

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 429 517**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)

**C07D 403/12** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

**A61K 31/53** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2009 E 09783515 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2013 EP 2334665**

54 Título: **Moduladores para la beta amiloide**

30 Prioridad:

**09.10.2008 EP 08166228**

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

**15.11.2013**

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)  
Grenzacherstrasse 124  
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**GOETSCHI, ERWIN;  
JOLIDON, SYNESE y  
LUEBBERS, THOMAS**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

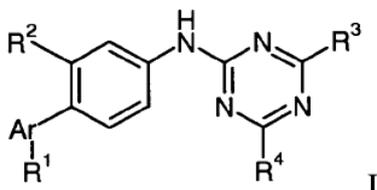
**ES 2 429 517 T3**

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

Moduladores para la beta amiloide.

5 La invención está relacionada con los compuestos de fórmula



en los que

10 R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-7</sub> o es alquilo C<sub>1-7</sub> sustituido con hidroxilo;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, alcoxi C<sub>1-7</sub> o alquilo C<sub>1-7</sub>;

R<sup>3</sup>/R<sup>4</sup> son independientemente el uno del otro hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-7</sub>, C(O)O-alquilo C<sub>1-7</sub>, OR', NR''R''', alquilo C<sub>1-7</sub> sustituido con halógeno o hidroxilo, o es fenilo o bencilo, opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de halógeno;

15 R' es alquilo C<sub>1-7</sub>, o es fenilo, bencilo o piridinilo, cuyos anillos están opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido con flúor;

R'' es hidrógeno o alquilo C<sub>1-7</sub>;

R''' es alquilo C<sub>1-7</sub>, alquilo C<sub>1-7</sub> sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, CH(CH<sub>2</sub>OH)-fenilo, o es -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O- alquilo C<sub>1-7</sub>, o es fenilo sustituido con halógeno, o

20 R'' y R''' forman junto con el átomo de N al que están unidos un anillo heterocíclico seleccionado de entre piperidin-1-ilo, morfolinilo, tiomorfolino y piperazina opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C<sub>1-7</sub>, CH<sub>2</sub>C(O)O- alquilo C<sub>1-7</sub>, o con CH<sub>2</sub>C(O)OH;

Ar es imidazol-1-ilo;

25 o sus sales de adición ácida activas a nivel farmacéutico.

Se ha descubierto que los presentes compuestos de fórmula I son moduladores de la beta amiloide y por lo tanto, pueden ser útiles para el tratamiento o prevención de una enfermedad asociada con la deposición de β-amiloide en el cerebro, en particular la enfermedad de Alzheimer, y otras enfermedades como la angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, de tipo holandés (HCHWA-D), demencia multi-infarto, demencia pugilística y síndrome de Down.

30

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más común de demencia en la última fase de la vida. A nivel patológico, la EA se caracteriza por la deposición de amiloide en placas extracelulares y marañas neurofibrilares intracelulares en el cerebro. Las placas de amiloide están compuestas principalmente de péptidos amiloide (péptidos Aβ) que se originan de la proteína precursora de la β-amiloide (APP) mediante una serie de pasos de escisión proteolítica. Se han identificado varias formas de APP, de las que las más abundantes son las proteínas de 695, 751 y 770 aminoácidos de longitud. Todas ellas se originan de un único gen mediante corte y empalme diferencial. Los péptidos Aβ se derivan del mismo dominio de la APP.

35

Los péptidos Aβ se producen a partir de la APP mediante la acción secuencial de dos enzimas proteolíticas denominadas secretasa β y γ. La secretasa β escinde en primer lugar el dominio extracelular de la APP justo fuera del dominio transmembrana (TM) para producir un fragmento C-terminal de la APP que contiene el dominio TM y el citoplasmático (CTFβ). CTFβ es el sustrato de la secretasa γ que escinde en varias posiciones adyacentes del TM para producir los péptidos Aβ y el fragmento citoplasmático. Varias escisiones proteolíticas mediadas por la secretasa β resultan en Aβ de diferentes longitudes de cadena, por ejemplo Aβ38, Aβ40 y Aβ42. Este último se considera que es el péptido amiloide más patogénico a causa de su fuerte tendencia a formar agregados neurotóxicos.

45

La secretasa β es una proteasa aspartilo típica. La secretasa γ es una actividad proteolítica que consiste en varias proteínas, y su composición exacta no se comprende completamente. Sin embargo, las presenilinas son componentes esenciales de esta actividad y pueden representar un nuevo grupo de proteasas aspartilo atípicas que escinden en el TM de sus sustratos y que son en sí mismas proteínas de membrana politópicas. Otros componentes esenciales de la secretasa γ pueden ser la nicastrina y los productos de los genes aph1 y pen-2. Son sustratos demostrados de la secretasa γ la APP y las proteínas de la familia del receptor Notch, sin embargo, la secretasa γ ha perdido la especificidad de sustrato y puede escindir otras proteínas de membrana no relacionadas con APP y Notch.

55

La actividad de la secretasa  $\gamma$  es absolutamente necesaria para la producción de los péptidos A $\beta$ . Esto se ha demostrado tanto mediante métodos genéticos, es decir, ablación de los genes de la presenilina y mediante compuestos inhibidores de bajo peso molecular. Ya que según la hipótesis amiloide de la EA, la producción y deposición de A $\beta$  es la causa definitiva de la enfermedad, se cree que los inhibidores selectivos y potentes de la secretasa  $\gamma$  of serán útiles en la prevención y tratamiento de la EA.

Una forma de tratamiento alternativo es la modulación de la actividad de la secretasa  $\gamma$ , que resulte en una reducción selectiva de la producción de A $\beta$ 42. Esto resultará en un aumento de las isoformas A $\beta$  más cortas, como A $\beta$ 38, A $\beta$ 37 u otras, que poseen una capacidad reducida de agregación y formación de placas, y por lo tanto son menos neurotóxicas. Los compuestos que muestran este efecto sobre la modulación de la actividad de la secretasa  $\gamma$  incluyen ciertos fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) y análogos relacionados (Weggen et al. Nature, 414 (2001) 212-16).

Así, los compuestos de esta invención serán de utilidad en el tratamiento o prevención de una enfermedad asociada con la deposición de  $\beta$ -amiloide en el cerebro, en particular la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades como la angiopatía cerebral amiloide, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo holandés (HCHWA-D), demencia multi-infarto, demencia pugilística y de Down síndrome.

Numerosos documentos describen el conocimiento actual de la modulación de la secretasa  $\gamma$ , por ejemplo las siguientes publicaciones:

Morihara et al, J. Neurochem., 83 (2002) 1009-12  
 Jantzen et al, J. Neuroscience, 22 (2002) 226-54  
 Takahashi et al, J. Biol. Chem., 278 (2003) 18644-70  
 Behr et al, J. Biol. Chem., 279 (2004) 43419-26  
 Lleo et al, Nature Med., 10 (2004) 1065-6  
 Kukar et al, Nature Med., 11 (2005) 545-50  
 Perretto et al, J. Med. Chem., 48 (2005) 5705-20  
 Clarke et al, J. Biol. Chem., 281 (2006) 31279-89  
 Stock et al, Bioorg. Med. Chem., Lett. 16 (2006) 2219-2223  
 Narlawar et al, J. Med. Chem., 49 (2006) 7588-91

La PE 1479397 describe los derivados 2,4,6-triaminol,3,5-triazina como los inhibidores de los canales de potasio BEC 1 para el tratamiento de la demencia.

La WO 2005/003103 está relacionada con las triazinas 2,4,6-trisustituidas, pirimidinas y piridinas para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Los compuestos descritos son inhibidores de la secretasa  $\gamma$ .

La WO 2007/051333 está relacionada con los derivados triazina utilizados como inhibidores de la secretasa  $\beta$  para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Se utilizan las siguientes definiciones para los compuestos de fórmula I:

Como se utiliza aquí, el término "alquilo inferior" indica un grupo saturado de cadena sencilla o ramificada que contiene entre 1 y 7 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo, t-butilo y similares. Los grupos alquilo preferibles son los grupos con entre 1 y 4 átomos de carbono.

Como se utiliza aquí, el término "alcoxi inferior" indica un grupo en el que el alquilo residuo es como se ha definido anteriormente y que está unido mediante un átomo de oxígeno.

Como se utiliza aquí, el término "alquilo inferior sustituido con flúor" indica un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, en el que al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza con flúor, por ejemplo CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> y similares.

Como se utiliza aquí, el término "grupo heteroarilo de cinco miembros" indica un grupo heteroarilo, que contiene al menos dos heteroátomos, seleccionados de entre el grupo que consiste en N, O o S, por ejemplo oxazolilo, [1,2,4]triazolilo, imidazol-1-ilo, tiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazol-1-ilo, [1,2,4]-oxadiazol-5-ilo o [1,3,4]-oxadiazol-2-ilo. Es preferible el grupo imidazolilo.

El término "anillo heterocíclico" indica un anillo no aromático de carbono de cinco o seis miembros en el que al menos un átomo de carbono se ha reemplazado por N, que está en la posición 1, y en el que otros átomos de carbono pueden estar reemplazados por heteroátomos, seleccionados de entre N, O o S, por ejemplo los grupos piperidin-1-ilo, morfolinilo, tiomorfolino o piperacina.

El término "sales de adición ácida aceptables a nivel farmacéutico" incluye sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, como el ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

5 Son objeto de la presente invención los compuestos de fórmula I en sí mismos, la utilización de los compuestos de fórmula I y sus sales aceptables a nivel farmacéutico para la elaboración de medicamentos para el tratamiento de enfermedades, relacionadas con los moduladores de la beta amiloide, su preparación, los medicamentos basados en un compuesto de acuerdo con la invención y su producción, así como la utilización de los compuestos de fórmula I en el control o prevención de la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades como la angiopatía cerebral amiloide, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo holandés (HCHWA-D), demencia multi-infarto, demencia pugilística y síndrome de Down.

15 Otros objetos de la invención son todas las formas de enantiómeros ópticamente puros, racematos o mezclas diastereoméricas de los compuestos de fórmula I.

Los compuestos preferibles son aquellos en los que R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup> son NR<sup>n</sup>R<sup>m</sup> y R<sup>n</sup> y R<sup>m</sup> forman junto con el átomo de N al que están unidos un anillo heterocíclico seleccionado de entre piperidin-1-ilo, morfolinilo, tiomorfolino y piperazina, opcionalmente sustituidos con uno o más alquilo C<sub>1-7</sub>, CH<sub>2</sub>C(O)O-alquilo C<sub>1-7</sub> o CH<sub>2</sub>C(O)OH, por ejemplo los siguientes compuestos:

25 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-metoxi-6-piperidin-1-il-[1,3,5]triazin-2-il]-amina  
(1-{4-metoxi-6-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-[1,3,5]triazin-2-il}-piperidin-4-il)-acetato de etilo o ácido (1-{4-metoxi-6-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-[1,3,5]triazin-2-il}-piperidin-4-il)-acético.

