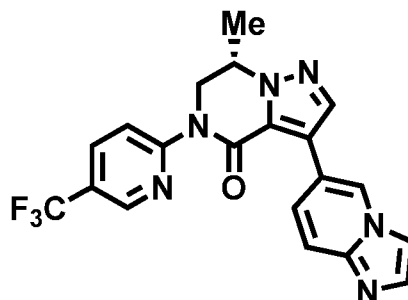
5 Una mezcla de 6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-amina (299 mg), el compuesto del Ejemplo de referencia 8 (318,9 mg), acetato de paladio (21,1 mg), X-fos (90,0 mg) y carbonato de potasio (260 mg) en DMF (2 ml) se agitó a 105 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y a continuación se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite. Al filtrado se le añadió agua y la mezcla se separó en capas. La capa orgánica se lavó  
10 dos veces con agua y salmuera, a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice amino (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (5,10 mg).  
LC-MS, m/z; 427[M+H]<sup>+</sup> tiempo de retención; 0,675 min  
Tr de HPLC = 4,438 min

15 Ejemplo 11: (7S)-3-(3-aminoimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-d1Hidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona



20 El compuesto del Ejemplo de referencia 8 (372 mg) se trató con 6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-amina (302 mg) de manera similar al Ejemplo 10 para dar el compuesto del título (87,5 mg).  
RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,64 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,79 (1H, s), 7,68 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,49-7,46 (3H, m), 7,33 (1H, dd, J = 9,2, 1,8 Hz), 7,16 (1H, s), 4,79-4,73 (1H, m), 4,26 (1H, dd, J = 12,8, 4,3 Hz), 3,98 (1H, dd, J = 12,8, 7,3 Hz),  
25 3,25 (2H, s a), 1,73 (3H, d, J = 6,7 Hz).

Ejemplo 12: (7S)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-metil-5-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-6,7-d1Hidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona



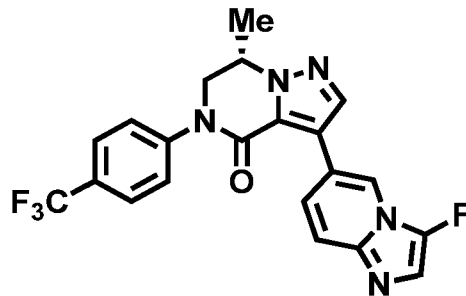
30 Una mezcla de 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina (345 mg), el compuesto del Ejemplo de referencia 7 (339 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (147 mg), carbonato de cesio (826 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (147 mg) en 1,4-dioxano (3 ml) se calentó a reflujo con agitación durante 5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar

a temperatura ambiente y a continuación se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite. Al filtrado se le añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se separó en capas. La capa orgánica se lavó con salmuera, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice amino (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (414,9 mg).

LC-MS, m/z; 427[M+H]<sup>+</sup> tiempo de retención; 0,675 min

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,71 (2H, dd, J = 11,0, 1,8 Hz), 8,21 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,93 (1H, dd, J = 8,9, 2,1 Hz), 7,77 (1H, s), 7,63-7,60 (3H, m), 7,40 (1H, dd, J = 9,2, 1,8 Hz), 4,76-4,69 (2H, m), 4,39-4,34 (1H, m), 1,72 (3H, d, J = 6,7 Hz).

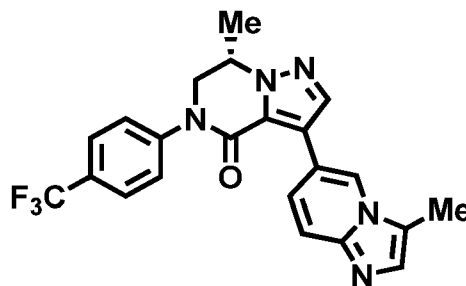
Ejemplo 13: (7S)-3-(3-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona



Una mezcla del compuesto del Ejemplo 1 (544 mg) y bis(tetrafluoroborato) de 1-fluoro-4-metil-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano (634 mg) en acetonitrilo (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. A la mezcla de reacción se le añadió solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera, a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (21,8 mg).

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,85 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,82 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,68 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 9,8, 1,8 Hz), 7,52-7,51 (1H, m), 7,35 (1H, d, J = 7,3 Hz), 4,85-4,83 (1H, m), 4,37 (1H, dd, J = 12,8, 4,3 Hz), 4,09 (1H, dd, J = 12,8, 7,3 Hz), 1,59 (3H, d, J = 6,1 Hz).

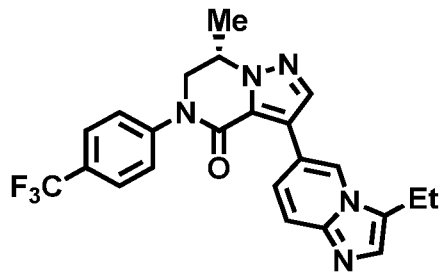
Ejemplo 14: (7S)-7-metil-3-(3-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona



Una mezcla del compuesto del Ejemplo de referencia 13 (219 mg), ácido metilborónico (73,2 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (47,1 mg) e hidróxido de sodio (48,9 mg) en 1,2-dimetoxietano (2 ml) y agua (1 ml) se calentó a reflujo con agitación durante 4 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y a continuación se diluyó con cloroformo y se filtró a través de Celite. Al filtrado se le añadió solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se separó en capas. La capa orgánica se lavó con salmuera, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice amino (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (20,3 mg).

