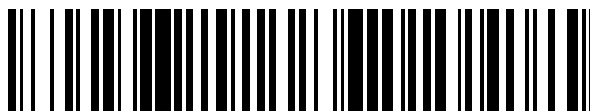


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 431 619**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.05.2010 E 10719325 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2013 EP 2427453**

54 Título: **Derivados de indazol y aza-indazol sustituidos como moduladores de gamma-secretasa**

30 Prioridad:

07.05.2009 EP 09159615

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

27.11.2013

73 Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICALS, INC. (50.0%)
1125 Trenton-Harbourton Road
Titusville, NJ 08560, US y
CELLZOME LIMITED (50.0%)

72 Inventor/es:

BISCHOFF, FRANÇOIS PAUL;
GIJSEN, HENRICUS JACOBUS MARIA;
PIETERS, SERGE MARIA ALOYSIUS y
MINNE, GARRETT BERLOND

74 Agente/Representante:

PÉREZ BARQUÍN, Eliana

ES 2 431 619 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

Derivados de indazol y aza-indazol sustituidos como moduladores de gamma-secretasa

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de indazol y aza-indazol sustituidos como moduladores de gamma-secretasa. La invención se refiere adicionalmente a procedimientos para preparar estos nuevos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos como un ingrediente activo así como dichos compuestos para ser usados como medicamentos.

Antecedentes de la invención

10 La enfermedad Alzheimer (AD) es un trastorno neurodegenerativo progresivo caracterizado por la pérdida de memoria, conocimiento y estabilidad de comportamiento. La AD afecta a un 6-10% de la población por encima de los 65 años y hasta un 50% por encima de la edad de 85. Es la causa líder de demencia y la tercera causa líder de muerte después de la enfermedad cardiovascular y el cáncer. Actualmente no hay ningún tratamiento eficaz para la AD. El coste neto total relacionado con la AD en los EE.UU. sobrepasa los 100 mil millones de dólares anuales.

15 La AD no tiene una etiología simple, sin embargo, ha asociada con ciertos factores de riesgo que incluyen (1) la edad, (2) historial familiar y (3) trauma craneal; otros factores incluyen las toxinas medioambientales y los bajos niveles de cultura. Las lesiones neuropatológicas específicas en las cortezas límbicas y cerebrales incluyen enmarañamientos neurofibrilares intracelulares que consisten en proteína tau hiperfosforilada y el depósito extracelular de agregados fibrilares de péptidos beta amiloides (placas amiloides). El componente principal de las placas amiloides es los péptidos beta amiloides (A-beta, Abeta o A β) de diversas longitudes. Una variante de los mismos, que es el péptido A β 1-42 (Abeta-42) se cree que es el agente causante principal de la formación amiloide. Otra variante es el A β 1-40-péptido (Abeta-40). El beta amiloide es un producto proteolítico de una proteína precursora, proteína precursora amiloide beta (beta-APP o APP).

25 Las formas autosomales familiares de aparición temprana de AD han estado asociadas a mutaciones sin sentido en la proteína precursora β -amiloide (β -APP o APP) y en las proteínas de prasinilina 1 y 2. En algunos pacientes, la aparición tardía de la AD ha estado correlacionada con un alelo específico del gen de apolipoproteína E (ApoE) y, más recientemente, el descubrimiento de una mutación en alfa2-macroglobulina, que puede estar asociada al menos a un 30% de la población de AD. A pesar de heterogeneidad, todas las formas de AD exhiben descubrimientos patológicos similares. Un análisis genético ha proporcionado las mejores claves para una propuesta terapéutica lógica para la AD. Todas las mutaciones encontradas hasta la fecha afectan a la producción cuantitativa o cualitativa de los péptidos amiloindogénicos conocidos como Abeta-péptidos (A β), específicamente A β 42 y han proporcionado un fuerte apoyo a la "hipótesis de cascada amiloide" de la AD (Tanzi and Bertram, 2005, Cell 120, 545). El vínculo probable entre la generación de péptido A β y la patología de la AD destaca la necesidad de una mejor comprensión de los mecanismos de la producción de A β y garantiza considerablemente una propuesta terapéutica a niveles de modulación de A β .

35 La liberación de péptidos A β está modulada por al menos dos actividades proteolíticas denominadas escisión de secretasa β - y γ -secretasa en el N-terminal (enlace Met-Asp) y el C terminal (residuos 37-42) del péptido A β , respectivamente. En la trayectoria secretora, hay una evidencia de que la β -secretasa se escinde en primer lugar conduciendo a la secreción de s-APP β (s β) y la retención de un fragmento terminal carboxi unido a membrana de 11 kDa (CTF). Este último se cree que da lugar a péptidos A β a continuación de la escisión por γ -secretasa. La cantidad de la isoforma más larga, A β 42, está selectivamente aumentada en pacientes que portan ciertas mutaciones en una proteína particular (prasinilina) y estas mutaciones han estado correlacionadas con la enfermedad de Alzheimer familiar de aparición temprana. Por lo tanto, la A β 42 se cree por muchos investigadores que es la culminación principal de la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer.

45 Ha resultado claro ahora que la actividad de γ -secretasa no puede ser atribuida a una proteína única, sino que de hecho está asociada con un conjunto de diferentes proteínas.

La actividad de gamma (γ)-secretasa reside en un complejo multiproteico que contiene al menos cuatro componentes: el heterodímero de prasinilina (PS), micastrina, aph-1 y pen-2. El heterodímero PS consiste en los fragmentos de PS amino- y carboxi-terminal generado por endoproteólisis de la proteína precursora. Los dos aspartatos del sitio catalítico están en la superficie interfacial de este heterodímero. Recientemente se ha

sugerido que la nicastrina sirve como un receptor de sustrato de gamma-secretasa. Las funciones de los otros miembros de la gamma-secretasa son desconocidas, pero son todas necesarias para la actividad (Steiner, 2004. *Curr. Alzheimer Research* 1(3): 175-181).

5 Por tanto, aunque el mecanismo molecular de la segunda etapa de escisión permanece evasiva hasta ahora, el complejo de γ -secretasa se ha convertido en una de las dianas principales en la investigación de compuestos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Se han propuesto diversas estrategias para dirigir a diana gamma-secretasa en la enfermedad de Alzheimer, que varían en la gama de dirigir a diana el sitio catalítico directamente, desarrollar inhibidores y moduladores específicos del sustrato de la actividad de gamma-secretasa (Marjaux et al., 2004. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*, Volume 1, 1-6). Consecuentemente, se describió una diversidad de compuestos que tienen secretasas como dianas (Lamer, 2004. *Secretases as therapeutic targets in Alzheimer's disease: patents 2000 - 2004. Expert Opin. Ther. Patents* 14, 1403-1420).

De hecho, este descubrimiento estaba apoyado por estudios bioquímicos en los que se mostró un efecto de ciertos fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) sobre la γ -secretasa (documento US 2002/0128319; Eriksen (2003) *J. Clin. Invest.* 112, 440). Las limitaciones potenciales para el uso de NSAID para prevenir o tratar la AD son su actividad inhibidora de enzimas de ciclooxigenasa (OX), que puede conducir a efectos secundarios no deseados y su baja penetración en el CNS (Peretto et al., 2005, *J. Med. Chem.* 48, 5705-5720). Más recientemente, el NSAID R-flurbiprofeno, un enantiómero que carece de la actividad inhibidora de Cox y la toxicidad gástrica relacionada, ha fallado en un ensayo amplio de fase III ya que el fármaco no mejoró la capacidad de razonamiento o la capacidad de los pacientes para llevar a cabo las actividades diarias de forma significativa más que los pacientes tratados con placebo.

El documento WO 2009/ 032277 se refiere a compuestos heterocíclicos útiles como moduladores de gamma-secretasa.

El documento US 2008/0280948 A1 se refiere a derivados de aminofenilo que son moduladores para amiloide beta.

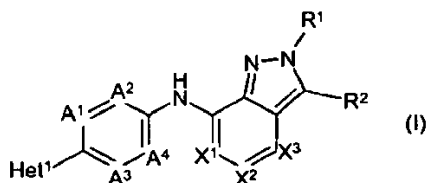
25 El documento WO 2009/005729 se refiere a compuestos heterocíclicos y su uso como moduladores de gamma secretasa.

Hay una fuerte necesidad de nuevos compuestos que modulen la actividad de γ -secretasa, abriendo así nuevos caminos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Es un objeto de la presente invención superar o mejorar al menos una de las desventajas de la técnica anterior o proporcionar una alternativa útil. Consecuentemente, es un objeto de la presente invención proporcionar estos nuevos compuestos.

Sumario de la invención

Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son útiles como moduladores de gamma secretasa. Los compuestos según la invención y sus composiciones farmacéuticamente aceptables pueden ser útiles en le tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer.

35 La presente invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula (I):



Y sus formas estereoisómeras, en la cual

40 R^1 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo y fenilo; cicloalquilo C_{3-7} ; tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, 1,3-benzodioxolilo o fenilo; en que cada fenilo independiente está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en halo, ciano, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o

más sustituyentes halo y alquiloxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

R² es hidrógeno, ciano o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados cada uno entre el grupo que consiste en alquiloxi C₁₋₄, halo y NR³R⁴;

X¹ es CH o N;

5 X² es CR⁵ o N;

R⁵ es hidrógeno, halo, ciano, alquiloxi C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados cada uno entre el grupo que consiste en halo, alquiloxi C₁₋₄ y NR³R⁴;

X³ es CR⁶ o N;

10 R⁶ es hidrógeno, halo, ciano, alquiloxi C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquiloxi C₁₋₄ y NR³R⁴;

en que cada R³ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o acilo C₁₋₄;

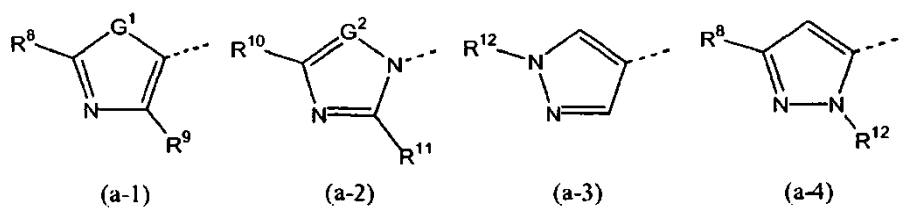
en que cada R⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o acilo C₁₋₄;

con la condición de que no más de dos de X¹, X² y X³ son N;

A¹ es CR⁷ o N; en que R⁷ es hidrógeno, halo o alquiloxi C₁₋₄;

15 A², A³ y A⁴ son cada uno independientemente CH o N; con la condición de que no más de dos de A¹, A², A³ y A⁴ son N;

Het¹ es un heterociclo aromático de 5 miembros que tiene la fórmula (a-1), (a-2), (a-3) o (a-4)



R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

20 R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R¹² es alquilo C₁₋₄;

G¹ es O o S;

25 G² es CH o N;

y sus sales por adición farmacéuticamente aceptables y sus solvatos.

La presente invención se refiere también a métodos para la preparación de compuestos de fórmula (I) y las composiciones farmacéuticas que los comprenden.

Los presentes compuestos se encontró sorprendentemente que modulan la actividad de γ -

secretasa in vitro e in vivo y, por lo tanto pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de la enfermedad de Alzheimer (AD), lesión cerebral traumática (TBI), impedimento cognitivo leve (MCI), senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía, amiloide cerebral, demencia por infarto múltiple, síndrome de Down, demencia asociada con enfermedad de Parkinson y demencia asociada con beta-amiloide, preferentemente AD y otros trastornos asociados con patología beta-amiloide (por ejemplo glaucoma).

Considerando la farmacología anteriormente mencionada de los compuestos de fórmula (I), se deduce que pueden ser adecuados para ser usados con un medicamento.

Más específicamente, los compuestos pueden ser adecuados en el tratamiento o prevención de la enfermedad de Alzheimer, angiopatía amiloide cerebral, demencia por infarto múltiple, demencia pugilística o síndrome de Down.

La invención se refiere también a un compuesto según la fórmula general (I), sus formas estereoisómeras i las sales por adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables y sus solvatos, para ser usado en la modulación de la actividad de γ -secretasa.

La presente invención se describirá seguidamente de forma adicional. En los párrafos que siguen, se definen más en detalle diferentes aspectos de la invención. Cada aspecto así definido puede ser combinado con cualquier otro aspecto o aspectos salvo que se indique claramente lo contrario. En particular, cualquier característica que se indique que es preferida o ventajosa puede ser combinada con cualquier otra característica o características que se indique que son preferidas o ventajosas.

Descripción detallada

Cuando se describen los compuestos de la invención, los términos usados deben ser interpretados de acuerdo con las siguientes definiciones, salvo que el contexto dicte otra cosa.