30 Otros compuestos preferibles son aquellos en los que R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup> es OR', por ejemplo los siguientes compuestos:

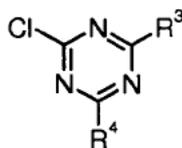
35 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-metoxi-6-(2-trifluorometil-fenoxi)-[1,3,5]triazin-2-il]-amina  
4-(4-fluoro-fenoxi)-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina  
30 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-metoxi-6-(3,4,5-trifluoro-fenoxi)-[1,3,5]triazin-2-il]-amina  
4-(2,4-dicloro-fenoxi)-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina  
4-(2-cloro-piridin-3-iloxi)-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina  
4-isopropoxi-6-(2-trifluorometil-fenoxi)-[1,3,5]triazin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina  
35 4,6-diisopropoxi-[1,3,5]triazin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina  
4,6-bis-(2-trifluorometil-fenoxi)-[1,3,5]triazin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina o  
4-(4-cloro-benciloxi)-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina.

40 Otros compuestos preferibles son aquellos en los que R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup> es NR<sup>n</sup>R<sup>m</sup>, y R<sup>n</sup> es H o alquilo C<sub>1-7</sub> y R<sup>m</sup> es alquilo C<sub>1-7</sub>, alquilo C<sub>1-7</sub> sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, o es -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, o es fenilo sustituido con halógeno, por ejemplo los siguientes compuestos:

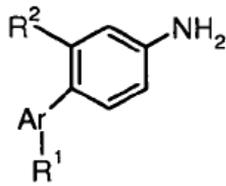
45 N-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-N'-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[1,3,5]triazin-2,4-diamina  
N-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-N'-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-N-metil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina  
N-(4-cloro-fenil)-N'-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-N-metil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina o  
N-(4-cloro-fenil)-6-isopropoxi-N'-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-N-metil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina.

Los presentes compuestos de fórmula I y sus sales aceptables a nivel farmacéutico pueden obtenerse mediante métodos conocidos en la materia, por ejemplo, mediante los procesos descritos a continuación, cuyo proceso comprende

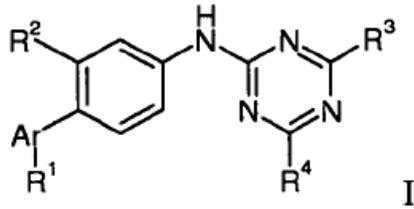
50 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



55 con un compuesto de fórmula



Para conseguir un compuesto de fórmula

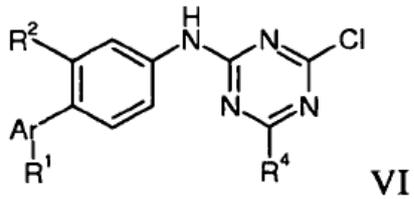


5

en el que los sustituyentes son como se han definido anteriormente, o

b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula

10

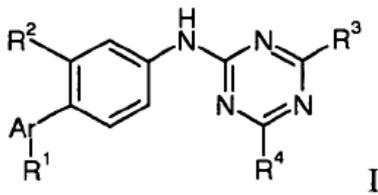


con un compuesto de fórmula

15



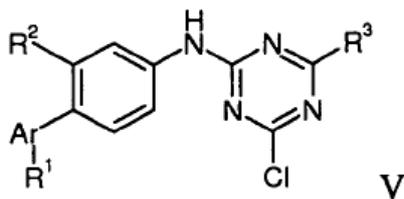
Para conseguir un compuesto de fórmula



20

en el que los sustituyentes son como se ha definido anteriormente, o

c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula

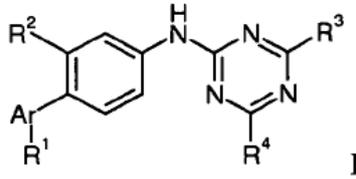


25

con un compuesto de fórmula

R<sup>4</sup>H

Para conseguir un compuesto de fórmula



5

y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición ácida aceptables a nivel farmacéutico.

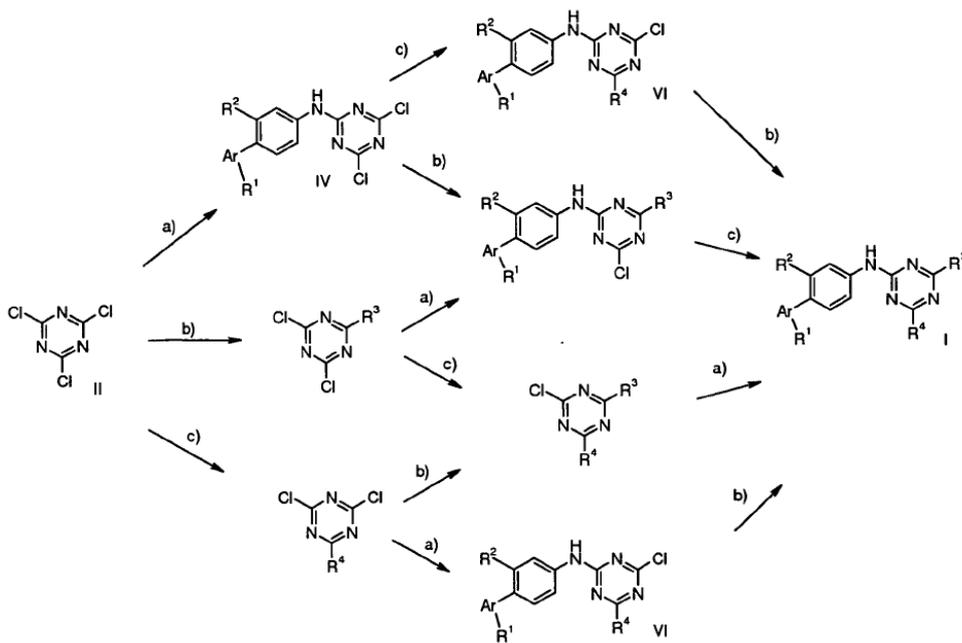
10

Los compuestos de fórmula I pueden obtenerse de acuerdo con las variantes del proceso a), b) o c) y con los siguientes esquemas 1, 2 y 3.

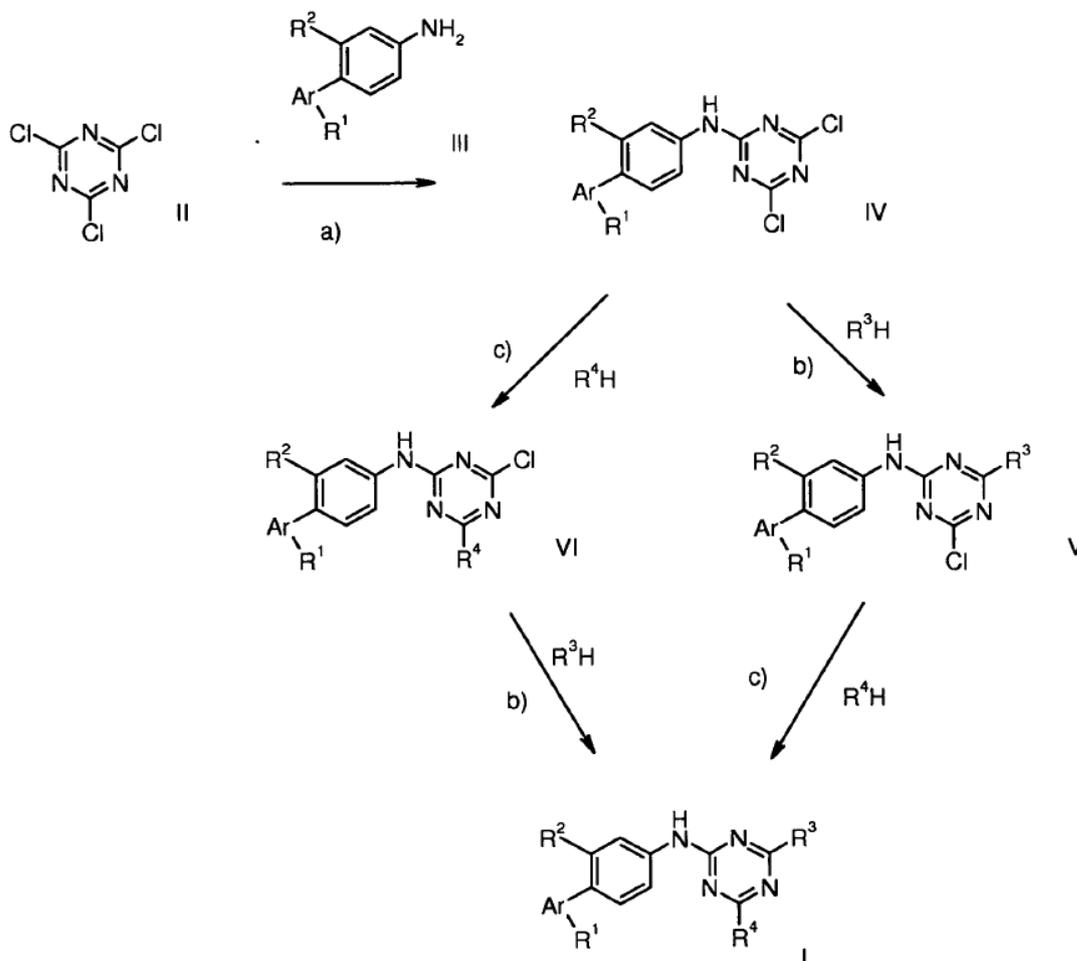
15

Los presentes compuestos de fórmula I y sus sales aceptables a nivel farmacéutico pueden obtenerse mediante métodos conocidos en la materia, partiendo de cloruro cianúrico II (disponible a nivel comercial) o a partir de intermediarios dicloro disponibles a nivel comercial, mediante la sustitución secuencial de los átomos de cloro, como se muestra en los esquemas 1 y 2.