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,75 (1H, s), 8,07 (1H, s), 7,82 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,68 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,54-7,52 (2H, m), 7,35 (1H, s), 4,84-4,83 (1H, m), 4,39-4,38 (1H, m), 4,09 (1H, dd, J = 12,2, 7,9 Hz), 2,43 (3H, s), 1,59 (3H, d, J = 6,1 Hz).

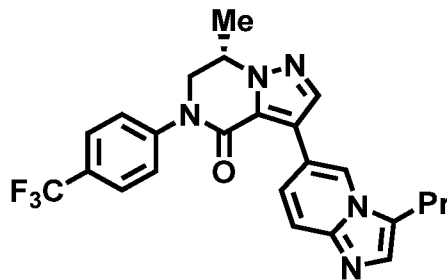
Ejemplo 15: (7S)-3-(3-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona



Una mezcla del compuesto del Ejemplo de referencia 14 (87 mg) y paladio al 10 %-carbono (166 mg) en metanol (7 ml) se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice amino (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (46,9 mg).

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,81 (1H, s), 8,07 (1H, s), 7,82 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,68 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,56-7,50 (2H, m), 7,36 (1H, s), 4,84-4,82 (1H, m), 4,38 (1H, dd, J = 12,8, 4,3 Hz), 4,08 (1H, dd, J = 12,8, 7,3 Hz), 2,83 (2H, q, J = 7,5 Hz), 1,59 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,30 (3H, t, J = 7,5 Hz).

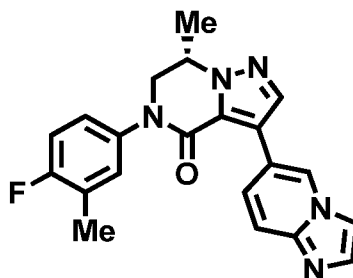
Ejemplo 16: (7S)-7-metil-3-(3-propilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona



El compuesto del Ejemplo de referencia 15 (114,1 mg) se trató de manera similar al Ejemplo 15 para dar el compuesto del título (66,7 mg).

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,81 (1H, s), 8,06 (1H, s), 7,81 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,68 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,52 (2H, s), 7,36 (1H, s), 4,85-4,81 (1H, m), 4,37 (1H, dd, J = 13,1, 4,0 Hz), 4,08 (1H, dd, J = 13,1, 7,6 Hz), 2,82 (2H, t, J = 7,3 Hz), 1,74-1,66 (2H, m), 1,59 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,95 (3H, t, J = 7,3 Hz).

Ejemplo 17: (7S)-5-(4-fluoro-3-metilfenil)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona



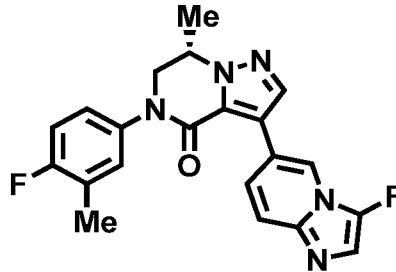
Una mezcla del compuesto del Ejemplo de referencia 17 (161,8 mg), el compuesto del Ejemplo de referencia 6 (109 mg), acetato de paladio (9,4 mg), S-fos (34,5 mg) y carbonato de potasio (116 mg) en 1,2-dimetoxietano (1,4 ml)/agua (0,7 ml) se calentó a reflujo con agitación durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y a continuación se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite. Al filtrado se le añadió solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se separó en capas. La capa orgánica se lavó con salmuera, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (109 mg).

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,01 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,62-7,57 (3H, m), 7,46 (1H, dd, J = 9,6, 1,4 Hz), 7,17-7,16 (1H, m), 7,10-7,07 (2H, m), 4,77-4,73 (1H, m), 4,19 (1H, dd, J = 12,8, 4,1 Hz), 3,89 (1H, dd, J = 12,8, 7,3 Hz), 2,28

(3H, d, J= 1,8 Hz), 1,72 (3H, d, J= 6,4 Hz).

Ejemplo 18: (7S)-3-(3-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-5-(4-fluoro-3-metilfenil)-7-metil-6,7-d1Hidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona

5

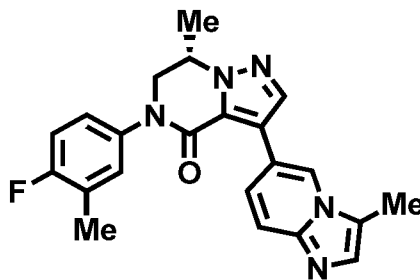


El compuesto del Ejemplo 17 (81,4 mg) se trató de manera similar al Ejemplo 13 para dar el compuesto del título (4,2 mg).

10 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,01 (1H, s), 8,12 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,86 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,80 (1H, s), 7,43 (1H, d, J = 6,1 Hz), 7,11-7,00 (3H, m), 4,75-4,74 (1H, m), 4,17 (1H, dd, J = 12,8, 4,3 Hz), 3,87 (1H, dd, J = 12,8, 7,0 Hz), 2,24 (3H, d, J = 1,8 Hz), 1,70 (3H, d, J = 6,1 Hz).

15 Ejemplo 19: (7S)-5-(4-fluoro-3-metilfenil)-7-metil-3-(3-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-6,7-d1Hidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona

15



20 A una mezcla del compuesto del Ejemplo de referencia 18 (30,0 mg) y bis-(tri-*tert*-butilfosfina)paladio (0) (6,12 mg) en THF (1,2 ml), se le añadió cloruro de metilzinc (59,8 μl, solución de THF 2,0 M) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice amino (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (16 mg).