Siempre que el término "sustituido" es usado en la presente invención se quiere indicar, salvo que se indique otra cosa o resulte claro a partir del contexto, que uno o más hidrógenos, en particular de 1 a 4 átomos de hidrógeno, preferentemente de 1 a 3 átomos de hidrógeno, más preferentemente 1 átomo de hidrógeno, en el átomo o radical indicado en la expresión que usa "sustituido" están sustituidos con una selección del grupo indicado, con la condición de que no se sobrepasa la valencia normal y que la sustitución da lugar a un compuesto químicamente estable, es decir, un compuesto que es suficientemente robusto para resistir un aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y la formulación en forma de un agente terapéutico.

El término "halo" o "halógeno" como un grupo o parte de un grupo es un término genérico para flúor, cloro, bromo o yodo, salvo que se indique otra cosa.

El término "alquilo C₁₋₆" como un grupo o parte de un grupo se refiere a un radical hidrocarbilo de fórmula C_nH_{2n+1} en el que n es un número que varía en el intervalo de 1 a 6. Los grupos alquilo C₁₋₆ comprenden de 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono, más preferentemente de 1 a 3 átomos de carbono, todavía más preferentemente 1 a 2 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados y pueden estar sustituidos como se indica en la presente memoria descriptiva. Cuando se usa un subíndice en la presente memoria descriptiva a continuación de un átomo de carbono, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que puede contener el grupo nombrado. Por tanto, por ejemplo, alquilo C₁₋₆ incluye todos los grupos alquilo lineales o ramificados que tienen entre 1 y 6 átomos de carbono y, por tanto, incluye, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, 2-metil-etilo, butilo y sus isómeros (por ejemplo n-butilo, isobutilo y terc-butilo), pentilo y sus isómeros, exilo y sus isómeros y similares.

El término "alquilo C₁₋₄" como un grupo o parte de un grupo se refiere a un radical hidrocarbilo de fórmula C_nH_{2n+1} en la que n es un número que varía en el intervalo de 1 a 4. Los grupos alquilo C₁₋₄ comprenden de 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 3 átomos de carbono, más preferentemente 1 a 2 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados y pueden estar sustituidos como se indica en la presente memoria descriptiva. Cuando se usa un subíndice a continuación de un átomo de carbono, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que puede contener el grupo nombrado. Por tanto, por ejemplo, alquilo C₁₋₄ incluye todos los grupos alquilo lineales o ramificados que tienen entre 1 y 4 átomos de carbono y, por tanto, incluye, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, e-propilo, 2-metil-etilo, butilo y sus isómeros (por ejemplo, n-butilo, isobutilo y terc-butilo) y similares.

El término "acilo C₁₋₄" solo o en combinación, se refiere a un radical que contiene de 1 a 4 átomos de carbono en el que el carbonilo está unido a hidrógeno o aun hidrocarburo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 3

átomos de carbono. Ejemplos no limitativos de acilo C₁₋₄ incluyen formilo, acetilo, propionilo, butirilo e iso-butililo.

El término "alquiloxi C₁₋₄" como un grupo o parte de un grupo, se refiere a una radical que tiene la fórmula -OR^c en la que R^c es alquilo C₁₋₄. Ejemplos no limitativos de alquiloxi C₁₋₄ adecuados incluyen metiloxi (también metoxi), etiloxi (también etoxi), propiloxi, isopropiloxi, butiloxi, isobutiloxi, sec-butiloxi y terc-butiloxi.

- 5 El término "cicloalquilo C₃₋₇", solo o en combinación se refiere a un radical de hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono. Ejemplos no limitativos de alquilo cicloalquilo C₃₋₇ adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Los nombres químicos de los compuestos de la presente invención se generaron de acuerdo con las reglas de nomenclatura acordadas por la entidad Chemical Abstracts Service.

- 10 En el caso de formas tautómeras, debe estar claro que la forma tautómera no expuesta está también incluida dentro del alcance de la presente invención.

Cuando se produzca cualquier variable más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

- 15 Se apreciará que alguno de los compuestos de fórmula (I) y sus sales por adición farmacéuticamente aceptables y formas estereoisómeras pueden contener uno o más centros de quiralidad y existir como formas estereoisómeras.

- 20 La expresión "formas estereoisómeras" como se usa en la presente memoria descriptiva, define todas las posibles formas isómeras que pueden poseer los compuestos de fórmula (I). Salvo que se mencione o se indique otra cosa, la denominación química de los compuestos indica la mezcla de todas las formas isómeras estereoquímicas posibles. Más en particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S; Los sustituyentes en radicales saturados cíclicos (parcialmente) divalentes pueden tener la configuración cis o trans. Los compuestos que incluyen enlaces dobles pueden tener una estereoquímica E o Z en dicho enlace doble. Las formas estereoisómeras de los compuestos de fórmula (I) están abarcadas dentro del alcance de esta invención.

- 25 Cuando se indica una forma estereoisómera específica, esta significa que dicha forma está sustancialmente libre, es decir, asociada con menos de 50%, preferentemente menos de 20%, más preferentemente menos de 10%, incluso más preferentemente menos de 5%, de forma adicional preferentemente menos de 2% y lo más preferentemente menos de 1% del (o de los) otro(s) isómero(s).

- 30 Para un uso terapéutico, las sales de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en la que el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables pueden ser usadas también, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, tanto si son farmacéuticamente aceptables como si no, están incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

- 35 Las sales por adición de ácidos y bases farmacéuticamente aceptables mencionadas con anterioridad o con posterioridad está previsto que comprendan las formas de sales de adición de ácidos y bases no tóxicas terapéuticamente activas que son capaces de formar los compuestos de fórmula (I). Las sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables pueden ser convenientemente obtenidas tratando la forma de base con este ácido apropiado. Los ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos como ácidos halohídricos, por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico, ácidos sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares; o ácidos orgánicos como, por ejemplo, ácidos acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-tolueno-sulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, pamoico y similares. Inversamente, dichas formas de sales pueden ser convertidas mediante tratamiento con una base apropiada en la forma de la base libre.

- 45 Los compuestos de fórmula (I) que contienen un protón ácido pueden ser convertidos también en sus formas de sales por adición de metales o aminas no tóxicas mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas de sales de bases apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo, las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias alifáticas y aromáticas como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, pirrolidiona, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripopilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina; las sales de benzatina, N-metil-D-glucamina,

hidrabramina y sales con aminoácidos, por ejemplo arginina, lisina y similares. Inversamente, la forma de sal puede ser convertida mediante tratamiento con un ácido en la forma de ácido libre.

El término solvato comprende los hidratos y formas de adición de disolventes que son capaces de formar los compuestos de fórmula (I), así como sus sales. Ejemplos de estas formas son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

Los compuestos de fórmula (I) preparados en los procedimientos descritos con posterioridad pueden ser sintetizados en la forma de mezclas racémicas de enantiómeros que pueden ser separados unos de otros siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Una manera de separar las formas enantiómeras de los compuestos de fórmula (I) implica una cromatografía líquida usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas isómeras estereoquímicamente puras pueden ser derivadas también de las correspondientes formas isómeras estereoquímicamente puras de los materiales de partida apropiados, con la condición de que la reacción se produzca de forma estereoespecífica. Preferentemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizaría mediante métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantiómeramente puros.

En el marco de esta solicitud, un compuesto según la invención está previsto inherentemente que comprenda todas las combinaciones isotópicas de sus elementos químicos. En el marco de esta solicitud, un elemento químico, en particular cuando es mencionado en relación a un compuesto según la fórmula (I), comprende todos los isótopos y mezclas isotópicas de este elemento. Por ejemplo, cuando se menciona hidrógeno, se entiende que se refiere a ^1H , ^2H , ^3H y sus mezclas.

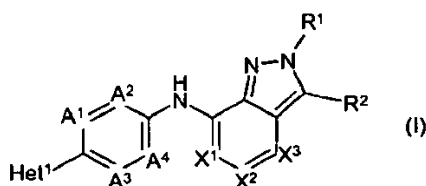
Un compuesto según la invención, por lo tanto, comprende inherentemente un compuesto con uno o más isótopos de uno o más elementos, una mezcla de los mismos, incluido un compuesto radioactivo, también denominado compuesto radiomarcado, en que uno o más átomos no radioactivos han sido sustituidos con uno de sus isótopos radioactivos. Mediante la expresión "compuesto radiomarcado" se quiere indicar cualquier compuesto según la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que contiene al menos un átomo radioactivo. Por ejemplo, un compuesto puede ser marcado con positrón o con isótopos radioactivo que emiten radiaciones gamma. Para técnicas de unión a radioligandos, el átomo ^3H o el átomo ^{125}I es el átomo elegido para ser sustituido. Para la formación de imágenes, los isótopos radioactivos emisores de positrones (PET) más comúnmente usados son ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , todos los cuales son producidos con aceleradores y tienen semividas de 20, 100, 2 y 10 minutos (min), respectivamente. Como las semividas de estos isótopos radioactivos es tan corta, solo es factible usarlos en entidades que tengan un acelerador en el sitio para su producción, limitando así su uso. Los más ampliamente usados de estos son ^{18}F , ^{m99}Tc , ^{201}Tl y ^{123}I . El manejo de estos isótopos radioactivos, su producción, aislamiento e incorporación en una molécula son conocidos por el experto en la técnica.

En particular, el átomo radiactivo se selecciona entre el grupo de hidrógeno, carbono, nitrógeno, azufre, oxígeno y halógeno. En particular, el isótopo radioactivo se selecciona entre el grupo de ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , y ^{82}Br .

Como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones anejas, las formas singulares "uno", "una" y "el", "la", incluyen también los referentes en plural, salvo que el contexto dicte claramente otra cosa. Por ejemplo, "un compuesto" significa un compuesto o más de un compuesto.

Los términos anteriormente descritos y otros usados en la memoria descriptiva son bien comprendidos por los expertos en la técnica.

Las características preferidas de los compuestos de esta invención se exponen a continuación. La presente invención se refiere en particular a nuevos compuestos de fórmula (I)



y sus formas estereoisómeras, en la cual

R¹ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados cada uno entre el grupo que consiste en halo, alquiloxi C₁₋₄, ciclo alquilo C₃₋₇, tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo y fenilo; cicloalquilo C₃₋₇, tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, 1,3-benzodioxolilo o fenilo;

5 en que cada fenilo independientemente está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en halo, ciano, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo y alquiloxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

R² es hidrógeno, ciano, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados cada uno entre el grupo que consiste en alquiloxi C₁₋₄, halo y NR³R⁴;

X¹ es CHON;

10 X² es CR⁵ON;

R⁵ es hidrógeno, halo, ciano, alquiloxi C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados cada uno entre el grupo que consiste en halo, alquiloxi C₁₋₄ y NR₃R₄;

X³ es CR⁶ o N;

15 R⁶ es hidrógeno, halo, ciano, alquiloxi C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados cada uno entre el grupo que consiste en halo, alquiloxi C₁₋₄ y NR³R⁴;

en que cada R³ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o acilo C₁₋₄;

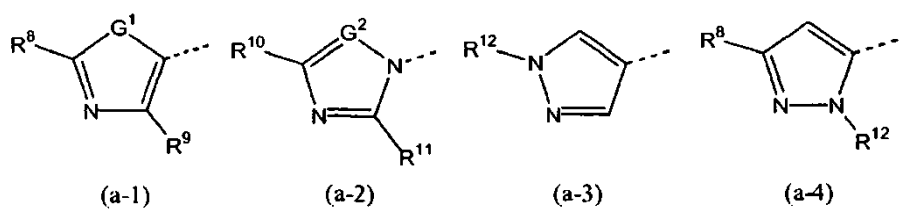
en que cada R⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o acilo C₁₋₄;

con la condición de que no más de dos de X¹, X² y X³ son N;

A¹ es CR⁷ o N; en que R⁷ es hidrógeno, halo o alquiloxi C₁₋₄;

20 A², A³ y A⁴ son cada uno independientemente CHON; con la condición de que no más de dos A¹, A², A³ y A⁴ son N;

Het¹ es un heterociclo aromático de 5 miembros que tiene la fórmula (a-1), (a-2), (a-3) o (a-4)



R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

25 R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

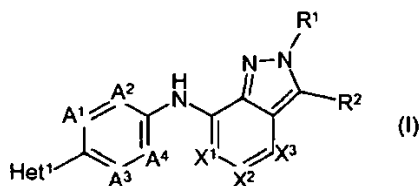
R¹² es alquilo C₁₋₄;

G¹ es O o S;

G² es CHON;

30 y sus sales por adición farmacéuticamente aceptables y sus solvatos.

Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I)



y sus formas estereoisómeras, en la cual

5 R^1 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , tetrahidropiraniolo, tetrahydrofurano y fenilo;

cicloalquilo C_{3-7} , tetrahidropiraniolo, tetrahydrofurano, 1,3-benzodioxolilo o fenilo;

10 en que cada fenilo independientemente está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en halo, ciano, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halo; y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halo;

R^2 es hidrógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , halo y NR^3R^4 ;

X^1 es CH o N;

X^2 es CR^5 o N;

15 R^5 es hidrógeno, halo, ciano, alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-4} y NR^3R^4 ;

X^3 es CR^6 o N;

R^6 es hidrógeno, halo, ciano, alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-4} y NR^3R^4 ;

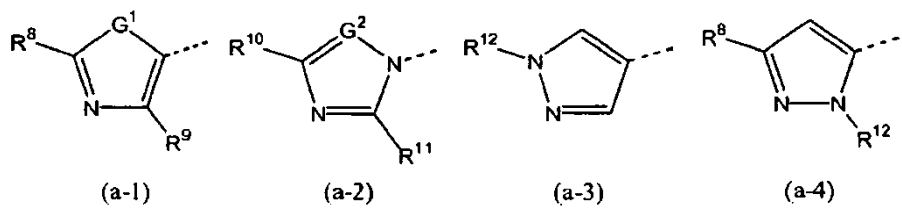
20 en que cada R^3 es independientemente H, alquilo C_{1-4} o acilo C_{1-4} ;

en que cada R^4 es independientemente H, alquilo C_{1-4} o acilo C_{1-4} ; con la condición de que no más de dos de X^1 , X^2 y X^3 son N;

A^1 es CR^7 o N, en que R^7 es hidrógeno, halo o alquilo C_{1-4} ;

25 A^2 , A^3 y A^4 son cada uno independientemente CH o N; con la condición de que no más de dos de A^1 , A^2 , A^3 y A^4 son N;

Het^1 es un heterociclo aromático de 5 miembros que tiene la fórmula (a-1), (a-2), (a-3) o (a-4)



R^8 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R¹² es alquilo C₁₋₄;

5 G¹ es O o S;

G² es CH o N;

Y sus sales por adición farmacéuticamente aceptables y sus solvatos.

10 Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo del mismo como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en que se aplican una o más, preferentemente la totalidad de las siguientes restricciones

(a) R¹ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados cada uno entre el grupo que consiste en halo, alquiloxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇ y fenilo;

Cicloalquilo C₃₋₇, tetrahidropiraniolo, 1,3-benzodioxolilo o fenilo;

15 en que cada fenilo está sustituido independientemente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados cada uno entre el grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₄; y alquiloxi C₁₋₄;

(b) R₂ es hidrógeno, ciano, o alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes NH₂;

(c) X² es CR⁵ o N; En particular X² es CR⁵;

(d) R⁵ es hidrógeno, halo, ciano o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes NH₂;

(e) X³ es CH o N;

20 (f) A², es CH o N y A³ y A⁴ son CH; en particular A², A³ y A⁴ son CH;

(g) Het¹ es un heterociclo aromático de 5 miembros que tiene la fórmula (a-1), (a-2), (a-3) o (a-4); en particular Het¹ es un heterociclo aromático de 5 miembros que tiene la fórmula (a-1), (a-2) o (a-3) ;

(h) R¹⁰ es alquilo C₁₋₄;

(i) R¹¹ es hidrógeno;

25 (j) R⁸ es hidrógeno alquilo C₁₋₄;

(k) R¹² es alquilo C₁₋₄.

Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones en que se aplican una o más, preferentemente la totalidad de las siguientes restricciones:

30 (a) R¹ es alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en flúor, metoxi, ciclopropilo y fenilo;

ciclobutilo, tetrahidropiraniolo, 1,3-benzodioxolilo o fenilo;

en que cada fenilo está sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en metoxi, etoxi, alquilo C₁₋₄ y flúor;

(b) R_2 es hidrógeno, ciano, metilo opcionalmente sustituido con un sustituyente NH_2 ;

(c) X^2 es CR^5 o N; En particular X^2 es CR^5 ;

(d) R^5 es hidrógeno, flúor, ciano, metilo opcionalmente sustituido con un sustituyente NH_2 ;

(e) X^3 es CH o N;

5 (f) R^7 es hidrógeno, flúor o metoxi;

(g) A^2 , es CH o N y A^3 y A^4 son CH; en particular A^2 , A^3 y A^4 son CH;

(h) Het^1 es un heterociclo aromático de 5 miembros que tiene la fórmula (a-1), (a-2), (a-3) o (a-4); en particular(a-1), (a-2) o (a-3);

(i) R^{10} es metilo;

10 (j) R^{11} es hidrógeno;

(k) R^8 es hidrógeno;

(l) R^{12} es metilo.

Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones en que se aplican una o más, preferentemente la totalidad de las siguientes restricciones:

15

(a) R^1 es fenilo sustituido con un sustituyente alquiloxi C_{1-4} ; o R^1 es alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más sustituyentes halo;

(b) R_2 es hidrógeno;

(c) X^1 , X^2 y X^3 son CH;

20 (d) A^1 es R^7 ; en que R^7 es alquiloxi C_{1-4} ;

(e) A^2 , A^3 y A^4 son CH;

(f) Het^1 tiene la fórmula (a-1), o (a-2);

(g) G^1 es O;

(h) G^2 es CH;

25 (i) R^8 es alquilo C_{1-4} ;

(j) R^{10} es alquilo C_{1-4} ;

(k) R^9 es hidrógeno.

Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones en los que se aplican una o más, preferentemente la totalidad de las siguientes restricciones:

30

(a) R^1 es fenilo sustituido con un sustituyente alquiloxi C_{1-4} ;

(b) R_2 es hidrógeno;

(c) X^1 , X^2 y X^3 son CH;

(d) A^1 es CR^7 , en que R^7 es alquiloxi C_{1-4} ;

(e) A^2 , A^3 y A^4 son CH;

(f) Het^1 tiene la fórmula (a-2);

5 (g) G^2 es CH;

(h) R^{10} es alquilo C_{1-4} ;

(i) R^9 es hidrógeno.

10 Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones en los que se aplican una o más, preferentemente la totalidad de las siguientes restricciones:

(a) R^1 es alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más sustituyentes halo; en particular R^1 es alquilo C_{1-6} sustituido con tres sustituyentes halo;

(b) R^2 es hidrógeno;

(c) X^1 , X^2 y X^3 son CH;

15 (d) A^1 es CR^7 , en que R^7 es alquiloxi C_{1-4} ;

(e) A^2 , A^3 y A^4 son CH;

(f) Het^1 tiene la fórmula (a-1);

(g) G^1 es O;

(h) R^8 es alquilo C_{1-4} ;

20 (i) R^9 es hidrógeno

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las siguientes las otras realizaciones, en los que R^1 es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo y alquiloxi C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

25 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que R^1 es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4} y alquiloxi C_{1-4} .

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que R^1 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo.

30 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que R^1 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que R^1 es 2,2,2-trifluoroetilo.

35 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que R^1 es CH.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones,

en los que X^1 es N.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que X^2 es CH.

5 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de otras realizaciones, en los que X^2 es N.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de otras realizaciones, en los que X^3 es N.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que X^3 es CR^6 .

10 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que R^6 es hidrógeno.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que A^1 es CR^7 .

15 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que A^1 es N.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que A^2 , A^3 y A^4 son cada uno independientemente CH.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que Het^1 tiene la fórmula (a-3).

20 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que Het^1 tiene la fórmula (a-4).

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que G^1 es S.

25 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que G^2 es N.

Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que 1,3-benzodioxolilo está restringido a 1,3-benzodioxol-5-ilo.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre el grupo que comprende:

30 N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(3-metoxifenil)-2H-indazol-7-amina,

2-[(4-fluorofenil)metil]-N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2H-indazol-7-amina,

N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(3-metoxifenil)-3-metil-2H-indazol-7-amina,

N-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-2-(3-metoxifenil)-2H-indazol-7-amina,

2-butil-N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2H-indazol-7-amina,

35 2-butil-N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2H-indazol-7-amina .2HCl,

ES 2 431 619 T3

- 2-butil-N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-3-metil-2H-indazol-7-amina,
2-butil-N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-3-metil-2H-indazol-7-amina .2HCl,
2-(4-fluorofenil)-N-[3-metoxi-4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-3-metil-2H-indazol-7-amina,
2-(3-metoxifenil)-3-metil-N-[6-(4-metil-5-oxazolil)-3-piridinil]-2H-indazol-7-amina,
5 2-(4-fluorofenil)-3-metil-N-[6-(4-metil-5-oxazolil)-3-piridinil]-2H-indazol-7-amina,
N-[3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-3-metil-2-(4,4,4-trifluorobutil)-2H-indazol-7-amina,
N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-metil-2H-indazol-7-amina,
2-(4-fluorofenil)-3-metil-N-[4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-2H-indazol-7-amina,
2-(4-fluorofenil)-3-metil-N-[4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-2H-indazol-7-amina .1.5HCl,
10 2-(3-metoxifenil)-3-metil-N-[4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-2H-indazol-7-amina,
2-(2,4-difluorofenil)-N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-3-metil-2H-indazol-7-amina,
2-(2,4-difluorofenil)-3-metil-N-[4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-2H-indazol-7-amina,
2-[4-etoxi-2-metil-5-(1-metiletil)fenil]-3-metil-N-[4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-2H-indazol-7-amina,
2-(2,4-difluorofenil)-N-[3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-3-metil-2H-indazol-7-amina,
15 2-[4-etoxi-2-metil-5-(1-metiletil)fenil]-N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-3-metil-2H-indazol-7-amina,
2-[4-etoxi-2-metil-5-(1-metiletil)fenil]-N-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-3-metil-2H-indazol-7-amina,
2-(2,4-difluorofenil)-N-[3-metoxi-4-(2-metil-5-tiazolil)fenil]-3-metil-2H-indazol-7-amina,
N-[3-metoxi-4-(4-metil-5-oxazolil)fenil]-2-(3-metoxifenil)-3-metil-2H-indazol-7-amina,
N-[3-metoxi-4-(4-metil-5-oxazolil)fenil]-2-(3-metoxifenil)-3-metil-2H-indazol-7-amina .1.9 HCl,
20 N-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-2-(3-metoxifenil)-3-metil-2H-indazol-7-amina,
N-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-2-(3-metoxifenil)-3-metil-2H-indazol-7-amina .1.9HCl,
N-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-2-metil-2H-indazol-7-amina,
2-metil-N-[4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-2H-indazol-7-amina,
N-[3-metoxi-4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-2-(3-metoxifenil)-3-metil-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-7-amina,
25 2-(ciclopropilmetil)-N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2H-indazol-7-amina,
2-(ciclopropilmetil)-N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2H-indazol-7-amina .2HCl,

ES 2 431 619 T3

- N-[3-metoxi-4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-7-amina,
- N-[4-[2-(1-metiletil)-5-oxazolil]fenil]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-7-amina,
- N-[3-metoxi-4-(2-metil-5-tiazolil)fenil]-2-metil-2 H-indazol-7-amina, 2-butil-7-[[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]amino]-2H-indazol-5-carbonitrilo,
- 5 2-butil-7-[[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]amino]-2H-indazol-5-carbonitrilo .2HCl,
- 2-ciclobutil-N-[4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-2H-indazol-7-amina,
- 2-ciclobutil-N-[4-(2-metil-5-oxazolil) fenil]-2H-indazol-7-amina 1.2HCl, 2-(4-fluorofenil)-7-[[4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]amino]-2H-indazol-3-carbonitrilo,
- 2-(2-metoxietil)-N-[4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-2H-indazol-7-amina,
- 10 2-(2-metoxietil)-N-[4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-2H-indazol-7-amina .1.5HCl.1.25H₂O,
- 2-(2-metoxietil)-N-[3-metoxi-4-(4-metil-5-oxazolil)fenil]-2H-indazol-7-amina,
- 2-(2-metoxietil)-N-[3-metoxi-4-(4-metil-5-oxazolil)fenil]-2H-indazol-7-amina .1.5HCl.0.18H₂O,
- 2-(ciclopropilmetil)-N-[4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-2H-indazol-7-amina,
- 2-(ciclopropilmetil)-N-[4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-2H-indazol-7-amina .2HCl,
- 15 2-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-[4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-2H-indazol-7-amina,
- 2-(ciclopropilmetil)-N-[3-metoxi-4-(4-metil-5-oxazolil)fenil]-2H-indazol-7-amina,
- 2-(ciclopropilmetil)-N-[3-metoxi-4-(4-metil-5-oxazolil)fenil]-2H-indazol-7-amina.2HCl,
- 2-(3-metoxifenil)-3-metil-N-[4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-2H-pirazolo[3,4-c] piridin-7-amina,
- N-[3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-2-(3-metoxifenil)-3-metil-2H-indazol-7-amina,
- 20 2-(ciclopropilmetil)-N-[3-metoxi-4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-2H-indazol-7-amina,
- 2-(ciclopropilmetil)-N-[3-metoxi-4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-2H-indazol-7-amina .HCl,
- 2-(4-fluorofenil)-7-[[4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]amino]-2H-indazol-3-metanamina,
- 2-butil-7-[[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]amino]-2H-indazol-5-metanamina,
- 2-butil-7-[[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]amino]-2H-indazol-5-metanamina .4HCl,
- 25 2-(ciclopropilmetil)-N-[6-(2-metil-5-oxazolil)-3-piridinil]-2H-indazol-7-amina,
- 2-(ciclopropilmetil)-N-[6-(2-metil-5-oxazolil)-3-piridinil]-2H-indazol-7-amina .2HCl,
- N-[4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2H-indazol-7-amina,

N-[6-(2-metil-5-oxazolil)-3-piridinil]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-7-amina,

N-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-7-amina,

N-[3-metoxi-4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-5-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-7-amina,

N-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-5-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-7-amina,

5 2-(5-metoxi-2-metilfenil)-3-metil-N-[6-(2-metil-5-oxazolil)-3-piridinil]-2H-indazol-7-amina,

5-fluoro-2-(4-fluorofenil)-3-metil-N-[6-(2-metil-5-oxazolil)-3-piridinil]-2H-indazol-7-amina,

N-[3-metoxi-4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-5-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina,

N-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-7-amina,

2-(3-metoxifenil)-3-metil-N-[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]-2H-indazol-7-amina,

10 2-(3-metoxifenil)-3-metil-N-[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]-2H-indazol-7-amina .2HCl .0.5H₂O,

N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-7-amina,

N-[3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-amina,

N-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-5-(1-metiletil)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina,

15 N-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-5-(1-metiletil)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-amina,

que incluyen cualquier forma isómera estereoquímica de los mismos y las sales por adición farmacéuticamente aceptables y sus solvatos.