Resumen del esquema 1

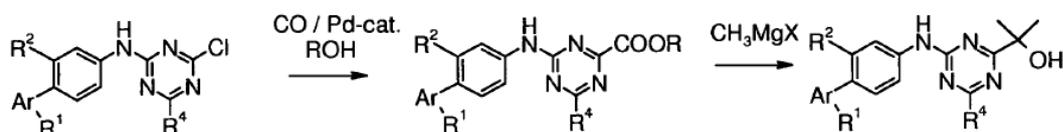


Esquema 2



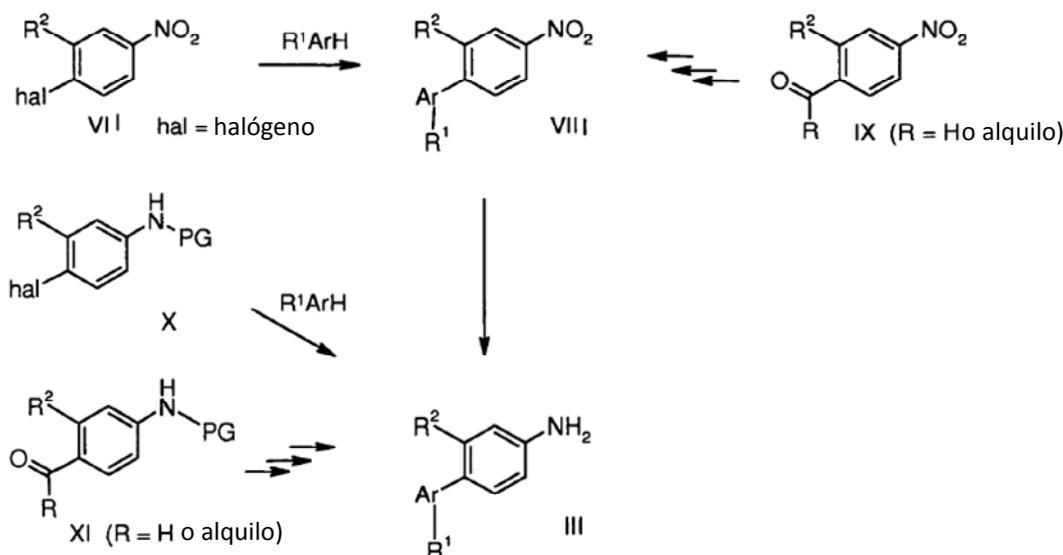
- 5 Cuando R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup> es hidrógeno, el reemplazo del átomo de cloro puede realizarse mediante reducción con Pd sobre carbono e hidrógeno, como se describe por ejemplo en J.Am.Chem.Soc. 78, 2477 (1956).
- 10 Cuando R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup> es OR', la sustitución nucleofílica del átomo de cloro puede realizarse mediante la reacción con los alcoholes o alcoholatos correspondientes, en analogía con J.Am.Chem.Soc. 79, 944 (1957) o los correspondientes fenolatos, en analogía con J.Am.Chem.Soc. 73, 2990 (1951).
- 15 Cuando R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup> es NR''R''' entonces la sustitución nucleofílica del átomo de cloro puede realizarse con la correspondiente amina HNR''R''', como se muestra por ejemplo en Bull. Soc. Chim. Fr. 1973, 2112. Alternativamente, para las aminas menos nucleofílicas o con impedimentos estéricos, la sustitución puede realizarse bajo las condiciones de Buchwald-Hartwig, utilizando catálisis con Pd.
- 20 Cuando R<sup>3</sup> es fenilo o fenilo sustituido, el átomo de cloro puede hacerse reaccionar con ácidos arilborónicos en presencia de una base y un catalizador de paladio (acoplamiento Suzuki, como se describe por ejemplo en Tetrahedron 57, 2787 (2001)) para otros derivados triazina.
- 25 Cuando R<sup>3</sup> es alquilo inferior sustituido con hidroxilo, por ejemplo el grupo C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, el átomo de cloro puede estar alcóxido, como se describe por ejemplo en Tetrahedron 55, 405 (1995) para los derivados pirimidina análogos. El éster resultante entonces se hace reaccionar con haluro de metilmagnesio, como se describe por ejemplo en Tetrahedron 61, 6330 (2005) para los derivados piridina análogos. Este procedimiento se muestra en el Esquema 3.

Esquema 3



- 5 La anilina III puede prepararse como se describe en el Esquema 4.

Esquema 4



- 10 La sustitución nucleofílica a temperatura ambiente o temperatura elevada (por ejemplo a reflujo o bajo presión utilizando un horno microondas) bajo condiciones neutras o en presencia de una base (como por ejemplo carbonato de potasio), puro o en un solvente polar (como por ejemplo THF o DMSO, etc.) de un haluro de 4-nitro-fenilo sustituido VII (hal = F, Cl, Br, I) con un compuesto R<sup>1</sup>H, (como 4-metil-imidazol) da lugar a un derivado nitro VIII.
- 15 Alternativamente, un derivado nitro VIII puede prepararse a partir de un precursor adecuado, como un derivado carbonilo IX (R = H o alquilo C<sub>1-4</sub>), aplicando las secuencias de reacción estándar para la formación del sustituyente R<sup>1</sup>. Un compuesto nitro VIII puede reducirse a una anilina III utilizando procedimientos generalmente conocidos, por ejemplo la hidrogenación en presencia de un catalizador (como por ejemplo paladio al 10% sobre carbono) en un solvente (como por ejemplo etanol o acetato de etilo) o, utilizando un metal (como por ejemplo hierro) o una sal metálica (como por ejemplo cloruro de estaño) en un polar solvente (como por ejemplo ácido acético o tetrahidrofurano). Alternativamente, puede prepararse la anilina III introduciendo un sustituyente R<sup>1</sup> en un derivado anilina N-protegido X (PG = grupo protector) utilizando procedimientos generalmente conocidos, por ejemplo reacciones de desplazamiento bajo condiciones catalíticas (como por ejemplo catálisis con paladio(O) o cobre(II)) o, formando un grupo R<sup>1</sup> en un derivado anilina N-protegido XI, respectivamente, y subsiguientemente eliminando por escisión el grupo protector. Los compuestos se investigaron de acuerdo con el ensayo que se proporciona aquí a continuación.

#### Ensayo celular

- 30 Se sembraron células H4 de neuroglioma humano que sobreexpresan la APP humana a 30.000 células/pocillo/ 200 µl en placas de 96 pocillos en medio IMDM, que contiene FCS al 10%, higromicina B 0,2 mg/l y se incubó durante 2 h a 37 °C, CO<sub>2</sub> al 5% previamente a añadir los compuestos de prueba.

- 35 Los compuestos de prueba se disolvieron en Me<sub>2</sub>SO al 100 % dando lugar a una solución de reserva 10 mM. Normalmente 12 ml de estas soluciones se diluyeron posteriormente en 1000 µl de medio IMDM (sin FCS). Las subsiguientes diluciones 1:1 dieron lugar a una curva de dosis respuesta de diez puntos. Se añadieron 100 µl de cada dilución a las células en placas de 96 pocillos. Se aplicaron los controles apropiados para este ensayo utilizando sólo vehículo y el compuesto de referencia. La concentración final de Me<sub>2</sub>SO fue de 0,4%.

Tras la incubación de 22 h a 37 °C, CO<sub>2</sub> al 5%, se transfirieron 50 µl de sobrenadante a placas de polipropileno de 96 pocillos de fondo redondeado para la detección de Aβ42. Se añadieron 50 µl de tampón de ensayo (Tris/Cl 50 mM, pH 7,4, NaCl 60 mM, BSA al 0,5 %, TWEEN 20 al 1 %) a los pocillos seguidos de la adición de 100 µl de anticuerpo de detección (anticuerpo BAP15 específico de Aβ42 rutenilado 0,0625 µg/mL en tampón de ensayo). Se preincubaron 50 µl de una premezcla de anticuerpo de captura (anticuerpo 6E10 biotinilado, 1 µg/mL) y cuentas magnéticas recubiertas de estreptavidina (Dynal M-280, 0,125 mg/mL) durante 1 h a temperatura ambiente antes de añadirlo a las placas de ensayo. Las placas de ensayo se incubaron en un agitador durante 3 h a temperatura ambiente y finalmente se leyeron en el analizador Bioveris M8 de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Bioveris).

La toxicidad de los compuestos se monitorizó mediante una prueba de viabilidad celular de las células tratadas con el compuesto utilizando un ensayo colorimétrico (Ensayo CellTiter 96TM AQ, Promega) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Brevemente, tras la eliminación de 50 µl de sobrenadante del cultivo celular para la detección de Aβ42, se añadieron 20 µl de solución de MTS/PES 1x a las células y se incubaron durante 30 min. a 37°C, CO<sub>2</sub> al 5 %. Entonces se registró la densidad óptica a 490 nm.

Los valores de CI<sub>50</sub> para la inhibición de la secreción de Aβ42 se calcularon mediante un análisis de ajuste no lineal utilizando el programa XLfit 4.0 (IDBS).

Los compuestos preferibles muestran una CI<sub>50</sub> < 1,0 (µM). En la lista a continuación se describen algunos datos de la inhibición de la secretasa γ:

Nº de Ejemplo	CI <sub>50</sub> <i>in vitro</i> (µM)	Nº de Ejemplo	CI <sub>50</sub> <i>in vitro</i> (µM)
2	0,19	13	0,20
3	0,38	16	0,23
4	0,87	17	0,12
5	0,25	19	0,91
6	0,95	21	0,93
7	0,70	23	0,16
9	0,45	25	0,72
11	0,32	26	0,59

Los compuestos de fórmula I y las sales aceptables a nivel farmacéutico de los compuestos de fórmula I pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración también puede efectuarse por vía rectal, por ejemplo en forma de supositorios, y por vía parenteral, por ejemplo en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de fórmula I pueden procesarse con transportadores inorgánicos u orgánicos inertes a nivel farmacéutico, para la producción de preparaciones farmacéuticas. Pueden utilizarse lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácidos esteáricos o sus sales, y similares, por ejemplo, como dichos transportadores para los comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina duras. Los transportadores adecuados para las cápsulas de gelatina blandas son, por ejemplo, los aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos, y similares. Sin embargo, dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa, normalmente no son necesarios transportadores en el caso de las cápsulas de gelatina blandas. Los transportadores adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, glicerol, aceite vegetal y similares. Los transportadores adecuados para los supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos, y similares.

Las preparaciones farmacéuticas, además, pueden contener conservantes, agentes solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsificantes, endulzantes, colorantes, aromatizantes, sales para modificar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Estos también pueden contener otras sustancias valiosas a nivel terapéutico.

Los medicamentos que contienen un compuesto de fórmula I o una sal aceptable a nivel farmacéutico de los mismos y un transportador inerte a nivel terapéutico también son objeto de la presente invención, como lo es un proceso para su producción, que comprende unir uno o más compuestos de fórmula I y/o sales de adición ácida aceptables a nivel farmacéutico y, si se desea, una o más sustancias distintas valiosas a nivel terapéutico, en una forma de administración galénica junto con uno o más transportadores inertes a nivel terapéutico.

De acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula I así como sus sales aceptables a nivel farmacéutico son útiles para el control o prevención de enfermedades basadas en la inhibición de la secretasa γ, como la enfermedad de Alzheimer.

La dosis puede variar dentro de amplios límites y, por supuesto, se deberá ajustar a las necesidades individuales de cada caso particular. En el caso de administración oral, la dosis de los adultos puede variar de alrededor de 0,01 mg a alrededor de 1000 mg diarios de un compuesto de fórmula general I o de la cantidad correspondiente de una sal aceptable a nivel farmacéutico del mismo. La dosis diaria puede administrarse como dosis unitaria o en dosis divididas y, además, el límite superior también puede excederse cuando se crea que está indicado.

5

Ítem	Ingredientes	Formulación del comprimido (Granulado húmedo)			
		mg/comprimido			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
10	1. Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
	2. Lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
	3. Sta-Rx 1500	6	6	6	30
	4. Celulosa microcristalina	30	30	30	150
	5. Estearato de magnesio	1	1	1	1
15	Total	167	167	167	831

#### Procedimiento de elaboración

1. Mezclar los ítems 1, 2, 3 y 4, y granularlos con agua purificada.
2. Secar los gránulos a 50 °C.
3. Pasar los gránulos a través del equipo de molido adecuado.
4. Añadir el ítem 5 y mezclar durante tres minutos; comprimir en una prensa adecuada.

25

Ítem	Ingredientes	Formulación de la cápsula			
		mg/cápsula			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
30	1. Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
	2. Lactosa anhidra	159	123	148	---
	3. Almidón de maíz	25	35	40	70
	4. Talco	10	15	10	25
35	5. Estearato de magnesio	1	2	2	5
	Total	200	200	300	600

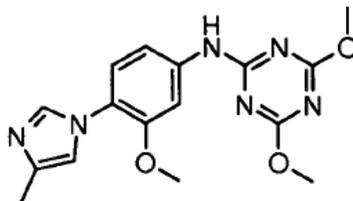
#### Procedimiento de elaboración

1. Mezclar los ítems 1, 2 y 3 en un mezclador adecuado durante 30 minutos.
2. Añadir los ítems 4 y 5, y mezclar durante 3 minutos.
3. Introducir en una cápsula adecuada.