25 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,14 (1H, s), 8,18 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,90 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,83 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,11-7,00 (3H, m), 4,76-4,74 (1H, m), 4,17 (1H, dd, J = 12,8, 4,1 Hz), 3,86 (1H, dd, J = 12,8, 7,1 Hz), 2,52 (3H, s), 2,24 (3H, d, J = 1,8 Hz), 1,70 (3H, d, J = 6,4 Hz).

30 Pruebas

30

A continuación se presentan métodos de pruebas farmacológicas y los resultados para el presente compuesto.

Prueba 1: Evaluación con células que expresan de manera estable el receptor mGlu2 humano

35 (1) Células que expresan de manera estable el receptor mGlu2 humano

Se prepararon células que expresaban de manera estable el receptor mGlu2 humano y se utilizaron para la incubación. Específicamente, el gen del receptor mGlu2 humano se insertó en pcDNA4/TO (K1020-01, Life Technologies, Carlsbad, CA, EE. UU.) y se introdujo en células HEK derivadas de riñón humano expresadas en TR (cat. n.º CCL-82.2, ATCC, Estados Unidos), seguido de una prueba de detección con Geneticin (cat. n.º 10131-027, Life Technologies, Carlsbad, CA, EE.UU.), para obtener células que expresen de manera estable el receptor mGlu2 humano.

40

Medio DMEM con alto contenido de glucosa (cat. n.º 11995-065, Life Technologies, Carlsbad, CA, EE. UU.) que contiene FBS dializado al 10 % (cat. n.º 26400-044, Life Technologies, Carlsbad, CA, EE.UU.), 50 μg/ml de Blasticidina S (cat. n.º ANT-BL-1, Life Technologies, Carlsbad, CA, EE. UU.) y 2 mg/ml de G418 (cat. n.º 16513-84, nacalai tesque, Kioto, Japón) se utilizaron para la incubación en matraces para cultivo celular (cat. n.º 3133-150, AGC Thechno Glass,

45

(Shizuoka, Japón). Durante la incubación, las células se recuperaron mediante el tratamiento con TrypLE Express (cat. n.º 12604-013, Life Technologies, Carlsbad, CA, EE.UU.), seguido de subcultivo, cada tres a cuatro días.

Las células se recuperaron con una confluencia de aproximadamente el 80 % en el tratamiento con TrypLE Express tres a cuatro días después del subcultivo, transfectadas transitoriamente con Gal6, apoaequorina, en medios de Hanks (cat. n.º 14065-056, Life Technologies, Carlsbad, CA, EE. UU.)/20 mmol/l de HEPES (cat. n.º 15630-080, Life Technologies, Carlsbad, CA, EE. UU.) Tampón (pH 7,4) que contiene BSA al 0,1 % (cat. n.º 12604-013, Life Technologies, Carlsbad, CA, EE. UU.) y 0,1 µg/ml de tetraciclina (cat. n.º 33031-64, nacalai tesque, Kioto, Japón) y a continuación se sembró en una placa de 384 pocillos (cat. n.º 781090, Greiner bio-one, Frickenhausen, Alemania) en 1.500 células/30 µl/pocillo.

10 Coelentetrazina h (cat. n.º S2011, Promega, Madison, WI, EE. UU.) se añadió a la placa (10 µl/pocillo) para alcanzar una concentración final de 1 µmol/l al día siguiente de la siembra y se dejó reposar durante 4 horas o más a temperatura ambiente después de la centrifugación.

(2) Preparación de los compuestos de prueba

15 Se disolvió un compuesto de prueba en DMSO para que su concentración fuera 1000 veces superior a la concentración de evaluación. Esta solución de DMSO se diluyó con un medio (Hanks, 20 mmol/l de HEPES, BSA al 0,1 %) a una concentración 6 veces superior a la de evaluación. El glutamato se diluyó con medio Hanks/20 mmol/l de HEPES/BSA al 0,1 % hasta una concentración 6 veces superior a la concentración de EC<sub>80</sub>.

(3) Evaluación de la actividad moduladora alostérica negativa del receptor mGlu2

20 Se prepararon e incubaron células humanas con expresión estable del receptor mGlu2. Las señales de luminiscencia por estimulación del receptor mGlu2 se detectaron con FDSS7000 (Hamamatsu Photonics). La solución de compuesto preparada anteriormente se añadió a una placa en la que se añadieron células y sustratos luminiscentes (10 µl/pocillo). Después de 120 segundos de la adición, se añadió a la misma una solución que contenía glutamato EC<sub>80</sub> (10 µl/pocillo), y se midieron las señales de luminiscencia durante 300 segundos después de la adición (longitud de onda central: 465 nm) para el cálculo de RLU (Integración). La actividad moduladora alostérica negativa del receptor mGlu2

25 de un compuesto se calculó por  $(100 - 100 \times (\text{RLU de cada compuesto y concentración})/(\text{RLU del grupo DMSO}))$ . El presente compuesto se evaluó con la prueba biológica anterior, y se descubrieron los compuestos con actividad moduladora alostérica negativa del receptor mGlu2. La actividad moduladora alostérica negativa del receptor mGlu2 (valor IC<sub>50</sub> (nmol/l)) para cada compuesto se muestra en la siguiente tabla.