20 En una realización, el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre el grupo que comprende N-[3-metoxi-4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-7-amina y N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(3-metoxifenil)-3-metil-2H-indazol-7-amina, que incluyen cualquier forma isómera estereoquímica de los mismos y las sales por adición farmacéuticamente aceptables y sus solvatos.

Todas las combinaciones posibles de las realizaciones interesantes anteriormente indicadas se considera que están abarcadas dentro del alcance de esta invención.

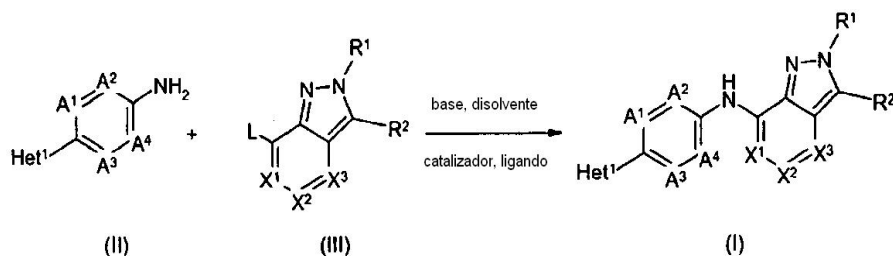
25 La presente invención abarca también procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (I) y sus subgrupos. En las reacciones descritas, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo grupos hidróxi, amino o carboxi, cuando estos sean deseados en el producto final, para evitar su participación no deseada en la reacciones. Pueden ser usados grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica estándar, por ejemplo, véase T. W. Greene and P. G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1999.

30 Los compuestos de fórmula (I) y sus subgrupos pueden ser preparados mediante una sucesión de etapas como se describe con posterioridad. Generalmente se preparan a partir de materiales de partida que están disponibles en el comercio o se preparan por medios estándar obvios para los expertos en la técnica. Los compuestos de la presente invención pueden ser preparados también usando procedimientos sintéticos estándar comúnmente usados por los expertos en la técnica de la química orgánica.

35 La preparación general de algunos ejemplos típicos se muestra a continuación. Todas las variables se definen como se mencionó con anterioridad salvo que se indique otra cosa. L se define como un grupo lábil como, por ejemplo, Cl, Br, I, tosilato, mesilato o triflato, en particular Cl, Br o I, salvo que se indique otra cosa.

Procedimiento experimental 1

En general, los compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados como se expone a continuación en el Esquema 1 en el que todas las variables se definen como anteriormente.



5

Esquema 1

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados a través de una reacción de acoplamiento entre intermedios de fórmula (II) y (III), como se muestra en el Esquema 1, en el que todas las variables son como se definieron con anterioridad. Esta reacción se puede realizar en presencia de una base adecuada como, por ejemplo Cs₂, CO₃ o terc-butoxido de sodio. La reacción se puede realizar en un disolvente inerte para la reacción como, por ejemplo tolueno, N,N-dimetilformamida (DMF), terc-butanol o dioxano. La reacción se realiza normalmente en presencia de un sistema catalizador que comprende un catalizador adecuado como acetato de paladio (II) (Pd(OAc)₂) o tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (Pd₂(dba)₃) y un ligando como (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis[difenilfosfina] (Xantfos), [1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[difenilfosfina] (BINAP) o dicitclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-il]-fosfina (X-Fos). Preferentemente, esta reacción se lleva a cabo bajo una atmósfera inerte, como N₂ o una atmósfera de Ar. La velocidad y el rendimiento de la reacción se pueden mejorar mediante calentamiento asistido por microondas.

10

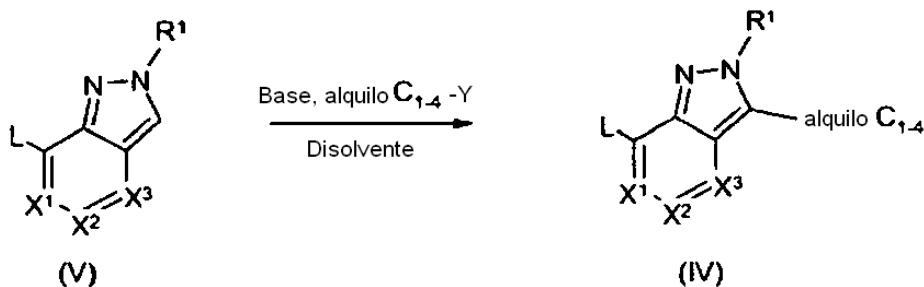
15

Procedimiento experimental 2

Un intermedio de fórmula (III) en la que R² está restringido a alquilo C₁₋₄, denominado en la presente memoria descriptiva intermedio de fórmula (IV), puede ser preparado mediante una reacción de alquilación de un intermedio de fórmula (V) según procedimientos de reacción convencionales generalmente conocidos en la técnica. La reacción de alquilación se realiza en presencia de una base adecuada como, por ejemplo, diisopropilamida de litio o bis(trimetilsilil)amida de litio y un reactivo de alquilación como, por ejemplo, alquilo C₁₋₄-Y en que Y es un grupo reaccionante como, por ejemplo, Cn, Br o I. Todas las otras variables son como se definieron con anterioridad. La reacción se puede realizar en un disolvente aprótico como, por ejemplo, DMF o tetrahidrofurano (THF).

20

25



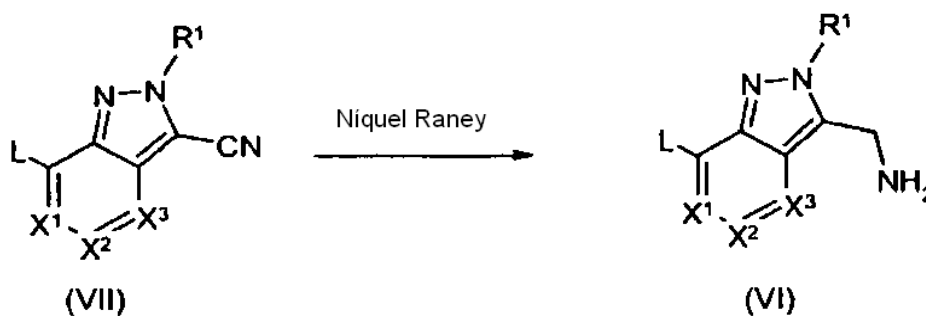
25

Esquema 2

Procedimiento experimental 3

Un intermedio de fórmula (III) en la que R² está restringido a -CH₂NH₂, denominado en la presente memoria descriptiva intermedio de fórmula (VI), puede ser preparado mediante la reacción de un intermedio de fórmula (VII) según procedimientos de reacción convencionales generalmente conocidos en la técnica. Esta reducción se realiza en presencia de un agente reductor adecuado como, por ejemplo, níquel Raney. La reacción se puede realizar en un disolvente aprótico como, por ejemplo, metanol (MeOH) en presencia de amoníaco.

30

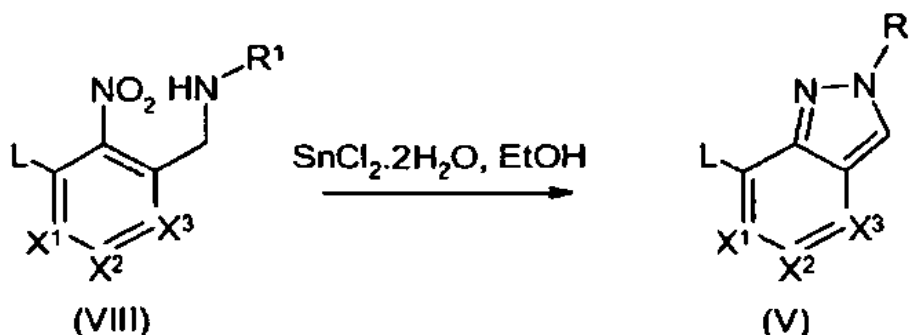


Esquema 3

El grupo NH_2 en el intermedio de fórmula (VI) puede ser adicionalmente alquilado y/o acilado para proporcionar intermedios adicionales de fórmula (III).

5 Procedimiento experimental 4

Un intermedio de fórmula (V) puede ser preparado mediante la reducción de un intermedio de fórmula (VIII) según procedimientos de reacción convencionales generalmente conocidos en la técnica. Esta reducción se puede realizar en presencia de un agente reductor adecuado como, por ejemplo, $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. La reacción se puede realizar en un disolvente prótico como, por ejemplo, etanol (EtOH) a una temperatura elevada, normalmente entre 40 y 50°C.



10

Esquema 4

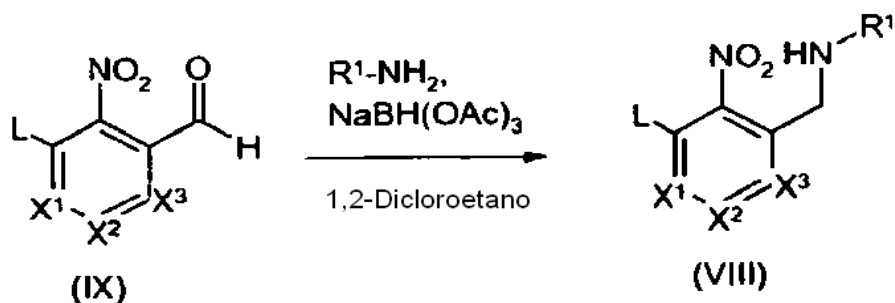
En el caso particular de un intermedio de fórmula (V) en la que X^1 se define como N y X^2 y X^3 se definen como CH, denominado en la presente memoria descriptiva intermedio de fórmula (V-a), se puede realizar una reacción de hidrólisis o etanolisis para sustituir el grupo "L" con -OH o etoxi. El intermedio así obtenido puede ser nuevamente convertido en un intermedio de fórmula (V-a) según procedimientos de reacción convencionales generalmente conocidos en la técnica.

15

Procedimiento experimental 5

Un intermedio de fórmula (VIII) puede ser preparado según el Esquema 5, mediante la aminación reductora de un intermedio de fórmula (IV). Esta reacción se realiza en presencia de un agente reductor adecuado como, por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$) y una amina primaria como, por ejemplo, $\text{R}^1\text{-NH}_2$. La reacción se puede realizar en un disolvente aprótico como, por ejemplo, 1,2-dicloroetano.

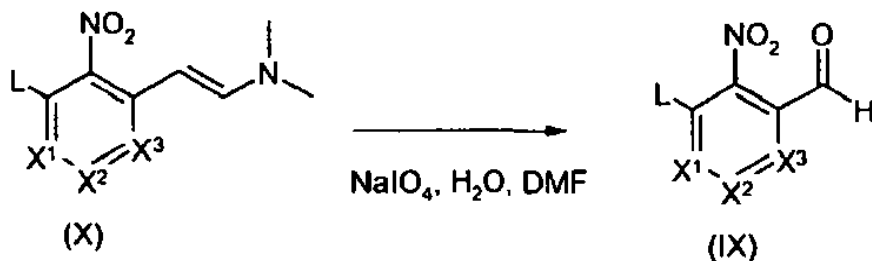
20



Esquema 5

Procedimiento experimental 6

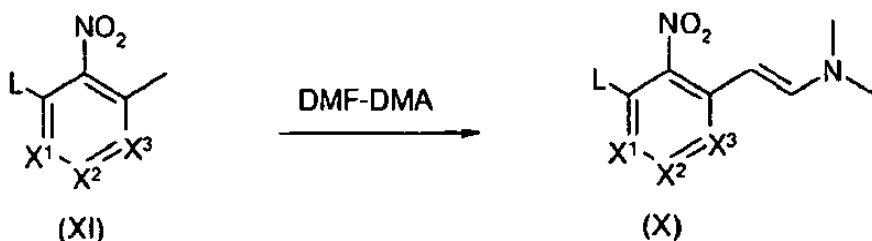
- 5 Un intermedio de fórmula (IX) puede ser preparado mediante la reacción la oxidación de un intermedio de fórmula (X) como se expone en el Esquema 6. Esta reacción se realiza en presencia de un agente oxidante adecuado como, por ejemplo peryodato de sodio (NaIO₄). La reacción se puede realizar en una mezcla de disolvente, por ejemplo, agua/DMF o agua/THF.