45

#### Ejemplo 1

(4,6-Dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



50

#### a) 1-(2-Metoxi-4-nitro-fenilo)-4-metil-1H-imidazol

- 55 Una solución de 2-cloro-5-nitroanisol (187 mg, 1 mmol), de 4-metil-1H-imidazol (335 mg, 4 mmol) y de hidróxido de potasio (99 mg, 1,5 mmol) en DMSO (0,86 mL) se agitó durante 5 h a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Tras su enfriamiento hasta 20 °C la reacción se vertió sobre agua helada. Se formó una precipitación y la suspensión se agitó durante 15 min. El sólido se separó por filtración, se lavó con agua, se disolvió en diclorometano, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar lugar a un sólido amarillo. El producto

bruto se purificó sobre gel de sílice utilizando diclorometano/ metanol (19:1 v/v) como eluyente para dar lugar al compuesto del título (106 mg, 45 %) como un sólido amarillo pálido. Alternativamente el producto también puede cristalizarse a partir del material bruto a partir de éter de dietilo. EM ISP (m/e): 234,3 (100) [(M+H)<sup>+</sup>].

5 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ(ppm) = 7,97 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

b) 3-Metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina

10 1-(2-Metoxi-4-nitro-fenil)-4-metil-1H-imidazol (2,52 g, 10,8 mmol) disuelto en etanol (110 mL) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 20 °C durante 3,5 h de presencia de paladio al 10 % sobre carbono (0,25 g). El catalizador se separó por filtración y se lavó con etanol. El solvente del filtrado se evaporó bajo presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice utilizando diclorometano/ metanol (19:1 v/v) como eluyente. La fracción que contiene el producto se resuspendió en éter de dietilo, se agitó durante 15 min., se filtró y se secó para dar lugar al compuesto del título (1,72 g, 78 %) como un sólido amarillo. EM ISP (m/e): 204,3 (100) [(M+H)<sup>+</sup>].

15 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ(ppm) = 7,48 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,17 (d, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

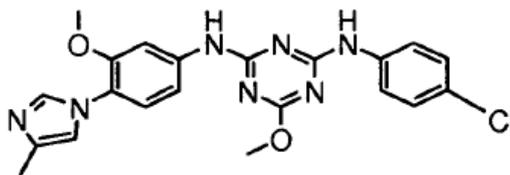
20 c) (4,6-Dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

Se disolvieron acetato de paladio (5,0 mg, 0,022 mmol) y (2-bifenilol)diciclohexilfosfina (16 mg, 0,046 mmol) bajo una atmósfera de argón en dioxano (2 mL) y se agitó durante 10 min. a 20 °C. Esta solución se añadió a 20°C bajo una atmósfera de nitrógeno a un recipiente que contiene 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina (116 mg, 0,57 mmol), 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (100 mg, 0,57 mmol) y carbonato de potasio (1,57 g, 11,4 mmol) en 3 ml de dioxano. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante toda la noche bajo argón, se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. La capa orgánica se secó, se evaporó y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando diclorometano/ metanol (98,2 v/v) como eluyente para dar lugar al compuesto del título (18 mg, 9 %) como un sólido amarillento. EM ISP (m/e): 343,0 (100) [(M+H)<sup>+</sup>].

30 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-D<sub>6</sub>, 300 MHz): δ(ppm) = 10,31 (s amplio, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 3,94 (s amplio, 6H), 3,80 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

35 Ejemplo 2

N-(4-cloro-fenilo)-6-metoxi-N'-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



40 a) (4-Cloro-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

Se añadió trietilamina (0,23 ml, 1,62 mmol) a una solución de 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina (300 mg, 1,48 mmol) en 5 ml de metanol. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió 2,4-dicloro-6-metoxi-[1,3,5]triazina (266 mg, 1,48 mmol) a porciones. La mezcla se agitó durante 1 hora a 0° C. El precipitado resultante se separó por filtración y se secó para dar lugar al compuesto del título como un sólido ligeramente marrón (317 mg, 62 %). EM ISP (m/e): 345,3 (100) y 347,2 (40) [(M+H)<sup>+</sup>].

50 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-D<sub>6</sub>, 300 MHz): δ(ppm) = 10,85 (s amplio, 1H), 7,78 (s amplio, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,45-7,20 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 4,00 (s amplio, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).

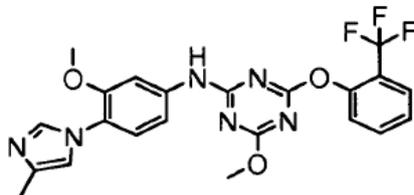
b) N-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-N'-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[1,3,5]triazin-2,4-diamina

55 El compuesto del título se preparó a partir de (4-cloro-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina y 4-cloroanilina en analogía al ejemplo 1c). Se obtuvo un rendimiento del 15 % como un sólido incoloro. EM ISP (m/e): 438.2 (100) y 440.3 (37) [(M+H)<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ(ppm) = 7,66 (s, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,46 (s amplio, 1H), 7,35-7,05 (m, 6H), 6,88 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,38 (s amplio, 3H), 2,30 (s, 3H).

## Ejemplo 3

3-Metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-metoxi-6-(2-trifluorometil-fenoxi)-[1,3,5]triazin- 2-il]-amina

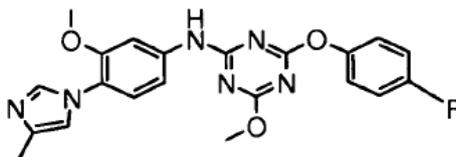


Una mezcla de (4-cloro-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina (70 mg, 0,2 mmol), 2-hidroxibenzotri trifluoruro (34 mg, 0,21 mmol) y carbonato de potasio (31 mg, 0,22 mmol) en 5 ml de acetonitrilo se sometió a reflujo durante la noche. Se añadió agua a la mezcla. El producto se extrajo con acetato de etilo, se concentró y purificó mediante trituración con éter de dietilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (43 mg, 45 %). EM ISP (m/e): 473,2 (100) (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) = 7,72 (d, 1H), 7,62 (t, 2H), 7,50 (s amplio, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,35-7,25 (m, 2H), 7,10 (s amplio, 1H), 6,85 (s amplio, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,85 y 3,05 (dos s, total 3H), 2,29 (s, 3H).

## Ejemplo 4

4-(4-fluoro-fenoxi)-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

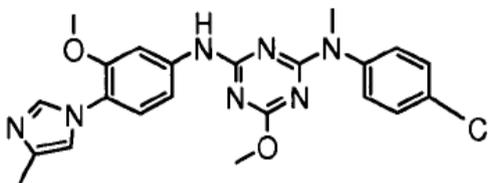


El compuesto del título se preparó a partir de (4-cloro-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina y 4-fluorofenol en analogía al ejemplo 3. Se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillento en un rendimiento del 52 %. EM ISP (m/e): 421,4 (100) (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) = 7,62 (s, 1H), 7,55-6,90 (m, 8H), 4,00 (s, 3H), 3,70 (s amplio, 3H), 2,30 (s, 3H).

## Ejemplo 5

N-(4-Cloro-fenilo)-6-metoxi-N'-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-N-metil-[1,3,5]triazina- 2,4-diamina

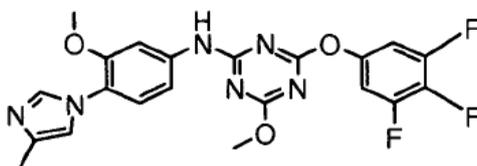


Este compuesto se preparó a partir de (4-cloro-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina y 4-cloro-N-metilaniлина en analogía al ejemplo 1c. Se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de Si-NH<sub>2</sub> (Isolute) utilizando acetato de etilo como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro en un rendimiento del 14 %. EM ISP (m/e): 452,2 (100) y 454,2 (39) (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ(ppm) = 7,62 (s, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,30-6,80 (m, 6H), 6,85 (s, 1H), 3,95 (s amplio, 3H), 3,65 (s amplio, 3H), 3,51 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

## Ejemplo 6

3-Metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-metoxi-6-(3,4,5-trifluoro-fenoxi)-[1,3,5]triazin-2-il]-amina

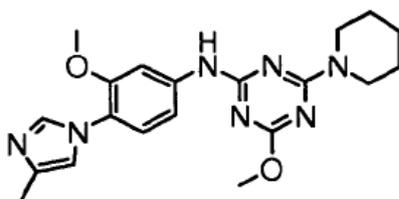


5 Este compuesto se preparó a partir de (4-cloro-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina y 3,4,5-trifluorofenol en analogía al ejemplo 3. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo como eluyente dio lugar al compuesto del título como un sólido incoloro con un rendimiento del 25%. EM ISP (m/e): 457,5 (100) [(M+H)<sup>+</sup>].

10 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) = 7,64 (s, 1H), 7,55-6,85 (m, 6H), 4,02 (s, 3H), 3,71 (s amplio, 3H), 3,51 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

## Ejemplo 7

3-Metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-metoxi-6-piperidin-1-il]-[1,3,5]triazin-2-il]-amina

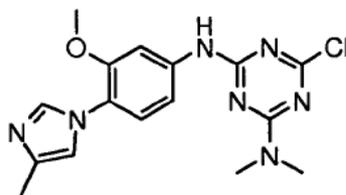


20 Este compuesto se preparó a partir de (4-cloro-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina y piperidina en analogía al ejemplo 1c. La cromatografía sobre gel de Si-NH<sub>2</sub> (Isolute) utilizando acetato de etilo como eluyente dio lugar al compuesto del título como un sólido incoloro con un rendimiento del 22 %. EM ISP (m/e): 396,1 (100) [(M+H)<sup>+</sup>].

25 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) = 7,72 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,81 (t amplio, 4H), 2,30 (s, 3H), 1,75-1,65 (m 2H), 1,65-1,55 (m, 4H).

## Ejemplo 8

6-Cloro-N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-N',N'-dimetil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

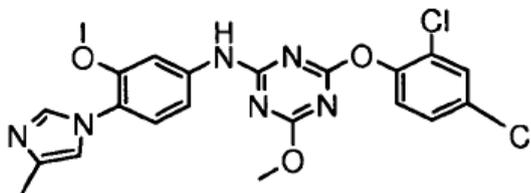


35 Se disolvió (4-cloro-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina (800 mg, 3,94 mmol) en 10 ml de metanol y se enfrió en baño de hielo. Se añadió trietilamina (0,6 ml, 4,33 mmol), seguido de (4,6-dicloro-[1,3,5]triazin-2-il)-dimetilamina (760 mg, 3,94 mmol; Chem.Pharm.Bull. 45, 291 (1997)). La suspensión resultante se agitó durante 1 hora a 0°C y se filtró, para proporcionar el compuesto del título como un sólido ligeramente marronoso con un rendimiento del 57%. EM ISP (m/e): 360,2 (100) y 362,3 (46) [(M+H)<sup>+</sup>].