Ejemplo	IC <sub>50</sub> de NAM de mGluR2 (nM) o tasa de inhibición (%)
1	18
2	11
3	23
4	33
5	18
6	26
7	11
8	19
9	61
10	302
11	78
12	16
13	7,9
14	9,1
15	7,8
16	13
17	17
18	6,9
19	16

30 (4) Evaluación de la actividad moduladora alostérica negativa del receptor mGlu2 en función del tiempo

35 Se preparan e incuban células humanas con expresión estable del receptor mGlu2. Las señales de luminiscencia por estimulación del receptor mGlu2 se detectan con FDSS7000 (Hamamatsu Photonics). La solución del compuesto de prueba preparada de la forma descrita anteriormente (2) se añade a una placa en la que se añaden células y sustratos luminiscentes (10 µl/pocillo). Después de 2, 15, 30, 60 y 120 minutos de la adición, se añade a la misma una solución que contenía glutamato EC<sub>80</sub> (10 µl/pocillo), y se miden las señales de luminiscencia durante 300 segundos después de la adición (longitud de onda central: 465 nm) para el cálculo de RLU (Integración). La actividad moduladora

alostérica negativa del receptor mGlu2 de un compuesto cada vez para adición se calcula por  $(100 - 100 \times (\text{RLU de cada compuesto y concentración})/(\text{RLU del grupo DMSO}))$ .

#### Prueba 2: Prueba de natación forzada en ratas

5 Se sabe que los antidepresivos existentes, tales como los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la recaptación de serotonina, acortan el tiempo de inmovilidad en la prueba de natación forzada en ratas. Este sistema de prueba se utiliza para evaluar el efecto antidepresivo del presente compuesto basándose en el tiempo de inmovilidad.

10 Se utilizan ratas Wistar macho de 7 semanas de edad para la prueba de natación forzada en ratas. Específicamente, los animales se introducen en un tanque lleno de 5,8 l de agua del grifo (temperatura del agua  $25 \pm 1$  °C) y se les obliga a nadar durante 15 minutos (entrenamiento de natación). Después del entrenamiento de natación, los animales se secan y vuelven a la jaula. Al día siguiente del entrenamiento de natación, la prueba de natación se realiza durante 5 minutos de la misma manera que el entrenamiento de natación. Los comportamientos natatorios de cada individuo se graban con una cámara de vídeo a través del lateral del tanque. Después de la prueba de natación, los animales se secan y vuelven a la jaula. Un compuesto de prueba o un control positivo, imipramina, se suspende en una solución de metilcelulosa al 0,5 % para administración oral. Se administra un vehículo o un compuesto de prueba 15 minutos después de finalizar el entrenamiento de natación y 2 horas antes de la prueba de natación. La imipramina se administra 15 minutos después de terminar el entrenamiento de natación y 1 hora antes de la prueba de natación. La inmovilidad se define como la condición en la que un animal flota sin mover las patas delanteras ni el cuerpo en un tanque, y el tiempo acumulado de inmovilidad durante la prueba de natación de 5 minutos se mide como el tiempo de inmovilidad del individuo. Para el tratamiento estadístico se utilizan la prueba t de Student y la comparación múltiple de Dunnett.

#### Prueba 3: Efecto potenciador de la potencia de la banda de frecuencia y electrocortical en ratas

25 Los cambios en la potencia de la banda de frecuencia y en el electrocorticograma se consideran un índice de la actividad cortical, y los antagonistas de mGluR2, NAM o antagonistas del receptor NMDA (tal como la ketamina) se conocen por aumentar la potencia de la banda de frecuencia y. Se evalúa el presente compuesto, ya sea para mostrar la mejora de la potencia de la banda de frecuencia y.

30 La prueba se realiza en el periodo de oscuridad utilizando ratas macho Wistar, en el que se implantan electrodos de medición del electroencefalograma. Un compuesto se suspende en una solución de metilcelulosa al 0,5 % para administración oral. La medición del electroencefalograma y los análisis de frecuencia se realizan de acuerdo con el método descrito en *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 63 (2015) 6-13. La frecuencia del electroencefalograma se analiza entre 0,5 y 80 Hz, y la banda de frecuencia comprendida entre 30 y 80 Hz se define como frecuencia y para calcular el valor de potencia. El cambio de potencia se mide cada 1 hora hasta 2 horas después de la administración como índice del valor antes de la administración como 100 %. En vista de la medición duplicada, los cambios de potencia se comparan estadísticamente mediante ANOVA bidireccional de medidas repetidas seguido de pruebas post hoc de Dunnett.

#### Prueba 4: Evaluación del MBI y de la inactivación enzimática-aclaramiento frente a CYP3A4

45 El citocromo P450 (en lo sucesivo denominado CYP) es el grupo enzimático más importante asociado al metabolismo de los fármacos, y la mayoría de las interacciones farmacocinéticas se basan en la inhibición de las actividades del CYP. CYP incluye múltiples especies moleculares. En particular, el CYP3A4 es el más implicado en el metabolismo de los fármacos en la reacción de oxidación con el CYP, y representa la mayor parte de los CYP existentes en el hígado.

50 La inhibición del CYP se divide generalmente en dos tipos: "inhibición reversible" e "inhibición irreversible (inhibición basada en mecanismos: MBI)". En particular, se sabe que la inhibición del CYP basada en el MBI puede causar efectos secundarios graves, como hepatotoxicidad e interacciones medicamentosas (*Curr Opin Drug Discov Devel.* enero de 2010, 13(1), 66-77, *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2005, 1(1), 3-13).