Esquema 6

10 Procedimiento experimental 7

- 15 Un intermedio de fórmula (X) puede ser preparado mediante la condensación de dimetilformamida-dimetil-acetal (DMF-DMA) con un intermedio de fórmula (XI) como se expone en el Esquema 7. El intermedio (XI) puede estar disponible en el comercio o puede ser preparado según procedimientos de acción convencionales, generalmente conocidos en la técnica. La agitación y/o temperatura elevadas, por ejemplo entre 70-110°C) pueden mejorar la velocidad de la reacción.

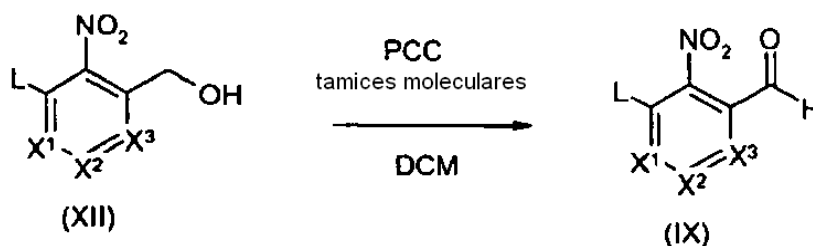


Esquema 7

Procedimiento experimental 8

- 20 Alternativamente, un intermedio de fórmula (IX) puede ser preparado también, según el Esquema 8, mediante la oxidación de un intermedio de fórmula (XII) que puede estar disponible en el comercio o puede ser preparado según procedimientos de reacción convencionales, generalmente conocidos en la técnica. Esta reacción se realiza en presencia de un agente oxidante adecuado como, por ejemplo, dióxido de manganeso (MnO₂) o clorocromato de piridinio (PCC). La reacción se puede realizar en un disolvente como, por ejemplo, diclorometano (DCM) o

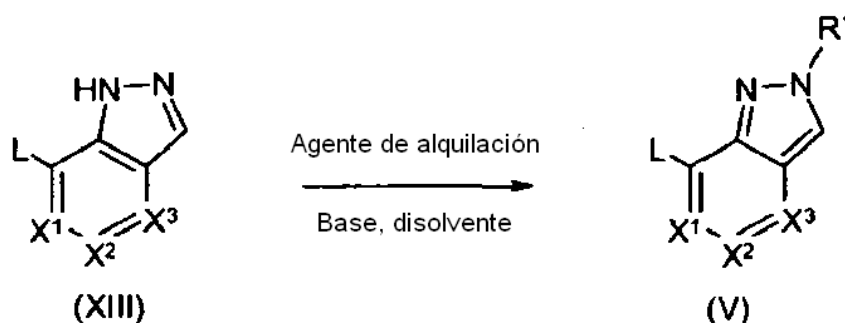
cloroformo (CHCl_3), normalmente secado en presencia de tamices moleculares.



Esquema 8

Procedimiento experimental 9

- 5 Alternativamente, un intermedio de fórmula (V) puede ser mediante la alquilación de un intermedio de fórmula (XIII) según procedimientos de reacciones convencionales generalmente conocidos en la técnica. Esta alquilación se puede realizar normalmente en ausencia o presencia de una base adecuada como, por ejemplo, carbonato de cesio o una amina terciaria como, por ejemplo, N,N-diciclohexil-N-metilamina y un reactivo de alquilación como, por ejemplo, $\text{R}^1\text{-Y}$ (en que Y se define como Cl, Br o I), $\text{R}^1\text{-O-SO}_2\text{-R}$ (en que R se puede seleccionar entre una diversidad de grupos bien conocidos por los expertos en la técnica; ejemplos típicos pero no limitativos para R son alquilo C_{1-6} , perfluoro-alquilo- C_{1-6} u opcionalmente fenilo sustituido; ejemplos más específicos para R son metilo o p-metilfenilo) o $\text{R}^1\text{-O-SO}_2\text{-O-R}^1$. Estos reactivos de alquilación pueden estar disponibles en el comercio o pueden ser preparados según procedimientos de reacción convencionales generalmente conocidos en la técnica. La reacción se puede realizar en un disolvente inerte para la reacción como, por ejemplo, tolueno o DMF. La agitación y temperaturas elevadas (por ejemplo, entre 70-110°C) pueden mejorar la velocidad de la reacción.



Esquema 9

Procedimiento experimental 10

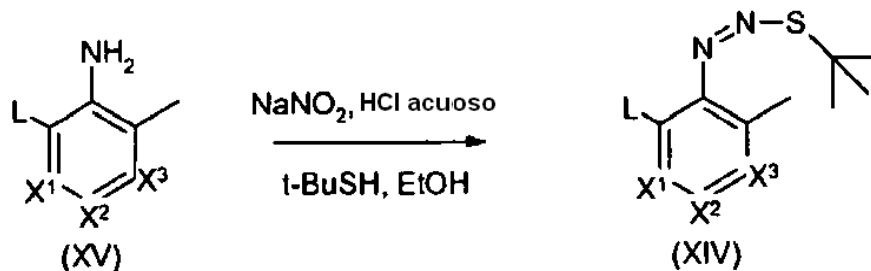
- 20 Un intermedio de fórmula (XIII) puede ser preparado mediante la desprotonación de un intermedio de fórmula (XIV) según procedimientos de reacción convencionales generalmente conocidos en la técnica. Esta reacción se realiza normalmente en presencia de una base adecuada como, por ejemplo, terc-butóxido de potasio (KOtBu) en un disolvente como, por ejemplo, dimetilsulfóxido (MSO).



Esquema 10

Procedimiento experimental 11

- 5 Un intermedio de fórmula (XIV) puede ser preparado mediante la diazotización de un intermedio de fórmula (XV) según procedimientos de reacción convencionales generalmente conocidos en la técnica. Esta reacción se puede realizar normalmente en una solución ácida acuosa como, por ejemplo, una solución de ácido clorhídrico en presencia de nitrito de sodio (NaNO_2). La reacción se realiza normalmente a bajas temperaturas ($< 5^\circ\text{C}$). La especie de diazonio es seguidamente inactivada a bajas temperaturas ($< 5^\circ\text{C}$) con terc-butil-mercaptano (t-BuSH) en un disolvente aprótico como, por ejemplo EtOH.

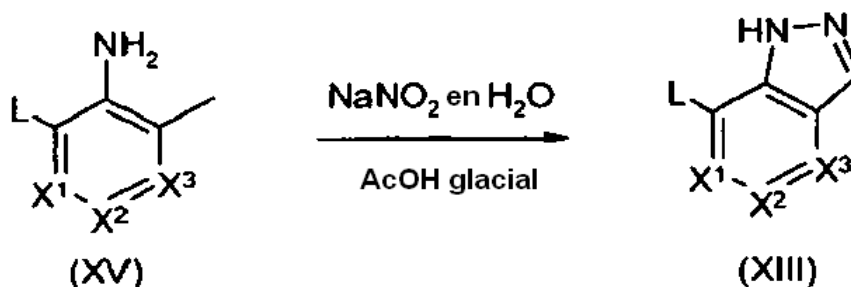


10

Esquema 11

Procedimiento experimental 12

- 15 Alternativamente, un intermedio de fórmula (XIII) puede ser preparado, en una etapa, mediante la diazotización de un intermedio de fórmula (XV) según procedimientos de reacción convencionales generalmente conocidos en la técnica. Esta reacción se puede realizar normalmente en una solución ácida como, por ejemplo, ácido acético glacial en presencia de una solución acuosa de nitrito de sodio (NaNO_2).

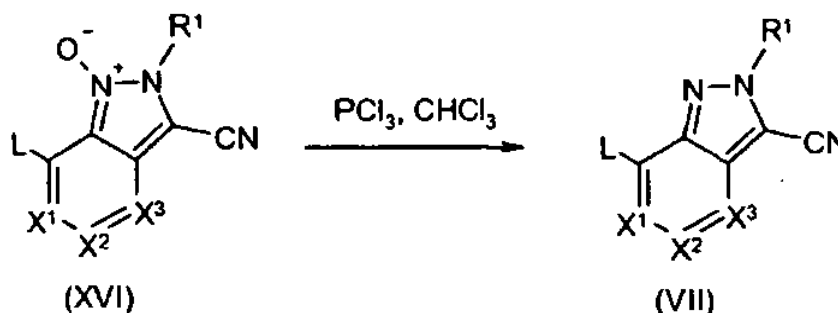


Esquema 12

- 20 La síntesis de un intermedio de fórmula (XIII) en la que X^2 representa N, denominado en la presente memoria descriptiva intermedio de fórmula (XIII-a) requiere preliminarmente la protección de la función amino de un intermedio de fórmula (XI), en la que X^2 es N, como se describe en el documento WO 2005/016892.

Procedimiento experimental 13

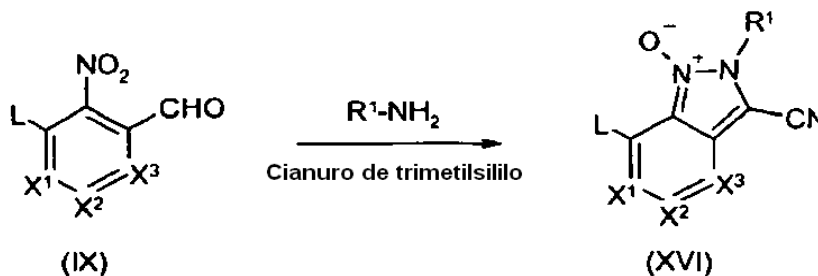
- 5 Un intermedio de fórmula (VIII) puede ser preparado mediante la reducción de un intermedio de fórmula (XVI) según procedimientos de reacción convencionales generalmente conocidos en la técnica. Esta reducción se puede realizar normalmente en presencia de un agente reductor adecuado como, por ejemplo, tricloruro de fósforo (PCl₃) o trifenilfosfina. La reacción se puede realizar normalmente en un disolvente inerte para la reacción como, por ejemplo, CHCl₃ a una temperatura elevada (entre 50 y 75°C).



Esquema 13

Procedimiento experimental 14

- 10 Un intermedio de fórmula (XVI) puede ser preparado mediante la formación de la base de Schiff entre un intermedio de fórmula (IX) y una amina primaria R¹-NH₂ según procedimientos de reacción convencionales generalmente conocidos en la técnica. El tratamiento con cianuro de sodio o cianuro de trimetil-sililo convierte la base de Schiff en su derivada α-aminonitrilo que experimenta a su vez una ciclación básica. La etapa de ciclación se realiza en presencia de una base adecuada como, por ejemplo, una solución acuosa de carbonato de sodio.

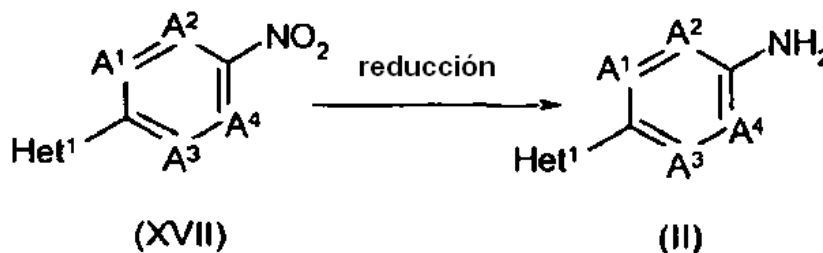


15

Esquema 14

Procedimiento experimental 15

Un intermedio de fórmula (II) puede ser preparado mediante la reducción de un intermedio de fórmula (XVII) como se muestra en el Esquema 15, en el que todas las variables son como se definieron anteriormente.



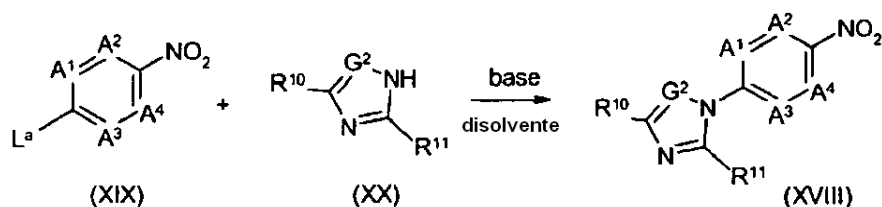
20

Esquema 15

La reducción de (XVII) a (II) se puede realizar mediante métodos convencionales como, por ejemplo, una hidrogenación reductora o reducción con un metal o sal metálica y un ácido [por ejemplo, un metal como hierro o una sal metálica como SnCl₂ y un ácido como un ácido inorgánico (ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o similar) o un ácido orgánico (ácido acético o similar)] u otros métodos bien conocidos para convertir un grupo nitro en la correspondiente amina.