40 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-D<sub>6</sub>, 300 MHz): δ (ppm) = 10,22 (s amplio, 1H), 7,90 (s amplio, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,35-7,15 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

## Ejemplo 9

4-(2,4-Dicloro-fenoxi)-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



5

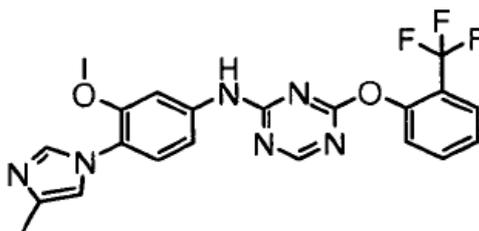
Este compuesto se preparó a partir de (4-cloro-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina y 2,4-diclorofenol en analogía al ejemplo 3. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo como eluyente dio lugar al compuesto del título como un sólido incoloro con un rendimiento del 81%. MS ISN (m/e): 471,4 (100) [(M-H)].

10

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) = 7,62 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,40-7,10 (m, 4H), 6,88 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,75 (s amplio, 3H), 2,30 (s, 3H).

## 15 Ejemplo 10

3-Metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-(2-trifluorometil-fenoxi)-[1,3,5]triazin-2-il]-amina



20

a) (4-Cloro-[1,3,5]triazin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

Este compuesto se preparó a partir de 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina y 2,4-dicloro-1,3,5-triazina en analogía al ejemplo 2a. El compuesto se precipitó a partir de metanol con un rendimiento del 50%. EM ISP (m/e): 317,1 (100) y 319,2 (38) [(M+H) $^+$ ].

25

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-D_6$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) = 10,90 (s, 1H), 8,68 (s amplio, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

b) 3-Metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-(2-trifluorometil-fenoxi)-[1,3,5]triazin-2-il]-amina

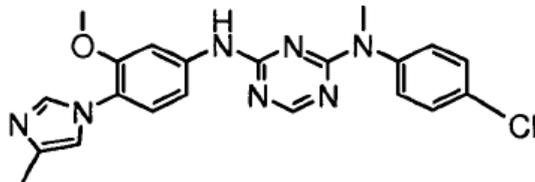
Este compuesto se preparó a partir de (4-cloro-[1,3,5]triazin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina y 2-hidroxibenzotri-fluoruro en analogía al ejemplo 3. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo como eluyente dio lugar al compuesto del título como un sólido incoloro con un rendimiento del 33%. MS ISN (m/e): 441,4 (100) (M-H)].

35

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) = 8,57 (s amplio, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,70-6,90 (m, 8H), 6,86 (s, 1H), 3,75 y 3,13 (dos s amplios, total 3H), 2,29 (s, 3H)

## Ejemplo 11

N-(4-Cloro-fenilo)-N'-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-N-metil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



5

Este compuesto se preparó a partir de (4-cloro-[1,3,5]triazin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina y 4-cloro-N-metilanilina en analogía al ejemplo 1c. La cromatografía sobre gel de Si-NH<sub>2</sub> (Isolute) utilizando acetato de etilo como eluyente dio lugar al compuesto del título como un sólido incoloro con un rendimiento del 23%. MS ISN (m/e): 420,3 (100) y 422,4 (29) [(M-H)].

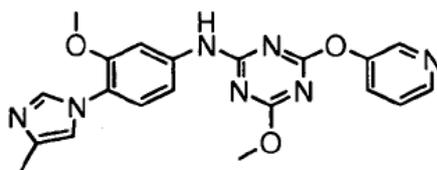
10

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ(ppm) = 8,32 (s amplio, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,12 (s amplio, 2H), 7,00 (s amplio, 1H), 6,86 (s, 1H), 3,72 (s amplio, 3H), 3,53 (s, 3H)

15

## Ejemplo 12

3-Metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-metoxi-6-(piridin-3-iloxi)-[1,3,5]triazin-2-il]-amina



20

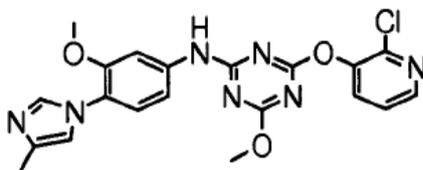
El compuesto del título se preparó a partir de (4-cloro-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina y 3-hidroxipiridina en analogía al ejemplo 3. Se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de Si-NH<sub>2</sub> (Isolute) utilizando acetato de etilo como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillento con un rendimiento del 21%. MS ISN (m/e): 404,6 (100) (M-H)].

25

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) = 8,57 (d, 1H), 8,53 (dxd, 1H), 7,65-7,50 (m, 2H), 7,40-7,30 (m, 2H), 7,25-6,90 (m, 2H), 6,86 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,73 y 3,62 (dos s amplios, total 3H), 2,29 (s, 3H).

## Ejemplo 13

4-(2-Cloro-piridin-3-iloxi)-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



30

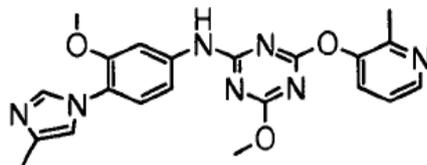
El compuesto del título se preparó a partir de (4-cloro-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina y 2-cloro-3-hidroxipiridina en analogía al ejemplo 3. Se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de Si-NH<sub>2</sub> (Isolute) utilizando acetato de etilo como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillento con un rendimiento del 76%. MS ISN (m/e): 484,6 (100) [(M-H)].

35

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ(ppm) = 7,75-7,50 (m, 3H), 7,40-6,80 (m, 5H), 3,87 y 3,73 (dos s, total 3H), 3,27 y 3,22 (dos s, total 3H), 2,30 (s, 3H).

## Ejemplo 14

3-Metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-metoxi-6-(2-metil-piridin-3-iloxi)-[1,3,5]triazin-2-il]-amina



5

El compuesto del título se preparó a partir de (4-cloro-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina y 3-hidroxi-2-metilpiridina en analogía al ejemplo 3. Se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de Si-NH<sub>2</sub> (Isolute) utilizando acetato de etilo como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillento con un rendimiento del 34%. EM ISP (m/e): 420,2 (100) [(M+H)<sup>+</sup>].

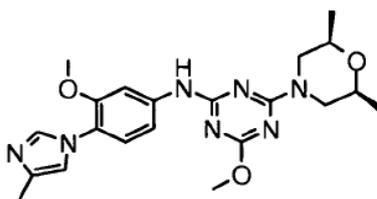
10

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ(ppm) = 8,44 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,35-7,05 (m, 4H), 6,85 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,83 y 3,58 (dos s amplios, total 3H), 2,48 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

## Ejemplo 15

15

4-((2S,6R)-2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

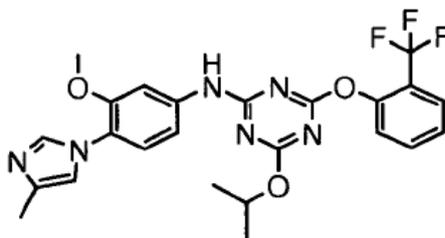


20 El compuesto del título se preparó a partir de (4-cloro-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina y cis-2,6-dimetilmorfolina en analogía al ejemplo 1c. Se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de Si-NH<sub>2</sub> (Isolute) utilizando acetato de etilo como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillento con un rendimiento del 58%. EM ISP (m/e): 426,3 (100) [(M+H)<sup>+</sup>].

25 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ(ppm) = 7,68 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,00-6,90 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 4,60 (d amplio, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,70-3,50 (m, 2H), 2,62 (t amplio, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,24 (d, 6H).

## Ejemplo 16

30 4-Isopropoxi-6-(2-trifluorometil-fenoxi)-[1,3,5]triazin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



35 a) (4-Cloro-6-isopropoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

El compuesto del título se preparó a partir de 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina y 2,4-dicloro-6-isopropoxi-[1,3,5]triazina (Synth. Commun. 24, 2153 (1994)) en analogía al ejemplo 2a. El compuesto se cristalizó a partir de metanol como un sólido ligeramente marronoso con un 41% de rendimiento. MS ISN (m/e): 373,3 (100) y 375,4 (33) [(M-H)<sup>-</sup>].

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $\text{D}_6$ , 300 MHz):  $\delta(\text{ppm}) = 10,78$  (s amplio, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,63 (s amplio, 1H), 7,40-7,20 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 5,28 (sept, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,35 (d, 6H).

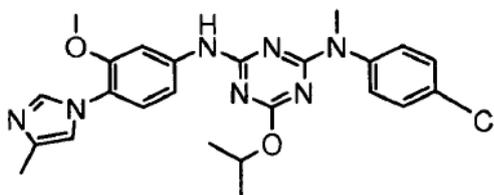
b) 4-Isopropoxi-6-(2-trifluorometil-fenoxi)-[1,3,5]triazin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

Este compuesto se preparó a partir de (4-cloro-6-isopropoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina y 2-hidroxibenzotri trifluoruro en analogía al ejemplo 3. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo como eluyente dio lugar al compuesto del título como un sólido incoloro con un 99% de rendimiento. EM ISP (m/e): 501,3 (100) [(M+H) $^+$ ]

$^1\text{H}$  RMN (CDCl $_3$ , 300 MHz):  $\delta(\text{ppm}) = 7,60$  (s, 1H), 7,55-7,30 (m, 4H), 7,15-6,85 (m, 3H), 6,85 (s, 1H), 5,20 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,36 (d; 6H).

Ejemplo 17

N-(4-Cloro-fenil)-6-isopropoxi-N'-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-N-metil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

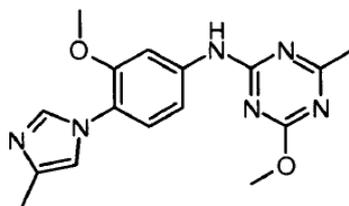


Este compuesto se preparó a partir de (4-cloro-6-isopropoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina y 4-cloro-N-metil-anilina en analogía al ejemplo 1c. La cromatografía sobre en gel de Si-NH $_2$  (Isolute) utilizando acetato de etilo como eluyente dio lugar al compuesto del título como un sólido incoloro con un 27% de rendimiento. EM ISP (m/e): 480,3 (100) [(M+H) $^+$ ]

$^1\text{H}$  RMN (CDCl $_3$ , 300 MHz):  $\delta(\text{ppm}) = 7,60$  (s, 1H), 7,40-7,35 (m, 4H), 7,27 (d, 2H), 7,15-6,90 (m, 3H), 6,85 (s, 1H), 5,21 (s amplio, 1H), 4,40-3-30 (s muy amplio, 3H), 3,51 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,36 (s amplio, 6H).

Ejemplo 18

3-Metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(4-metoxi-6-metil-[1,3,5]triazin-2-il)-amina



a) 2-Cloro-4-metoxi-6-metil-[1,3,5]triazina

Una solución de 2,4-dicloro-6-metoxi-1,3,5-triazina (1,0 g, 5,56 mmol) en 10 ml de dioxano se trató con una solución 1,2 molar de dimetilzinc en tolueno (4,63 ml, 5,56 mmol). La mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente, se vertió en 100 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando heptano/ acetato de etilo 9:1 v/v dio lugar al compuesto del título (225 mg, 25%) como un sólido incoloro. MS (m/e): 159,0 (32) [(M) $^+$ ]

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $\text{D}_6$ , 300 MHz):  $\delta(\text{ppm}) = 4,00$  (s, 3H), 2,51 (s, 3H).