55 Se evaluaron el MBI y la inactivación enzimática-aclaramiento frente a CYP3A4 para los compuestos de ejemplo. Se evaluaron los efectos de inhibición y los tipos de inhibición de los compuestos de prueba para CYP3A4 utilizando microsomas de hígado humano como fuente enzimática y midazolam o testosterona como sustrato de CYP3A4. Después de la reacción metabólica durante 30 minutos a 37 °C, los metabolitos del sustrato CYP3A4 en presencia o ausencia de un compuesto de prueba (a 4 concentraciones) se midieron por LC-MS/MS, y las tasas de inhibición se calcularon a partir de las relaciones de área de pico. Los valores  $IC_{50}$  se calcularon a partir de los gráficos de las concentraciones de los compuestos de prueba. Se sabía que cuando un compuesto de prueba tiene potencial MBI, el valor  $IC_{50}$  se reduce al iniciar las reacciones metabólicas tras la preincubación en presencia de NADPH (cofactor). Por lo tanto, se determinó que existía potencial MBI cuando el desplazamiento de los valores  $IC_{50}$  debido a la preincubación era de 2 veces o más (*Xenobiotica*, 2009, 39(2), 99-112).

60 Cuando se determinó el potencial MBI,  $k_{inact}$  (constante de velocidad de inactivación máxima) y  $K_I$  (concentración de inactivador que produce una velocidad de inactivación medida a la mitad de  $k_{inact}$ ) se calcularon mediante el método de mínimos cuadrados no lineales. La inactivación enzimática-aclaramiento se calculó de acuerdo con el método descrito en *Drug Metabolism and Disposition*, 2011, 39(7), 1247-1254 ( $CL_{int} = k_{inact}/K_I$  (ml/min/mmol) x contenido de CYP (pmol/mg de proteína)).

65 El MBI y la inactivación enzimática-aclaramiento frente a CYP3A4 para cada compuesto del Ejemplo se muestran en

la tabla siguiente.

Ejemplo	CYP3A4 MBI	Inactivación enzimática-aclaramiento ( $\mu\text{l}/\text{min}/\text{mg}$ de proteína)
1	N.D.	0
2	N.D.	0
3	N.D.	0
4	N.D.	0
5	N.D.	0
6	N.D.	0
7	4,5	2,146
8	2,2	0,601
9	N.D.	0
11	N.D.	0
12	2,2	0,159
13	N.D.	0
14	N.D.	0
15	N.D.	0
16	N.D.	0
17	3,2	1,942
18	N.D.	0
19	N.D.	0

#### Aplicabilidad industrial

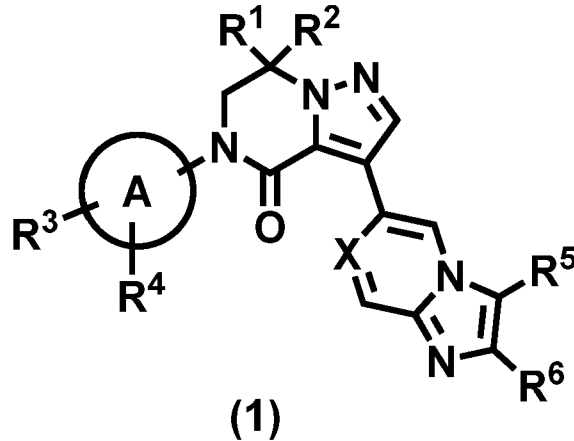
5

Como se ha explicado anteriormente, el presente compuesto muestra una modulación alostérica negativa frente a los receptores metabotrópicos de glutamato (mGlu) del Grupo II. El presente compuesto es, por lo tanto, útil como agente terapéutico y/o preventivo de enfermedades que involucran al subtipo 2 del receptor metabotrópico de glutamato (mGluR2) y/o al subtipo 3 del receptor metabotrópico de glutamato (mGluR3).

10

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (1):



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,  
 en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>, en donde el alquilo es cada  
 uno independiente y puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados  
 del grupo que consiste en un átomo de halógeno, hidroxilo y alcoxi C<sub>1-4</sub>, o alternativamente, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se combinan junto  
 con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo de ciclopropano o un anillo de ciclobutano;  
 el anillo A es un grupo carbocíclico C<sub>6-10</sub> aromático, un grupo heterocíclico saturado de 4 a 10 miembros, o un grupo  
 heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno independientemente

- (1) átomo de hidrógeno,  
 (2) átomo de halógeno,  
 (3) ciano,  
 (4) hidroxilo,  
 (5) alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno iguales o diferentes,  
 (6) alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno iguales o diferentes,  
 (7) cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>, en donde el cicloalcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales  
 o diferentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub> y átomo de halógeno, o  
 (8) alquiltio C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno iguales o diferentes;

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente

- (1) átomo de hidrógeno,  
 (2) átomo de halógeno,  
 (3) ciano,  
 (4) hidroxilo,  
 (5) alquilo C<sub>1-4</sub>, en donde el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o  
 diferentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, hidroxilo y alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente  
 sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno iguales o diferentes,  
 (6) alcoxi C<sub>1-4</sub>, en donde el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o  
 diferentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, hidroxilo y alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente  
 sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno iguales o diferentes,

(7) grupo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros, en donde el grupo heterocíclico saturado puede estar  
 opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en un  
 átomo de halógeno, hidroxilo y alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno iguales o diferentes,  
 o