Procedimiento experimental 16

Un intermedio de fórmula (XVII), en la que Het¹ está restringido a (a2) como se muestra en el Esquema 16, denominado en la presente memoria descriptiva un intermedio de fórmula (XVII) puede ser preparado a través de una sustitución aromático nucleofílica de un intermedio (XIX) con un indazol o triazol opcionalmente sustituido de fórmula (XX) según el Esquema 16, en el que L^a se define como F, Cl o Br y en el que todas las otras variables son como se definen o mencionan con anterioridad. La reacción se puede realizar bajo una atmósfera protectora como, por ejemplo, una atmósfera de N². Una agitación y temperaturas elevadas (por ejemplo, entre 70-170°C) y/o presión pueden mejorar la velocidad de la reacción. La reacción se puede realizar normalmente en un disolvente orgánico como, por ejemplo, DMSO, DMF o N-metilpirrolidinona (NMP) en presencia de una base como, por ejemplo, K₂CO₃, Cs₂CO₃ o Et₃N.

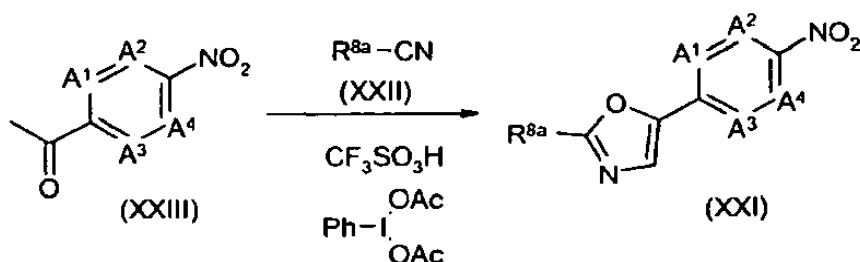


Esquema 16

Los intermedios de fórmula (XIX) y fórmula (XX) están disponibles en el comercio o se pueden preparar fácilmente por los expertos en la técnica.

Procedimiento experimental 17

Un intermedio de fórmula (XVII) en la que Het¹ está restringido a un oxazol sustituido con R^{8a} (alquilo C₁₋₄) en la posición 2 como se muestra en el Esquema 17, denominado en la presente memoria descriptiva un intermedio de fórmula (XXI), puede ser preparado mediante condensación de un intermedio de fórmula (XXII) con un intermedio de fórmula (XXIII) que puede ser activado con diacetato de yodobenceno en presencia de ácido trifluorometanosulfónico. Una agitación y/o temperaturas elevadas (por ejemplo, entre 70-100°C) pueden mejorar la velocidad de reacción. En el Esquema 17, R^{8a} se define como alquilo C₁₋₄ y todas las otras variables son como se definieron con anterioridad.

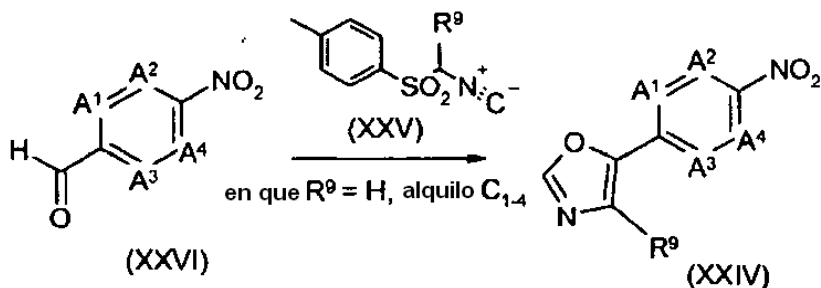


Esquema 17

Procedimiento experimental 18

Un intermedio de fórmula (XXVII) en la que Het¹ está restringido a oxazol sustituido con R⁹ en la posición 4 denominado en la presente memoria descriptiva intermedio de fórmula (XXIV), puede ser preparado mediante una reacción de condensación de un intermedio de fórmula (XXV) con un intermedio de fórmula (XXVI) como se ilustra en el Esquema 18. El intermedio (XXVI) puede estar disponible en el comercio o puede ser preparado según procedimientos de reacción convencionales generalmente conocidos en la técnica. Esta reacción de

condensación se puede realizar normalmente en presencia de una base adecuada, por ejemplo K_2SO_3 o etóxido de sodio (NaOEt). La reacción se puede realizar en un disolvente prótico como, por ejemplo, MeOH o EtOH. Una agitación y/o temperaturas elevadas (por ejemplo, entre 70-110°C) puede mejorar la velocidad de la reacción. En el Esquema 18, todas las variables se definen como se mencionó con anterioridad.



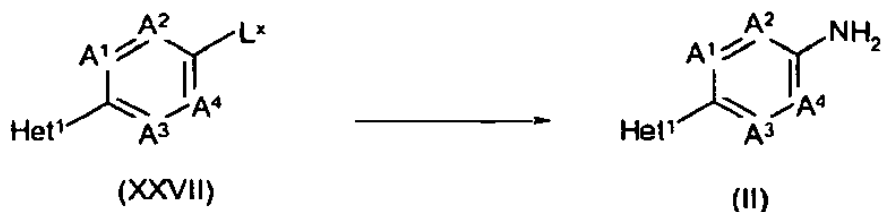
5

Esquema 18

Alternativamente, la reacción descrita en el Esquema 18 se puede realizar también con un derivado de benzaldehído del intermedio de fórmula (XXVI) en la que NO_2 es sustituido con Cl, Br o I.

Procedimiento experimental 19

- 10 Un intermedio de fórmula (II) puede ser preparado también según procedimientos de reacción bien conocidos, mediante la conversión del sustituyente L^x en un intermedio de fórmula (XXVII), en un grupo amino o una funcionalidad amino enmascarada o protegida, que puede ser posteriormente convertida en un grupo amino, según el Esquema 19. En el Esquema 19, L^x se define como Cl, Br o I y todas las otras variables se definen como se mencionó con anterioridad.

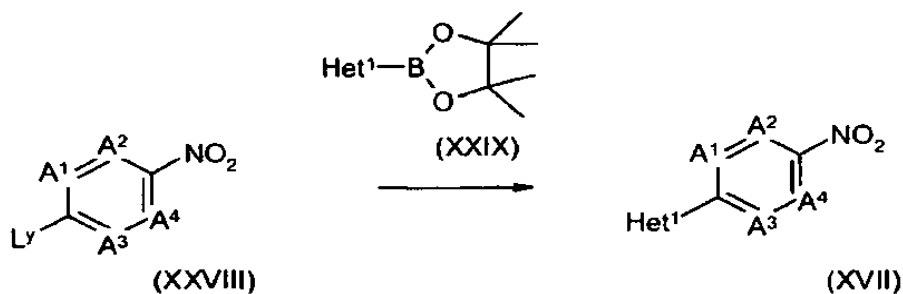


15

Esquema 19

Procedimiento experimental 20

- 20 Los compuestos de fórmula (XVII), pueden ser preparados también a través de una reacción de acoplamiento entre un intermedio de fórmula (XXVIII) y un intermedio de fórmula (XXIX) según el Esquema 20 en el que L^y se define como Cl, Br o I y en el que todas las otras variables son como se definieron con anterioridad.



Esquema 20

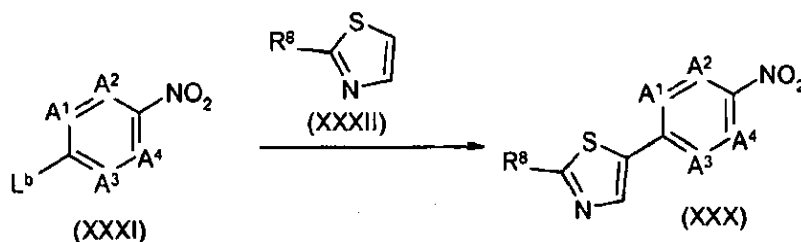
En el Esquema 20, un intermedio de fórmula (XXIX) puede estar disponible en el comercio o puede ser

preparado según procedimientos de reacción convencionales generalmente conocidos en la técnica. La reacción de acoplamiento se puede realizar normalmente en presencia de una base adecuada como, por ejemplo, Cs_2CO_3 , Na_2CO_3 o CsF . La reacción se puede realizar en un disolvente inerte para la reacción como, por ejemplo, tolueno, DNF o dioxano. La reacción se puede realizar normalmente en presencia de un catalizador como tetrakis(trifenilfosfina)paladio ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) o 1,1-bis(difenilfosfinoferrocenodichloro-paladio II) ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$). Una agitación, temperaturas elevadas (por ejemplo, entre 70-140°C) y/o presión pueden mejorar la velocidad de la reacción. Preferentemente, esta reacción se lleva a cabo bajo una atmósfera inerte, como una atmósfera de nitrógeno o Argón.

Alternativamente, el derivado de éster de picanol de ácido borónico de fórmula (XXIX) puede ser sustituido con el correspondiente derivado de ácido borónico.

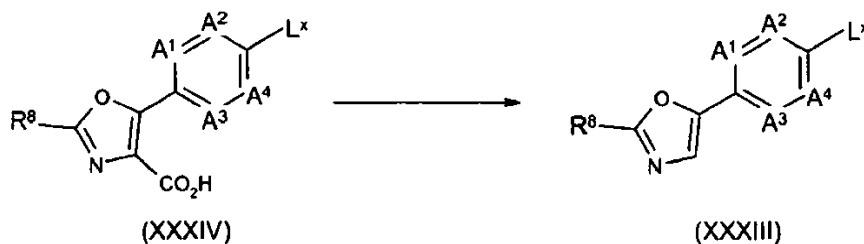
Procedimiento experimental 21

Un intermedio de fórmula (XVII), en el que Het^1 está restringido como se muestra en el Esquema 21, denominado en la presente memoria descriptiva intermedio de fórmula (XXX) puede ser preparado a través de una reacción de acoplamiento entre un intermedio de fórmula (XXI) y un intermedio de fórmula (XXXII) según el Esquema 21 en el que L^b se define como I o Br, y en el que todas las otras variables se definen como anteriormente. En el Esquema 21, los intermedios de fórmula (XXXI) y (XXXII) pueden estar disponibles en el comercio o se pueden preparar según procedimientos de reacción convencionales generalmente conocidos en la técnica. La reacción de acoplamiento se puede realizar en presencia de una base adecuada como, por ejemplo, Cs_2O_3 o Ag_2CO_3 . La reacción se puede realizar en un disolvente inerte para la reacción como, por ejemplo H_2O , CH_3CN o DMF. La reacción se realiza normalmente en presencia de un sistema catalizador que comprende un catalizador adecuado como acetato de paladio (II) ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$) o 1,1-bis(difenilfosfinoferrocenodichloro-paladio II) ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$), y un ligando como trifenilfosfina. Una agitación y temperaturas elevadas (por ejemplo, entre 60 y 140°C) pueden mejorar la velocidad de la reacción.



Procedimiento experimental 22

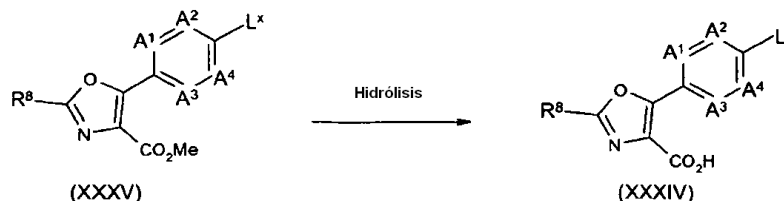
Un intermedio de fórmula (XXVII), en el que Het^1 está restringido como se muestra en el Esquema 22, denominado en la presente memoria descriptiva intermedio de fórmula (XXXIII), puede ser preparado a través de una reacción de descarboxilación de un compuesto de fórmula (XXXIV) como se expone en el Esquema 22, en el que L^x se define como Br, I o Cl y en el que todas las otras variables se definen como anteriormente. La reacción se puede realizar en un disolvente como quinolina o DMF en presencia de óxido de cobre (II) (CuO) o en una mezcla de DMF/EtOH o isopropanol, ambos en ausencia de CuO . La reacción se puede realizar bajo condiciones asistidas con microondas. La reacción requiere normalmente temperaturas elevadas (hasta 150°C).



Procedimiento experimental 23

Un intermedio de fórmula (XXXIV) puede ser preparado a través de hidrólisis de la función éster carboxílico de un compuesto de fórmula (XXXV) como se expone en el Esquema 23 en el que L^x se define como Br, I o Cl y en el que todas las otras variables se definen como anteriormente. Esta reacción se puede realizar en condiciones ácidas o en condiciones básicas. Se realizará preferentemente en condiciones básicas en presencia de una base como NaOH o LiOH en una mezcla de dioxano y agua a temperatura ambiente.