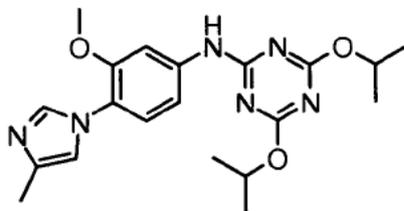
b) 3-Metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-(4-metoxi-6-metil-[1,3,5]triazin-2-il)-amina

Este compuesto se preparó a partir de 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina y 2-cloro-4-metoxi-6-metil-[1,3,5]triazina en analogía al ejemplo 1c. Se purificó mediante cromatografía sobre Si-NH $_2$  (Isolute) utilizando acetato de etilo como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido ligeramente amarillento con un 32% de rendimiento. EM ISP (m/e): 480,3 (100) [(M+H) $^+$ ]

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta(\text{ppm}) = 7,69$  (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,08 (dxd, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

#### 5 Ejemplo 19

(4,6-Diisopropoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

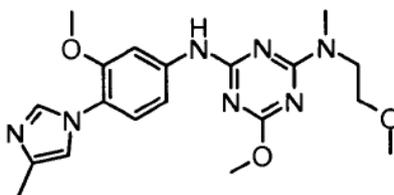


10 A 2-propanol (321 mg, 5,34 mmol) se añadió sodio metálico (9 mg, 0,39 mmol). La solución alcoholato resultante se trató con (4-cloro-6-isopropoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina (100 mg, 0,27 mmol) y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 3 horas. Se añadió agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. El material bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de  $\text{Si-NH}_2$  (Isolute) utilizando acetato de etilo como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (71 mg, 67%). EM ISP (m/e): 399,2 (100)  $[(\text{M}+\text{H})^+]$

15  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta(\text{ppm}) = 7,63$  (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,25-7,15 (m, 2H), 7,08 (dxd, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,32 (sept., 2H), 3,86 (s, 3H), 2,30 (s, 3H); 1,40 (d, 12H).

#### 20 Ejemplo 20

6-Metoxi-N-(2-metoxi-etil)-N'-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-N-metil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

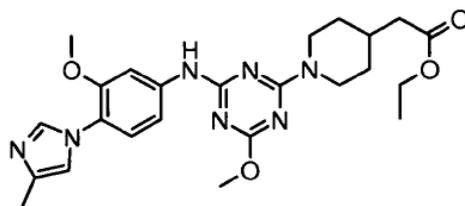


25 Este compuesto se preparó a partir de (4-cloro-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina y N-(2-metoxietil)metilamina en analogía al ejemplo 1c. Se purificó mediante cromatografía sobre  $\text{Si-NH}_2$  (Isolute) utilizando acetato de etilo como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido ligeramente amarillento con un rendimiento del 51%. EM ISP (m/e): 400,2 (100)  $[(\text{M}+\text{H})^+]$

30  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta(\text{ppm}) = 7,78$  y 7,65 (dos s, total 1H), 7,63 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,05-6,95 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 3,96 y 3,94 (dos s, total 3H), 3,85 (s, 3H), 3,90-3,75 (m, 2H), 3,15-3,05 (m, 2H), 3,36 y 3,35 (dos s, total 3H), 3,26 y 3,23 (dos s, total 3H), 2,29 (s, 3H).

#### 35 Ejemplo 21

(1-[4-Metoxi-6-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-[1,3,5]triazin-2-il]-piperidin-4-il)-acetato de etilo



40 Una suspensión de (4-cloro-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina (100 mg, 0,29 mmol) y clorhidrato de etil-2-(piperidin-4-il)acetato (63 mg, 0,30 mmol) en 3 ml de metanol se trató con trietilamina

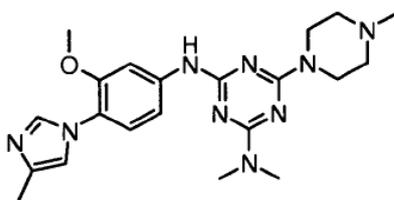
(0,13 ml, 0,92 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, se concentró y el producto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo como eluyente. El compuesto del título se aisló como un sólido incoloro (137 mg, 99%). EM ISP (m/e): 482,3 (100) [(M+H)<sup>+</sup>]

- 5 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ(ppm) = 7,68 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,00-6,90 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 4,79 (d amplio, 2H), 4,15 (qa, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 2,92 (t amplio, 2H), 2,35-2,20 (m, 5H), 2,20-2,00 (m, 1H), 1,81 (d amplio, 2H), 1,35-1,15 (m, 5H).

Ejemplo 22

10

N-[3-Metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-N',N'-dimetil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina

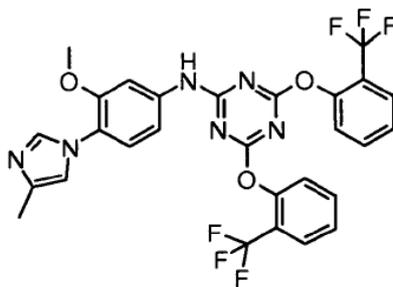


- 15 Se trató 6-cloro-N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-N',N'-dimetil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina (100 mg, 0,28 mmol) con N-metilpiperidina (0,31 ml, 2,78 mmol). La mezcla se calentó hasta 50°C durante 30 minutos, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo como eluyente dio lugar al compuesto del título (114 mg, 97%) como una goma amarillenta. EM ISP (m/e): 424,3 (100) [(M+H)<sup>+</sup>]

- 20 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ(ppm) = 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,93 (dxd, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,90-3,80 (m, 7H), 3,15 (s, 6H), 2,43 (t amplio, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

Ejemplo 23

- 25 4,6-Bis-(2-trifluorometil-fenoxi)-[1,3,5]triazin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



a) (4,6-Dicloro-[1,3,5]triazin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

- 30 Una solución de 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina (1,0 g, 4,92 mmol) y trietilamina (0,75 ml, 5,42 mmol) en 15 ml de metanol se enfrió en un baño de hielo y se añadió cloruro cianúrico (889 mg, 4,82 mmol) a porciones. La mezcla se agitó durante 1 hora a 0°C. La filtración del precipitado dio lugar al compuesto del título (1,115 g, 65%) como un sólido ligeramente marronoso. EM ISP (m/e): 351,2(100) y 353,1 (56) [(M+H)<sup>+</sup>]

- 35 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-D<sub>6</sub>, 300 MHz): δ(ppm) = 11,29 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,29 (dxd, 1H), 7,13 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).

b) [4,6-Bis-(2-trifluorometil-fenoxi)-[1,3,5]triazin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

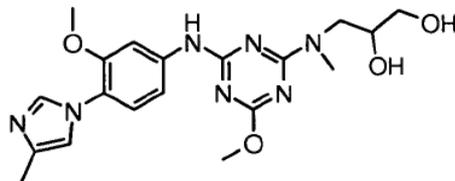
- 40 Una mezcla de 2-hidroxibenzotri-fluoruro (95 mg, 0,59 mmol) y carbonato de potasio (87 mg, 0,63 mmol) en 10 ml de acetonitrilo se trató con (4,6-dicloro-[1,3,5]triazin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina. La suspensión se sometió a reflujo durante la noche, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo como eluyente dio lugar al compuesto del título (17 mg, 10%) como un sólido ligeramente marronoso. EM ISP (m/e): 603,2 (100) [(M+H)<sup>+</sup>]

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ(ppm) = 7,69 (d, 2H), 7,65-7,50 (m, 3H), 7,45-7,20 (m, 5H), 7,04 (d, 1H), 6,84 (d, 2H), 3,56 y 3,49 (dos s, total 3H), 2,28 (s, 3H).

Ejemplo 24

5

3-((4-Metoxi-6-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-[1,3,5]triazin-2-il)-metil-amino)-propana-1,2-diol



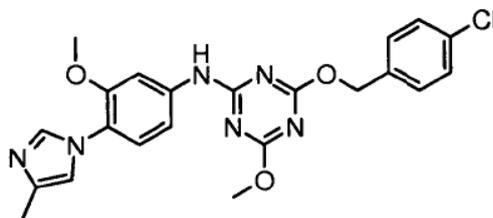
10 Una mezcla de (4-cloro-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina (100 mg, 0,29 mmol) y 3-metil-1,2-propanodiol (606 mg, 5,76 mmol) se calentó durante 2 horas a 60° C. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó, se concentró y el compuesto del título (85 mg, 71%) se aisló como un sólido ligeramente marronoso mediante trituración in éter de dietilo. EM ISP (m/e): 416,3 (100) [(M+H)<sup>+</sup>]

15 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ(ppm) = 7,75-7,60 (m, 1H), 7,20-7,00 (m, 3H), 6,87 (s amplio, 1H), 4,05-3,90 (m, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,90-3,40 (m, 7H), 3,26 y 3,24 (dos s, total 3H), 2,29 (s, 3H).

Ejemplo 25

20

4-(4-Cloro-benciloxi)-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



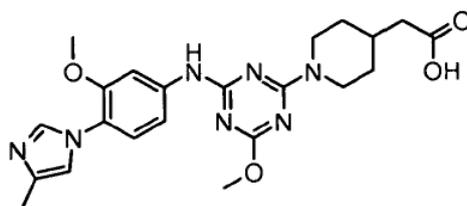
25 A una solución de alcohol de 4-clorobencilo (45 mg, 0,32 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano se añadió sodio metálico (7 mg, 0,30 mmol). La mezcla se agitó hasta que el sodio se disolvió. Se añadió (4-cloro-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina (100 mg, 0,29 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El producto se purificó mediante cromatografía sobre Si-NH<sub>2</sub> (Isolute) utilizando acetato de etilo como solvente para proporcionar el compuesto del título (26 mg, 20%) como un sólido incoloro. EM ISP (m/e): 453,2 (100) [(M+H)<sup>+</sup>]

30 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ(ppm) = 7,64 (s, 1H), 7,50 (s amplio, 1H), 7,45-7,25 (m, 5H), 7,20 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,2

Ejemplo 26

35

Ácido (1-(4-metoxi-6-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-[1,3,5]triazin-2-il)-piperidin-4-il)-acético



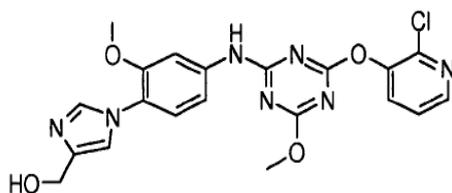
40 Se realizó una suspensión de clorhidrato de 4-piperidinacético (381 mg, 2,12 mmol) en 10 ml de metanol. Se añadió trietilamina (0,9 ml, 6,45 mmol), seguido de (4-cloro-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-

fenil]-amina (700 mg, 2,02 mmol). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente, se concentró y se sometió a cromatografía en columna sobre Si-NH<sub>2</sub> (Isolute) utilizando diclorometano/ metanol 95:5 v/v como eluyente. El material aislado se purificó posteriormente mediante varias trituraciones en agua para proporcionar el compuesto final (792 mg, 87%) como un sólido ligeramente marronoso. MS ISN (m/e): 452,2 (100) [(M-H)].

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-D<sub>6</sub>, 300 MHz): δ(ppm) = 12,20 (s amplio, 1H), 9,72 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,30-7,15 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 4,65 (s amplio, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,10-2,80 (m, 2H), 2,19 (d, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,05-1,90 (m, 1H), 1,74 (d amplio, 2H), 1,25-1,05 (m, 2H).