(8) NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>d</sup>-C(O)-R<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>-C(O)-OR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>-C(O)-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>d</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>c</sup>, -CH<sub>2</sub>-C(O)-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)R<sup>d</sup>, -C(O)-  
 OR<sup>d</sup>, o -C(O)-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son cada uno independientes y R<sup>a</sup>s o R<sup>b</sup>s cuando NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> existe pluralmente son cada uno independientes, y  
 son un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> (en donde el alquilo es cada uno independiente y puede estar opcionalmente  
 sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno,  
 hidroxilo y alcoxi C<sub>1-4</sub>), un grupo carbocíclico C<sub>3-6</sub> saturado, o un grupo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros, en  
 donde el grupo carbocíclico saturado y el grupo heterocíclico saturado son cada uno independientes y pueden estar  
 opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en un  
 átomo de halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, y alcoxi C<sub>1-4</sub>, o

como alternativa, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> pueden combinarse con el átomo de nitrógeno al que se unen para formar un grupo  
 heterocíclico saturado que contiene nitrógeno de 4 a 6 miembros, en donde el grupo heterocíclico saturado que contiene

nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxi C<sub>1-4</sub>;

R<sup>c</sup>, donde R<sup>c</sup>s son cada uno independientes cuando existen pluralmente, es alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo carbociclilo C<sub>3-6</sub> saturado, o un grupo heterociclilo saturado de 4 a 6 miembros, en donde el alquilo, el grupo carbociclilo saturado y el grupo heterociclilo saturado son cada uno independientes y pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, hidroxilo y alcoxi C<sub>1-4</sub>;

R<sup>d</sup>, donde R<sup>d</sup>s son cada uno independientes cuando existen pluralmente, es un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo carbociclilo C<sub>3-6</sub> saturado, o un grupo heterociclilo saturado de 4 a 6 miembros, en donde el alquilo, el grupo carbociclilo saturado y el grupo heterociclilo saturado son cada uno independientes y pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, hidroxilo y alcoxi C<sub>1-4</sub>;

X es un átomo de nitrógeno o -CR<sup>e</sup>-; y

R<sup>e</sup> es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, o alcoxi C<sub>1-6</sub>, en donde el alquilo y el alcoxi pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 átomos de halógeno iguales o diferentes.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A es benceno, naftaleno, piridina, pirimidina, pirazina, tiofeno, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, quinolina, isoquinolina, benzotiofeno, benzofurano, indolizina, imidazopiridina, 1,3-benzodioxol, cromano, 2,3-d1Hidrobenzofurano, 1,3-d1Hidroisobenzofurano, 2,3-d1Hidro-1H-indeno o 2,3-d1Hidro-1H-inden-1-ona; preferentemente en donde el anillo A es benceno, tiofeno, piridina, quinolina, o 1,3-benzodioxol.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son cada uno independientes y R<sup>a</sup>s o R<sup>b</sup>s cuando NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> existe pluralmente son cada uno independientes, y son átomos de hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>, en donde el alquilo es cada uno independiente y puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, hidroxilo y alcoxi C<sub>1-4</sub>, o alternativamente, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se combinan con el átomo de nitrógeno al que se unen para formar un grupo heterociclilo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 6 miembros, en donde el grupo heterociclilo saturado que contiene nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, y alcoxi C<sub>1-4</sub>.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>c</sup>, donde R<sup>c</sup>s son cada uno independientes cuando existen pluralmente, es alquilo C<sub>1-4</sub> o grupo carbociclilo C<sub>3-6</sub> saturado, en donde el grupo alquilo y el grupo carbociclilo saturado son cada uno independientes y pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, hidroxilo y alcoxi C<sub>1-4</sub>; preferentemente en donde R<sup>c</sup>, donde R<sup>c</sup>s son cada uno independientes cuando existen pluralmente, es alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno iguales o diferentes.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>d</sup>, donde R<sup>d</sup>s son cada uno independientes cuando existen pluralmente, es

- (1) átomo de hidrógeno,
- (2) alquilo C<sub>1-4</sub>, en donde el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, hidroxilo, y alcoxi C<sub>1-4</sub>, o
- (3) grupo carbociclilo C<sub>3-6</sub> saturado, en donde el grupo carbociclilo saturado puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, hidroxilo y alcoxi C<sub>1-4</sub>; preferentemente, en donde R<sup>d</sup>, donde R<sup>d</sup>s son cada uno independientes cuando existen pluralmente, es un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno iguales o diferentes.

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>e</sup> es

- (1) átomo de hidrógeno,
- (2) átomo de halógeno, o
- (3) alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno iguales o diferentes;

preferentemente en donde R<sup>e</sup> es

- (1) átomo de hidrógeno,
- (2) átomo de flúor, o
- (3) alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno iguales o diferentes.

7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno independientemente

- (1) átomo de hidrógeno,
- (2) átomo de halógeno,
- (3) ciano,
- (4) alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno iguales o diferentes, o
- (5) alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno iguales o diferentes.