5



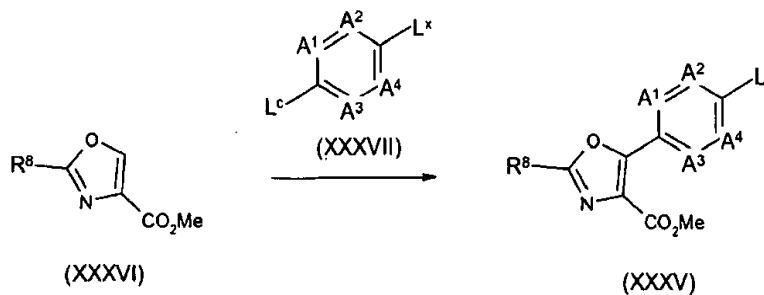
Esquema 23

Procedimiento experimental 24

Un intermedio de fórmula (XXXV) puede ser preparado a través de una reacción de acoplamiento entre un intermedio de fórmula (XXXVI) y un intermedio de fórmula (XXXVII) como se expone en el Esquema 24 en el que L^x se define como Br, I o Cl, en que L^c se define como Br o I y en el que todas las otras variables se definen como anteriormente. Los intermedios de fórmula (XXXVI) y (XXXVII) pueden estar disponibles en el comercio o puede ser preparados según procedimientos de reacción convencionales generalmente conocidos en la técnica. La reacción de acoplamiento se realiza en presencia de una base adecuada como, por ejemplo, Cs_2CO_3 o Ag_2CO_3 . La reacción se puede realizar en un disolvente inerte para la reacción como, por ejemplo, CH_3Cn , tolueno o DMF. La reacción se realiza normalmente en presencia de un sistema catalizador que comprende un catalizador adecuado como acetato de paladio (II) ($Pd(OAc)_2$) o [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio (II) ($Pd(dppf)Cl_2$), y un ligando como, por ejemplo, trifenilfosfina o tri-*o*-tolilfosfina. Una agitación y temperaturas elevadas (por ejemplo, entre 60 y 140°C) pueden mejorar la velocidad de la reacción.

10

15



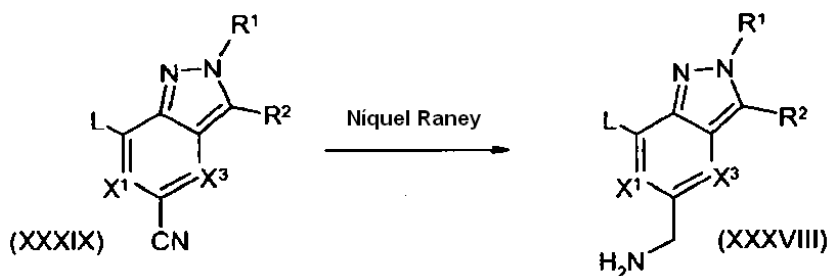
20

Esquema 24

Procedimiento experimental 25

Un intermedio de fórmula (III) en la que X^2 está restringido a CR^5 siendo R^5 $-CH_2NH_2$, denominado en la presente memoria descriptiva intermedio de fórmula (XXXVIII), puede ser preparado mediante la reducción de un intermedio de fórmula (XXXIV) según procedimientos de reacción convencionales generalmente conocidos en la técnica. Esta reducción puede ser realizada en presencia de un agente reductor adecuado como, por ejemplo, Niquel Raney. La reacción se puede realizar en un disolvente prótico como, por ejemplo, MeOH en presencia de amoníaco.

25

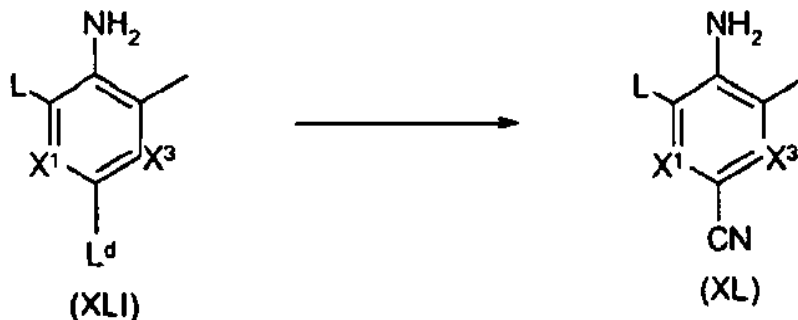


Esquema 25

El grupo amino primario puede ser adicionalmente alquilado y/o acilado para proporcionar otros intermedios de fórmula (III) en la que X^2 está restringido a CR^5 , siendo R^5 $-CH_2NR^3R^4$.

5 Procedimiento experimental 26

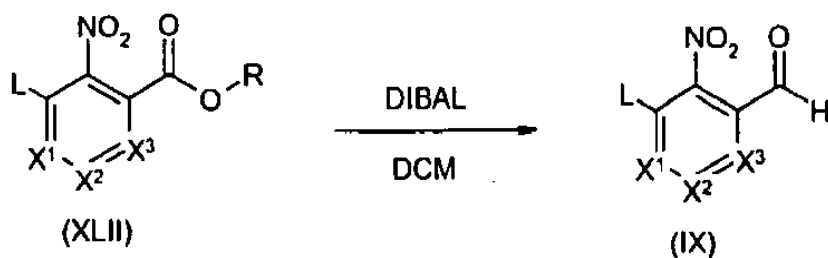
Un intermedio de fórmula (XV) en la que X^2 está restringido a CR^5 , siendo R^5 $-CN$, denominado en la presente memoria descriptiva intermedio de fórmula (XL), puede ser preparado mediante una cianación mediada por metales de un intermedio de fórmula (XV) en la que X^2 está restringido a CR^5 , siendo R^5 L^d (en que L^d es I o Br), denominado en la presente memoria descriptiva intermedio de fórmula (XLI), como se ilustra en el Esquema 26. Un intermedio de fórmula (XLI) puede estar disponible en el comercio o puede ser preparado según procedimientos de reacción convencionales generalmente conocidos en la técnica. Esta reacción de cianación se puede realizar normalmente en presencia de un reactivo adecuado, por ejemplo, cianuro de zinc ($Zn(CN)_2$). La reacción se puede realizar normalmente en presencia de un catalizador como tetrakis(trifenilfosfina)paladio ($Pd(PPh_3)_4$) en un disolvente como, por ejemplo, DMF. Una agitación y/o temperaturas elevadas (por ejemplo, entre 50-100°C) pueden mejorar la velocidad de la reacción.



Esquema 26

Procedimiento experimental 27

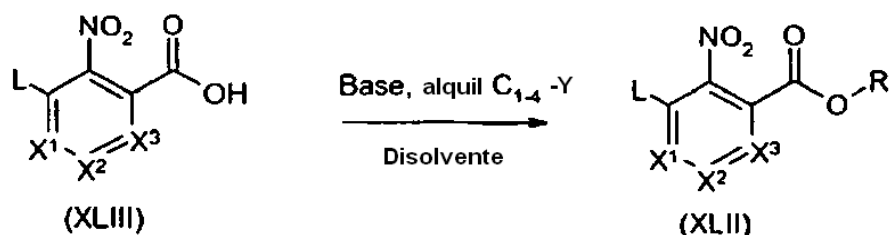
Alternativamente, un intermedio de fórmula (IX) puede ser preparado también, según el Esquema 27, mediante la reducción de un intermedio de fórmula (XLII) en la que R se define como alquilo C_{1-4} , que puede estar disponible en el comercio o puede ser preparado según procedimientos de reacción convencionales generalmente conocidos en la técnica. Esta reacción se puede realizar en presencia de un agente reductor adecuado como, por ejemplo hidruro de diisobutil-aluminio (DIBAL). La reacción se puede realizar en un disolvente como, por ejemplo, DCM a bajas temperaturas (por ejemplo, $-78^\circ C$).



Esquema 27

Procedimiento experimental 28

- 5 Un intermedio de fórmula (XLII) en la que R se define como alquilo C₁₋₄, puede ser preparado mediante una reacción de alquilación de un intermedio de fórmula (XLIII) según procedimientos de reacción convencionales generalmente conocidos en la técnica. Como se expone en el Esquema 28, la reacción de alquilación se realiza en presencia de una base adecuada como, por ejemplo, CsCO₃ o K₂CO₃ y un reactivo de alquilación como, por ejemplo, alquil C₁₋₄-Y en que Y se define como Cl, Br o Y. Todas las otras variables son como se definieron anteriormente. La reacción se puede realizar en un disolvente aprótico como, por ejemplo, DMF.

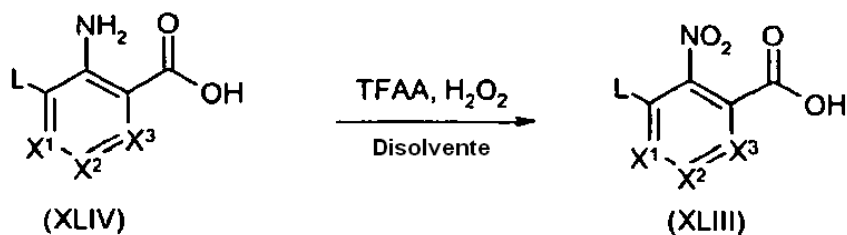


10

Esquema 28

Procedimiento experimental 29

- 15 Un intermedio de fórmula (XLIII) puede ser preparado mediante la oxidación de un intermedio de fórmula (XLIV) que puede estar disponible en el comercio, según procedimientos de reacción convencionales generalmente conocidos en la técnica. La oxidación se realiza en presencia de un sistema oxidante adecuado como, por ejemplo, peróxido de hidrógeno (H₂O₂) en anhídrido trifluoroacético (TFAA) en un disolvente como, por ejemplo, DCM o CH₃CN.



Esquema 29

Procedimiento experimental 30

- 20 Un intermedio de fórmula (XIII), en la que

-X¹ está restringido a CH;

- X² está restringido a CR^{5a}, siendo R^{5a} alquiloxi C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en

alquiloxi C₁₋₄, flúor, cloro y NR³R⁴;

- X³ está restringido a N;

- L se define como Br, I o Cl,

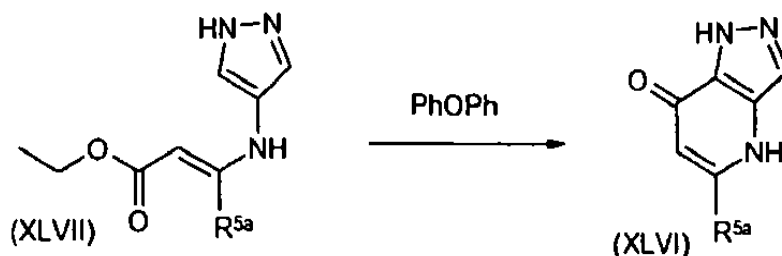
5 Denominado en la presente memoria descriptiva un intermedio de fórmula (LV) como se muestra en el Esquema 30, puede ser preparado mediante la halogenación de un intermedio de fórmula (XLVI) según procedimientos de reacción convencionales generalmente conocidos en la técnica. Esta reacción se puede realizar normalmente en presencia de un reactivo de halogenación como, por ejemplo, oxiclورو de fósforo en un disolvente, por ejemplo, CH₃CN. Una agitación y/o temperaturas elevadas (por ejemplo, entre 50-100°C) pueden mejorar la velocidad de la reacción.



Esquema 30

Procedimiento experimental 31

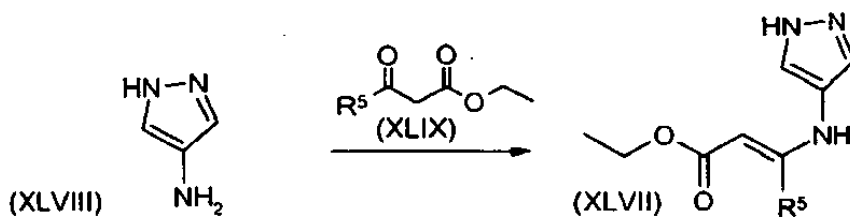
15 Un intermedio de fórmula (XLVI) en la que R^{5a} se define como en el Esquema 30, puede ser preparado mediante la ciclación de un intermedio de fórmula (XLVII) según procedimientos de reacción convencionales generalmente conocidos en la técnica. Esta reacción se puede realizar normalmente a una temperatura elevada (por encima de 220°C) en Dowtherm A (mezcla de bifenil-difenil-éter).



Esquema 31

Procedimiento experimental 32

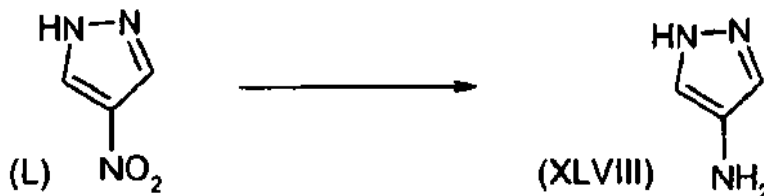
20 Un intermedio de fórmula (XLVII) puede ser preparado mediante la condensación de un intermedio de fórmula (XLVIII) con un β-cetoéster de fórmula (XLIX) en la que R^{5a} se define como en el Esquema 30, según procedimientos de reacción convencionales generalmente conocidos en la técnica. Esta reacción se puede realizar normalmente en presencia de una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico en un disolvente como, por ejemplo, benceno o tolueno.