Ejemplo 27

(1-[4-[4-(2-Cloro-piridin-3-iloxi)-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-2-metoxifenilo]-1H-imidazol-4-il)-metanol



a) [1-(2-Metoxi-4-nitro-fenilo)-1H-imidazol-4-il]-metanol

Una mezcla de 1-fluoro-2-metoxi-4-nitro-benceno (1,0 g, 5,8 mmol), (1H-imidazol-4-il)-metanol (602 mg, 6,1 mmol) y carbonato de cesio (2,86 g, 8,8 mmol) en 40 ml de acetonitrilo se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La cromatografía sobre Si-NH<sub>2</sub> (Isolute) utilizando acetato de etilo como eluyente dio lugar al compuesto del título como un sólido amarillento. EM ISP (m/e): 250,1 (51) [(M+H)<sup>+</sup>]

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ(ppm) = 8,00-7,85 (m, 3H), 7,45 (d, 1 H), 7,26 (d, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,01 (s, 3H).

b) [1-(4-Amino-2-metoxi-fenilo)-1H-imidazol-4-il]-metanol

Se resuspendieron [1-(2-metoxi-4-nitro-fenilo)-1H-imidazol-4-il]-metanol (500 mg, 2,0 mmol) y cloruro de estaño deshidratado (2,35 g, 10,4 mmol) en una mezcla de 40 ml de acetato de etilo y 20 ml de metanol. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 1 hora, se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con una solución de bicarbonato sódico acuoso. La extracción con acetato de etilo dio lugar al compuesto del título (311 mg, 71%) como un aceite amarillento viscoso. EM ISP (m/e): 220,1 (46) (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ(ppm) = 7,61 (s, 1H), 7,01 (d, 2 H), 6,35-6,25 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,85 (s amplio, 2H), 3,77 (s, 3H).

c) {1-[4-(4-Cloro-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-1H-imidazol-4-il}-metanol

Este compuesto se preparó en analogía al ejemplo 8 a partir de [1-(4-amino-2-metoxi-fenilo)-1H-imidazol-4-il]-metanol, trietilamina y 2,4-dicloro-6-metoxi-1,3,5-triazina. El compuesto del título se aisló como un sólido marronoso con un 61% de rendimiento. MS ISN (m/e): 361,3 (100) y 363,4 (34) [(M-H)].

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-D<sub>6</sub>, 300 MHz): δ(ppm) = 10,86 (s amplio, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,45-7,25 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 4,93 (t amplio, 1H), 4,39 (d amplio, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,82 (s, 3H).

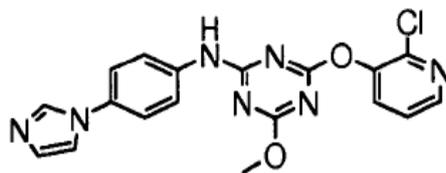
d) (1-[4-[4-(2-Cloro-piridin-3-iloxi)-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino]-2-metoxifenilo]-1H-imidazol-4-il)-metanol

Este compuesto se preparó en analogía al ejemplo 3 a partir de {1-[4-(4-cloro-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-1H-imidazol-4-il}-metanol y 2-cloro-3-hidroxipiridino. El compuesto del título se aisló como un sólido ligeramente marronoso con un 43% de rendimiento. EM ISP (m/e): 220,1 (46) [(M+H)<sup>+</sup>]

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-D<sub>6</sub>, 300 MHz): δ(ppm) = 10,50 (s amplio, 1H), 8,39 (dxd, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,90-7,65 (m, 2H), 7,65-7,50 (m, 1H), 7,40-7,10 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,80 (s amplio, 3H).

## Ejemplo 28

4-(2-Cloro-piridin-3-iloxi)-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-il]-(4-imidazol-1-il-fenilo)-amina



5

a) (4-Cloro-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-(4-imidazol-1-il-fenilo)-amina

10

Este compuesto se preparó en analogía al ejemplo 8 a partir de 4-(imidazol-1-il)anilina, trietilamina y 2,4-dicloro-6-metoxi-1,3,5-triazina. El compuesto del título se aisló como un sólido ligeramente marronoso con un 84% de rendimiento. EM ISP (m/e): 303,3 (100) y 305,2 (47) [(M+H)<sup>+</sup>]

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-D<sub>6</sub>, 300 MHz): δ(ppm) = 10,82 y 10,70 (dos s amplios, total 1H), 8,22 (s, 1H), 7,90-7,60 (m, 5H), 7,11 (s, 1H), 3,97 (s, 3H).

15

b) [4-(2-Cloro-piridin-3-iloxi)-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-il]-(4-imidazol-1-il-fenilo)-amina

20

Este compuesto se preparó en analogía al ejemplo 3 a partir de (4-cloro-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-(4-imidazol-1-il-fenilo)-amina y 2-cloro-3-hidroxipiridina. El compuesto del título se aisló como un sólido incoloro con el 37% de rendimiento. EM ISP (m/e): 396,1 (100) y 398,2 (44) [(M+H)<sup>+</sup>]

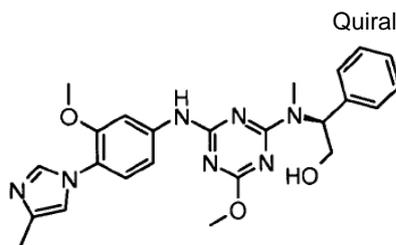
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ(ppm) = 8,37 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,60 (dxd, 1H), 7,45-7,30 (m, 4H), 7,30-7,20 (m, 3H), 4,00 (s, 3H).

25

## Ejemplo 29

25

(S)-2-({4-Metoxi-6-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilaminol]-[1,3,5] triazin-2-il)-metil-amino)-2-fenil-etanol



30

a) (R)-2-metilamino-2-fenil-etanol

35

Se realizó una suspensión de hidruro de litio aluminio (1,84 g, 43 mmol) en 30 ml de tetrahidrofurano y se enfrió en un baño de hielo. Una solución de ácido (R)-metilamino-fenilacético (1,0 g, 6 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano se añadió lentamente a lo largo de un periodo de 20 minutos. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 0°, 4 horas a temperatura ambiente y luego se sometió a reflujo durante toda la noche. La mezcla se enfrió y se hidrolizó cuidadosamente mediante la adición de 50 ml de hidróxido sódico acuoso al 15%. La extracción con acetato de etilo dio lugar a un aceite bruto que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando heptano/ acetato de etilo 9:1 v/v para proporcionar el compuesto del título como un aceite ligeramente amarillento (0,36 g, rendimiento = 39 %). EM ISP (m/e): 152,2 (100) [(M+H)<sup>+</sup>]

40

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ(ppm) = 7,40-7,25 (m, 5H), 3,75-3,35 (m, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,80 (s amplio, 2H).

45

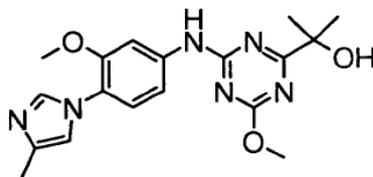
b) (S)-2-({4-Metoxi-6-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilaminol]-[1,3,5] triazin-2-il)-metil-amino)-2-fenil-etanol

Este compuesto se preparó a partir de (4-cloro-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina y (R)-2-metilamino-2-fenil-etanol en analogía al ejemplo 1c. La purificación mediante cromatografía sobre gel de Si-NH<sub>2</sub> (Isolute) utilizando acetato de etilo como eluyente dio lugar al compuesto del título como un sólido incoloro con un 32% de rendimiento. EM ISP (m/e): 462,2 (100) [(M+H)<sup>+</sup>]

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta(\text{ppm}) = 7,80\text{-}6,80$  (m, 10H), 6,23 (d amplio, 1H), 4,35-4,05 (m, 2H), 3,97 (d, 3H), 3,85-3,65 (m, 3H), 2,99 (d, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,61 (s amplio, > 1H).

### 5 Ejemplo 30

2-(4-Metoxi-6-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-[1,3,5]triazin-2-il)-propan-2-ol



10

a) 4-Metoxi-6-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-[1,3,5]triazina-2-carboxilato de metilo

Una solución de (4-cloro-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina (0,35 g, 1,0 mmol) en una mezcla de 7 ml de metanol y 3,5 ml de acetato de etilo se trató con trietilamina (0,21 mL, 1,5 mmol) y complejo tris(dibencilidenaetona)dipaladio diclorometano (70 mg, 0,09 mmol). La mezcla se transfirió a un autoclave, se purgó con monóxido de carbono y se mantuvo 20 horas a 80°C bajo una presión de 5 bar de monóxido de carbono. Tras enfriar y evacuar el monóxido de carbono, la mezcla se concentró hasta alrededor de 2 ml y se diluyó de nuevo con una mezcla de acetato de etilo/ metanol 9:1 v/v. El compuesto del título precipitó como un sólido intensamente amarillo tras su enfriamiento en el refrigerador durante 17 horas. Rendimiento = 55%. EM ISP (m/e): 371,3 (100) [(M+H)<sup>+</sup>]

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta(\text{ppm}) = 7,80\text{-}7,50$  (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,08 (s amplio, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

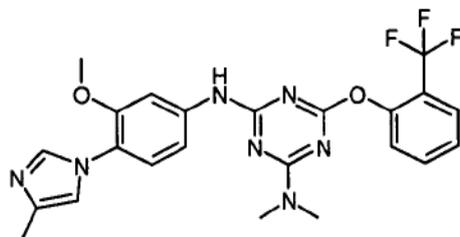
25 b) 2-(4-Metoxi-6-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-[1,3,5]triazin-2-il)-propan-2-ol

Una suspensión de 4-metoxi-6-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-[1,3,5]triazina-2-carboxilato de metilo (105 mg, 0,28 mmol) en 2 ml de tetrahidrofurano se trató a temperatura ambiente con una solución 3 M de cloruro de metilmagnesio (0,5 ml, 1,5 mmol) en tetrahidrofurano. Tras la agitación durante 90 minutos a temperatura ambiente, la mezcla heterogénea se hidrolizó mediante la adición de 20 ml de agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y el producto final se purificó mediante cromatografía sobre gel de  $\text{Si-NH}_2$  (Isolute) utilizando ciclohexano/ acetato de etilo (gradiente del 60 al 100% de acetato de etilo). El compuesto del título se aisló como un sólido incoloro con un rendimiento del 43%. EM ISP (m/e): 371,2 (100) [(M+H)<sup>+</sup>]

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta(\text{ppm}) = 7,67$  (s, 1H), 7,40 (s amplio, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,10 (s amplio, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,22 (s amplio, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,56 (s, 6H).