8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente
- (1) átomo de hidrógeno,
  - (2) átomo de halógeno,
  - (3) ciano,
  - (4) hidroxilo,
  - (5) alquilo C<sub>1-4</sub>, en donde el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, hidroxilo y alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno iguales o diferentes,
  - (6) alcoxi C<sub>1-4</sub>, en donde el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, hidroxilo y alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno iguales o diferentes,
  - (7) grupo heterociclilo saturado de 4 a 6 miembros, en donde el grupo heterociclilo saturado puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, hidroxilo y alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno iguales o diferentes,
  - (8) -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>.
9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son cada uno independientes y R<sup>as</sup> o R<sup>bs</sup> cuando NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> existe pluralmente son cada uno independientes, y son átomos de hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>, en donde el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, hidroxilo y alcoxi C<sub>1-4</sub>.
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>1</sup> es metilo;  
R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno;  
un resto de 6,7-d1Hidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona tiene configuración S en la posición 7;  
el anillo A es benceno;  
R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, difluorometilo, trifluorometilo o difluorometiloxi;  
R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o -NH<sub>2</sub>; y  
X es un átomo de nitrógeno o -CH-.
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado entre los siguientes compuestos:  
(7S)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-d1Hidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;  
(7S)-3-(imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-d1Hidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;  
(7S)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-metil-5-[3-cloro-4-fluorofenil]-6,7-d1Hidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;  
(7S)-5-[4-(difluorometil)fenil]-3-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-metil-6,7-d1Hidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;  
(7S)-5-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-metil-6,7-d1Hidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;  
(7S)-5-(4-clorofenil)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-metil-6,7-d1Hidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;  
(7S)-5-[4-(difluorometoxi)fenil]-3-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-metil-6,7-d1Hidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona; y  
(7S)-3-(3-aminoimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-d1Hidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona.
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado entre los siguientes compuestos:  
(7S)-3-(3-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-d1Hidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;  
(7S)-7-metil-3-(3-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-d1Hidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona;  
(7S)-3-(3-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-d1Hidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona; y  
(7S)-7-metil-3-(3-propilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-d1Hidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona.
13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
14. Un medicamento que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad psiquiátrica o neurodegenerativa que es un trastorno depresivo mayor, trastorno depresivo, trastornos bipolares y trastornos relacionados, trastorno de ansiedad, trastorno de estrés postraumático, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés agudo, esquizofrenia, trastorno del espectro autista, enfermedad de Alzheimer, disfunción cognitiva, demencia, drogodependencia, obesidad, convulsión, temblor, dolor o trastorno del sueño.
15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad que involucra al receptor mGlu del Grupo II, preferentemente, en donde el receptor mGlu del Grupo II es el subtipo 2 del receptor metabotrópico de glutamato (mGluR2), y en donde la enfermedad que involucra al receptor mGlu del Grupo II es una enfermedad psiquiátrica o neurodegenerativa.

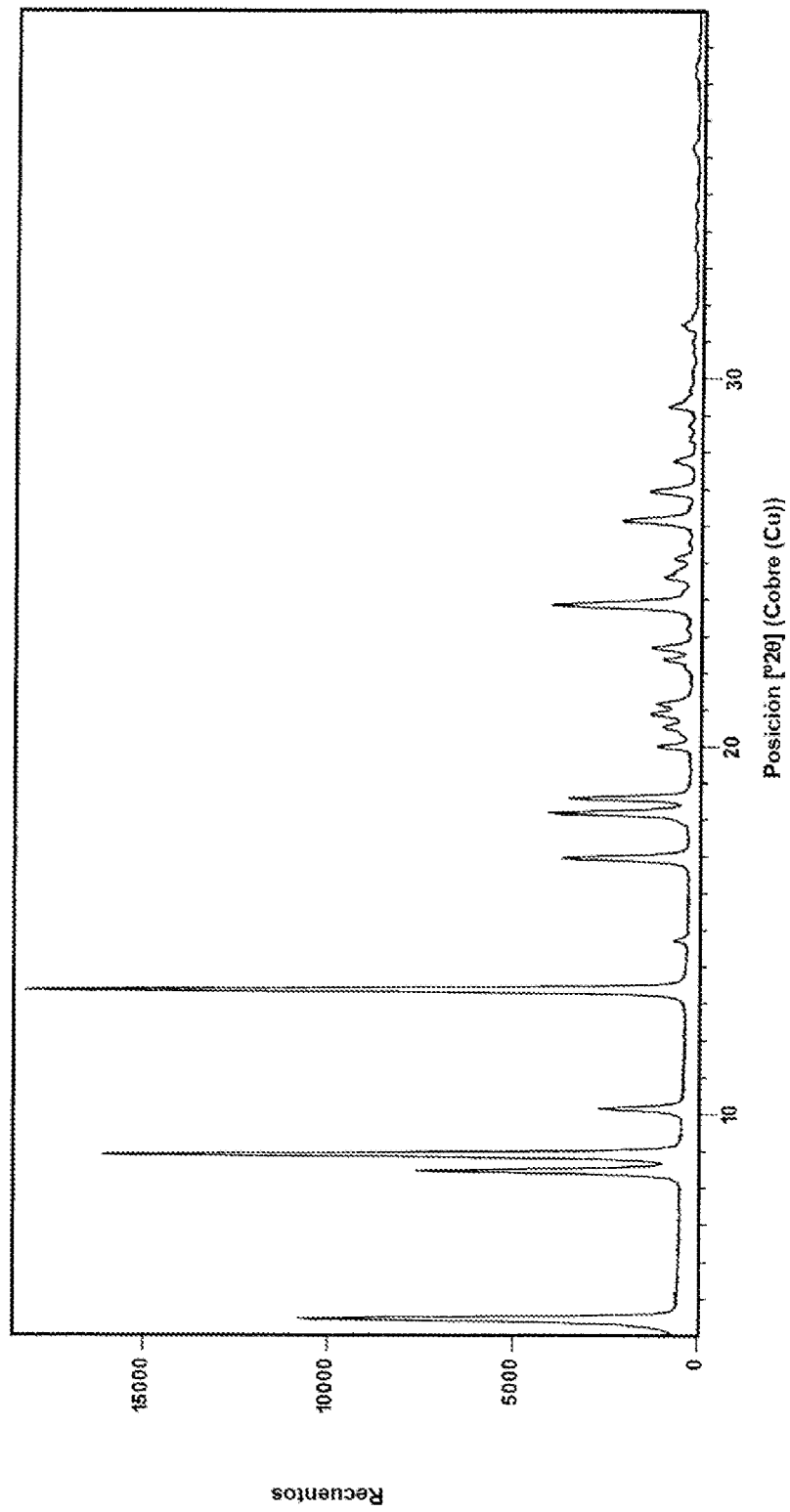
5  
16. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la enfermedad psiquiátrica o neurodegenerativa es un trastorno depresivo mayor, trastorno depresivo, trastornos bipolares y trastornos relacionados, trastorno de ansiedad, trastorno de estrés posttraumático, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés agudo, esquizofrenia,  
10 trastorno del espectro autista, enfermedad de Alzheimer, disfunción cognitiva, demencia, drogodependencia, obesidad, convulsión, temblor, dolor o trastorno del sueño.