### Ejemplo 31

40 N-[3-Metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-N',N'-dimetil-6-(2-trifluorometil-fenoxi)-[1,3,5]triazina-2,4-diamina



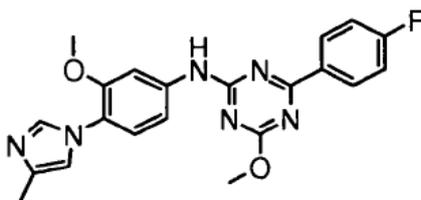
6-cloro-N-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-N',N'-dimetil-[1,3,5]triazina-2,4-diamina (200 mg, 0,56 mmol) en 7 ml de acetonitrilo se trató con 2-hidroxi-benzotri-fluoruro (95 mg, 0,59 mmol) y carbonato de potasio (85 mg, 0,62 mmol). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 5 días. La mezcla se diluyó entonces con 25 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo como solvente y la subsiguiente cristalización a partir de metanol dio lugar al compuesto del título como un sólido incoloro (42 mg, 16 %). EM ISP (m/e): 486,3 (100) [(M+H)<sup>+</sup>]

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta(\text{ppm}) = 7,69$  (d, 1H), 7,65-7,55 (m, 3H), 7,40-7,30 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,93 (d amplio, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,73 (s amplio, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

5

## Ejemplo 32

4-(4-fluoro-fenil)-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina



10

Una mezcla de (4-cloro-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina (150 mg, 0,43 mmol), ácido 4-fluorobencenoborónico (67 mg, 0,48 mmol), tetraquis-(trifenilfosfin)-paladio (20 mg, 0,02 mmol) y carbonato sódico (92 mg, 0,87 mmol) en 3 ml de dioxano se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (84 mg, rendimiento = 47%). EM ISP (m/e): 486,3 (100) [(M+H) $^+$ ]

15

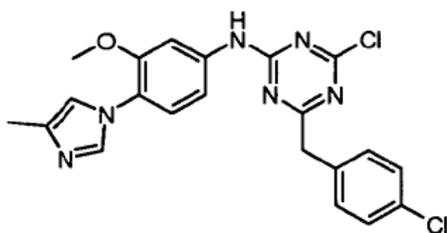
20

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta(\text{ppm}) = 8,49$  (t amplio, 2H), 7,69 (d, 2H), 7,40 (s amplio, 1H), 7,25-7,10 (m, 4H), 6,91 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

## Ejemplo 33

4-Cloro-6-(4-cloro-bencilo)-[1,3,5]triazin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

25



a) 2,4-Dicloro-6-(4-cloro-bencilo)-[1,3,5]triazina

30

Una alícuota (12 mL) de una solución de cloruro de 4-clorobencilo (3,94 g, 24,0 mmol) en éter de dietilo (60 mL) se añadió a una mezcla de virutas de magnesio (0,58 g, 24 mmol) y éter de dietilo (20 mL). La mezcla se calentó a reflujo, y subsiguientemente, la solución residual se añadió gota a gota a lo largo de 1 h a entre 20 y 30°C. La agitación se mantuvo a 20°C durante 2 horas, y a continuación, la solución de Grignard recién preparada se añadió gota a gota a lo largo de 15 min. a entre 10 y 15°C a una solución de cloruro cianúrico (3,76 g, 20 mmol) en tolueno (40 mL) enfriada en un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y a continuación se dejó atemperar a 20°C a lo largo de 2 h. La agitación se continuó durante 15 h a 20°C. La mezcla de reacción se vertió sobre una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se agitó con heptano (20 mL) durante 30 minutos a 20°C. El sólido se formó se aisló mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (2,4 g, 44%) como un sólido ligeramente amarillo.

35

40

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta(\text{ppm}) = 7,31$  (s, 4H), 4,14 (s, 2H).

b) [4-Cloro-6-(4-cloro-bencilo)-[1,3,5]triazin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

45

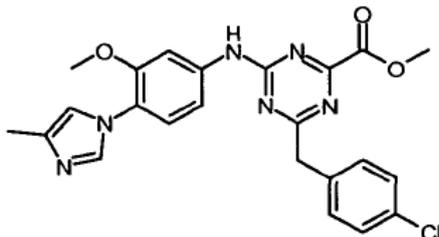
Se añadió 2,4-dicloro-6-(4-cloro-bencilo)-[1,3,5]triazina (0,78 g, 2,8 mmol) a 5°C a una solución de 3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamina (0,61 g, 3,0 mmol) y trietilamina (0,36 ml, 0,26 mmol) en 15 ml de metanol. La mezcla se agitó a 5°C durante 1 h y a continuación se evaporó bajo presión reducida. El material residual se purificó

mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando heptano/ acetato de etilo 0-100% como eluyente para proporcionar el compuesto del título (0,53 g, 40%) como un aceite viscoso amarillo. EM ISP (m/e): 441,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

5 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ(ppm) = 7,67 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,30 (m, 4H), 7,20 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,03 (s amplio, 2H), 3,85 (s amplio, 3H), 3,72 (s amplio, 3H), 2,30 (s, 3H).

Ejemplo 34

10 4-(4-Cloro-bencilo)-6-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-[1,3,5]triazina-2-carboxilato de metilo

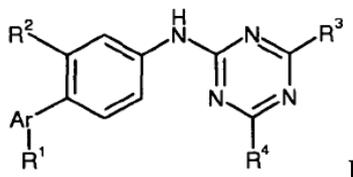


15 Este compuesto se preparó a partir de [4-cloro-6-(4-cloro-bencil)-[1,3,5]triazin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina (0,60 g, 1,36 mmol) en analogía al ejemplo 30a. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando heptano/ acetato de etilo 0-80% como eluyente para proporcionar el compuesto del título (0,41 g, 64 %) como un sólido amarillo. EM ISP (m/e): 465,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ(ppm) = 7,66 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,30 (m, 4H), 7,20 (d, 1H), 6,98 y 7,05 (2 dd, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,19 y 4,02 (2 s amplio, 2H), 4,01 y 3,97 (2 s amplio, 3H), 3,80 y 3,70 (2 s amplio, 3H), 2,30 (s, 3H).

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



5

en el que

R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-7</sub> o es alquilo C<sub>1-7</sub> sustituido con hidroxilo;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, alcoxi C<sub>1-7</sub> o alquilo C<sub>1-7</sub>;

10 R<sup>3</sup>/R<sup>4</sup> son independientemente el uno del otro hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-7</sub>, C(O)O-alquilo C<sub>1-7</sub>, OR', NR''R''', alquilo C<sub>1-7</sub> sustituido con halógeno o hidroxilo, o es fenilo o bencilo, opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de halógeno;

R' es alquilo C<sub>1-7</sub>, o es fenilo, bencilo o piridinilo, cuyos anillos están opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos, alquilos inferiores o alquilos inferiores sustituidos con flúor;

15 R'' es hidrógeno o alquilo C<sub>1-7</sub>;

R''' es alquilo C<sub>1-7</sub>, alquilo C<sub>1-7</sub> sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, CH(CH<sub>2</sub>OH)-fenilo, o es -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O- alquilo C<sub>1-7</sub>, o es fenilo sustituido con halógeno, o

R'' y R''' forman junto con el átomo de N al que están unidos un anillo heterocíclico seleccionado de entre piperidin-1-ilo, morfolinilo, tiomorfolino y piperazina opcionalmente sustituido con uno o más alquilos C<sub>1-7</sub>, CH<sub>2</sub>C(O)O- alquilo

20 C<sub>1-7</sub>, o con CH<sub>2</sub>C(O)OH;

Ar es imidazol-1-ilo;

o sus sales de adición ácida activas a nivel farmacéutico.

25 2. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup> son NR''R''', y R'' y R''' forman junto con el átomo de N al que están unidos un anillo heterocíclico seleccionado de entre piperidin-1-ilo, morfolinilo, tiomorfolino o piperazina, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C<sub>1-7</sub>, CH<sub>2</sub>C(O)O-alquilo C<sub>1-7</sub> o CH<sub>2</sub>C(O)OH.

30 3. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 2, en el que los compuestos son

3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-metoxi-6-piperidin-1-il-[1,3,5]triazin-2-il)-amina  
(1-[4-metoxi-6-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-[1,3,5]triazin-2-il]-piperidin-4-il)-acetato de etilo o ácido (1-[4-metoxi-6-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenilamino]-[1,3,5]triazin-2-il]-piperidin-4-il)-acético.

35 4. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup> es OR'.

5. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 4, en el que los compuestos son

3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-metoxi-6-(2-trifluorometil-fenoxi)-[1,3,5]triazin-2-il)-amina

40 4-(4-fluoro-fenoxi)-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-metoxi-6-(3,4,5-trifluoro-fenoxi)-[1,3,5]triazin-2-il)-amina

4-(2,4-dicloro-fenoxi)-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

4-(2-cloro-piridin-3-iloxi)-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

45 4-isopropoxi-6-(2-trifluorometil-fenoxi)-[1,3,5]triazin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

(4,6-diisopropoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina

4,6-bis-(2-trifluorometil-fenoxi)-[1,3,5]triazin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina o

4-(4-cloro-benciloxi)-6-metoxi-[1,3,5]triazin-2-il]-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amina.

50 6. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup> es NR''R''', y R'' es H o alquilo C<sub>1-7</sub> y R''' es alquilo C<sub>1-7</sub>, alquilo C<sub>1-7</sub> sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, o es -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, o es fenilo sustituido con halógeno.

7. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 6, en el que los compuestos son

55 N-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-N'-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[1,3,5]triazin-2,4-diamina

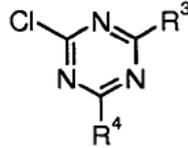
N-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-N'-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-N-metil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina

N-(4-cloro-fenil)-N'-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-N-metil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina o

N-(4-cloro-fenil)-6-isopropoxi-N'-[3-metoxi-4-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-N-metil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina.

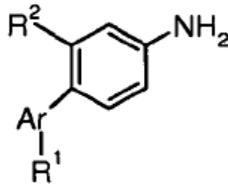
8. Un proceso para elaborar un compuesto de fórmula I como se define en las reivindicaciones 1-7, cuyo proceso comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula

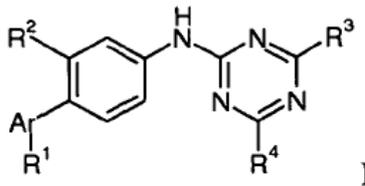


5

con un compuesto de fórmula



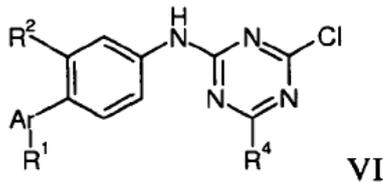
10 para conseguir un compuesto de fórmula



15

en los que los sustituyentes son como se han definido en la reivindicación 1, o

b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



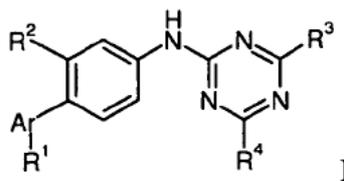
20

con un compuesto de fórmula



Para conseguir un compuesto de fórmula

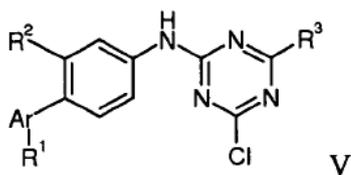
25



en el que los sustituyentes son como se han definido en la reivindicación 1, o

30

c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula

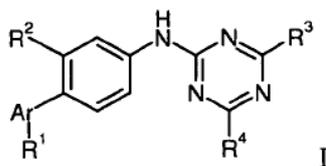


con un compuesto de fórmula

5



Para conseguir un compuesto de fórmula



10

y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición ácida aceptables a nivel farmacéutico.

15

9. Un medicamento que contiene uno o más compuestos como los que se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y los excipientes aceptables a nivel farmacéutico para su utilización en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, angiopatía cerebral amiloide, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo holandés (HCHWA-D), demencia multi-infarto, demencia pugilística o síndrome de Down.