17. El medicamento para el tratamiento de una enfermedad de acuerdo con la reivindicación 14, que comprende además uno o más medicamentos seleccionados entre los agentes terapéuticos para el trastorno depresivo mayor, trastorno depresivo, trastornos bipolares y trastornos relacionados, trastorno de ansiedad, trastorno de estrés posttraumático, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés agudo, esquizofrenia, trastorno del espectro autista, enfermedad de Alzheimer, disfunción cognitiva, demencia, drogodependencia, obesidad, convulsión, temblor, dolor o trastorno del sueño.

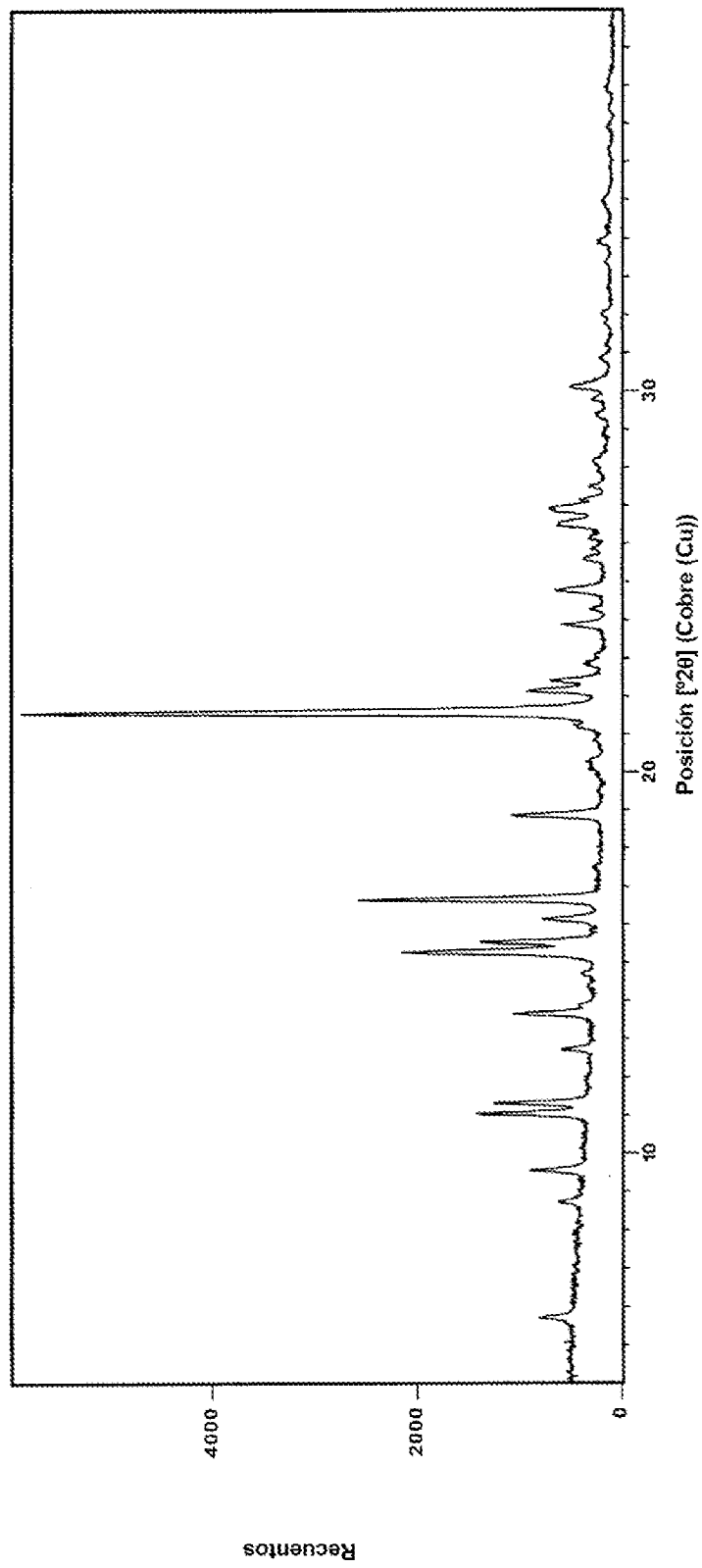
20 18. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad de acuerdo con la reivindicación 15 o 16 en combinación con uno o más fármacos antipsicóticos.

19. El medicamento o el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16 en combinación  
25 con uno o más medicamentos seleccionados entre los agentes terapéuticos para el trastorno depresivo mayor, trastorno depresivo, trastornos bipolares y trastornos relacionados, trastorno de ansiedad, trastorno de estrés posttraumático, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés agudo, esquizofrenia, trastorno del espectro autista, enfermedad de Alzheimer, disfunción cognitiva, demencia, drogodependencia, obesidad, convulsión, temblor, dolor o trastorno del sueño.  
30

[Fig. 1]



[Fig. 2]



[Fig. 3]