Esquema 32

Procedimiento experimental 33

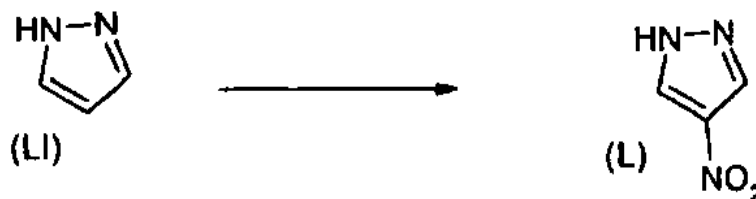
Un intermedio de fórmula (XLVIII) puede ser preparado mediante métodos convencionales como, por ejemplo, una hidrogenación reductora de intermedio (L).



Esquema 33

Procedimiento experimental 34

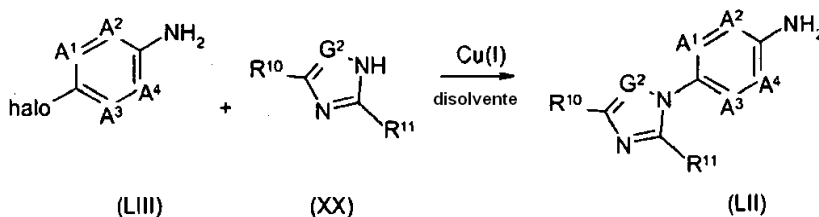
Un intermedio de fórmula (L) puede ser preparado mediante métodos convencionales como, por ejemplo, la nitración de intermedio de fórmula (LI) en una mezcla de ácidos sulfúrico y nítrico.



Esquema 34

Procedimiento experimental 35

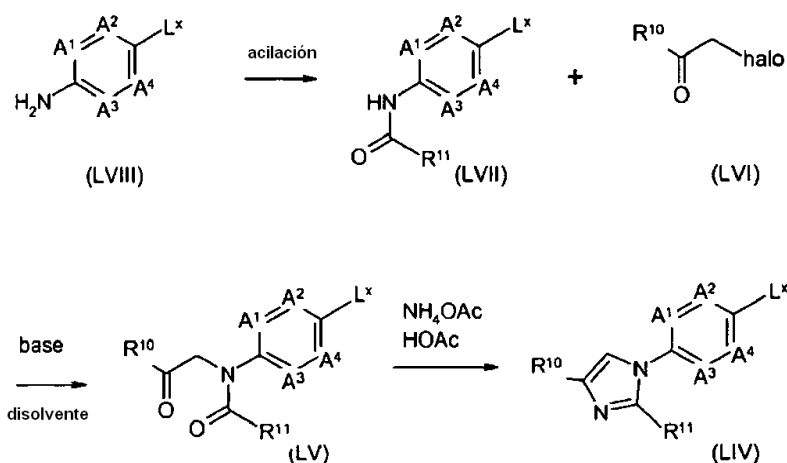
15 Un intermedio de fórmula (II) en la que Het¹ está restringido a (a-2) como se muestra en el Esquema 35, denominado en la presente memoria descriptiva un intermedio de fórmula (LII), puede ser preparado también mediante una reacción catalizada con cobre de un intermedio de fórmula (LIII) con un imidazol o triazol sustituido (o
20 sin sustituir) de fórmula (XX) según el Esquema 35, en el que halo se define como Br o I y en la que todas las otras variables se definen como se mencionó anteriormente. La reacción se puede realizar bajo una atmósfera protectora como, por ejemplo, N₂. Una agitación, temperaturas elevadas (por ejemplo, entre 70-200°C) y/o presión pueden mejorar la velocidad de la reacción. La reacción se puede realizar normalmente en un disolvente orgánico como, por ejemplo, DMSO o DNF. Opcionalmente, la reacción se puede realizar en presencia de una base como, por ejemplo, K₂CO₃, Cs₂CO₃ o Et₃N y/o un ligando como N,N'-dimetiletlenodiamina o 1,10-fenantrolina. Como un catalizador de
25 cobre, se pueden usar sales de cobre como, por ejemplo, Cu₂O, CuI o CuBr en cantidades catalíticas o estequiométricas. El grupo amino en el intermedio de fórmula (LII) puede ser protegido antes de la reacción y puede ser desprotegido después de la reacción mediante el uso de un grupo protector de amino adecuado de acuerdo con la práctica estándar, por ejemplo, véase T. W. Greene and P. G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1999.



Esquema 35

Procedimiento experimental 36

Un intermedio de fórmula (XXVII), en la que Het¹ está restringido a (a-2) y en la que G² es específicamente CH, como se muestra en el Esquema 36, denominado en la presente memoria descriptiva un intermedio de fórmula (LV), puede ser preparado a través de la acilación de intermedio (LVIII) para producir intermedio (LVII). Esta reacción de acilación se puede realizar en presencia de un disolvente inerte para la reacción, como THF y, opcionalmente, una base estable como Et₃N, o en condiciones ácidas, como una mezcla de anhídrido acético y ácido fórmico, según el Esquema 36. Posteriormente, un intermedio de fórmula (LV) puede ser preparado a través de la alquilación de un intermedio de fórmula (LVII) con un intermedio de fórmula (LVI). Esta reacción se puede realizar en presencia de un disolvente inerte para la reacción como, por ejemplo, DMF y una base adecuada como, por ejemplo Cs₂O₃ o K₂CO₃ y Opcionalmente en presencia de una cantidad catalítica de una sal de yodo como, por ejemplo KI o NaI. Posteriormente, Una reacción de condensación de intermedio (LV) con una fuente de amoníaco como, por ejemplo, acetato de amonio (NH₄OAc) produce un compuesto de fórmula (LIV). En el Esquema 36, halo se define como Cl o Br y todas las otras variables se definen como se mencionó con anterioridad.



15 Esquema 36

Para la construcción del anillo de imidazol en un intermedio de fórmula (LIV), el orden de introducción de R¹⁰ y R¹¹ puede ser invertido. Este tipo de reacción se describe en el documento US 2006/0004013 para 1-(4-bromo-2-metoxifenil)-4-metil-1H-imidazol.

20 Cuando sea necesario o se desee, se puede realizar una cualquiera o más de las siguientes etapas adicionales en cualquier orden:

Los compuestos de fórmula (I), cualquier subgrupo de los mismos, sales de adición, solvatos y formas isómeras estereoquímicas de los mismos pueden ser convertidos en intermedios adicionales y compuestos según la invención usando procedimientos conocidos en la técnica.

25 Se apreciará por los expertos en la técnica que en los procedimientos anteriormente descritos, los grupos funcionales de los compuestos intermedios puede ser necesario que sean bloqueados mediante grupos protectores. En el caso de que los grupos funcionales de los compuestos intermedios fueran bloqueados mediante grupos protectores, estos pueden ser desprotegidos después de una etapa de reacción.

Farmacología

30 Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención modulan la actividad de γ -secretasa. Los compuestos según la invención y sus composiciones farmacéuticamente aceptables, por lo tanto, pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de AD, TBI, MCI, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía amiloide cerebral, demencia por infarto múltiple, síndrome de Down, demencia asociada con enfermedad de Parkinson y demencia asociada con β -amiloide, preferentemente AD.

35 Como se usa en la presente memoria descriptiva, la expresión "modulación de actividad de γ -secretasa" se refiere a un efecto sobre el tratamiento de APP mediante el complejo de γ -secretasa. Preferentemente, se refiere a

5 un efecto en el que la velocidad global de tratamiento de APP permanece esencialmente como sin la aplicación de dichos compuestos, pero en que las cantidades relativas de productos tratados son cambiadas, más preferentemente en una forma tal que la cantidad de péptido A β 42 producido se reduce. Por ejemplo, puede ser producida una especie A β diferente (por ejemplo, A β -38 u otra especie de péptido A β de una secuencia de aminoácidos más corta en lugar de Abeta-42) o las cantidades relativas de productos son diferentes (por ejemplo, la relación de Abeta-40 a Abeta-42 está cambiada, preferentemente aumentada).

10 Se ha mostrado previamente que el complejo de γ -secretasa está implicado también en el tratamiento de la proteína Notch. La Notch es una proteína señalizadora que desempeña una función crucial en los tratamientos de desarrollo (por ejemplo, estudiados en Schweisguth F (2004) Curr. Biol. 14, R129). Con respecto al uso de moduladores de γ -secretasa en terapia, parece particularmente ventajoso no interferir con la actividad de tratamiento Notch de la actividad de γ -secretasa con el fin de evitar efectos secundarios no deseados putativos. Aunque los inhibidores de γ -secretasa muestran efectos secundarios debido a la inhibición simultánea del tratamiento Notch, los moduladores de γ -secretasa pueden tener la ventaja de disminuir selectivamente la producción de formas altamente agregables y neurotóxicas de A β , por ejemplo, A β 42, sin disminuir la producción de formas más pequeñas y menos agregables de A β , es decir A β 38 y sin la inhibición simultánea de tratamiento Notch. Por tanto, los compuestos se prefiere que no muestren un efecto sobre la actividad de tratamiento Notch del complejo de γ -secretasa.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "tratamiento" está previsto que se refiera a todos los tratamientos en los que puede haber una ralentización, interrupción, parada o detención del progreso de una enfermedad, pero no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas.

20 La invención se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), sus formas estereoisómeras y las sales por adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables y sus solvatos, para ser usado como un medicamento.

La invención se refiere también a un compuesto según la fórmula general (I), sus formas estereoisómeras y las sales por adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables y sus solvatos, para ser usado en la modulación de la actividad de γ -secretasa.

25 La invención se refiere también a un compuesto según la fórmula general (I), sus formas estereoisómeras y las sales por adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables y sus solvatos, para ser usado en el tratamiento o la prevención de enfermedades o estados seleccionados entre AD, TBI, MCI, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía amiloide cerebral, demencia por infarto múltiple o síndrome de Down.

En una realización, dicha enfermedad o estado es preferentemente la enfermedad de Alzheimer.

30 La invención se refiere también a un compuesto según la fórmula general (I), sus formas estereoisómeras y las sales por adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables y sus solvatos, para ser usado en el tratamiento de dichas enfermedades.

35 La invención se refiere también a un compuesto según la fórmula general (I), sus formas estereoisómeras y las sales por adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables y sus solvatos, para el tratamiento de dichas enfermedades.

La invención se refiere también a un compuesto según la fórmula general (I), sus formas estereoisómeras y las sales por adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables y sus solvatos, para ser usado en la prevención, en particular el tratamiento de enfermedades o estados mediados por γ -secretasa.

40 La invención se refiere también al uso de un compuesto según la fórmula general (I), sus formas estereoisómeras y las sales por adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables y sus solvatos, para la fabricación de un medicamento.

La invención se refiere también al uso de un compuesto según la fórmula general (I), sus formas estereoisómeras y las sales por adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables y sus solvatos, para la fabricación de un medicamento para la modulación de γ -secretasa.

45 La invención se refiere también al uso de un compuesto según la fórmula general (I), sus formas estereoisómeras y las sales por adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables y sus solvatos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de uno cualquiera de los estados de enfermedad anteriormente mencionados.

La invención se refiere también al uso de un compuesto según la fórmula general (I), sus formas estereoisómeras y las sales por adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables y sus solvatos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de uno cualquiera de los estados de enfermedad mencionados con anterioridad.

5 En la invención, se proporciona preferencia particular a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, con un valor de IC_{50} para la inhibición de la producción de péptido A β 42 de menos de 100 nM, preferentemente menos de 1.000 nM, preferentemente menos de 100 nM, más preferentemente menos de 50 nM, incluso más preferentemente menos de 20 nM según se determina mediante un ensayo adecuado, como el ensayo usado en los ejemplos posteriores.

10 Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados a mamíferos, preferentemente seres humanos, para el tratamiento o la prevención de una cualquiera de las enfermedades anteriormente mencionadas.

Considerando la utilidad de los compuestos de fórmula (I) se proporciona un método para tratar animales de sangre caliente, incluidos seres humanos, que padecen, o un método para prevenir en animales de sangre caliente, incluidos seres humanos, que padecen de una cualquiera de las enfermedades anteriormente mencionadas.

15 Dichos métodos comprenden la administración, es decir, administración sistémica o tópica, preferentemente administración oral, de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), una forma estereoisómera del mismo y una sal por adición farmacéuticamente aceptable o un solvato de la misma, a animales de sangre caliente incluidos seres humanos.

La presente invención se refiere también al uso de un compuesto de fórmula (I) para la modulación de la actividad de γ -secretasa que da lugar a una disminución en la cantidad relativa de péptidos A β 42 producidos.

20 Una ventaja de los compuestos o una parte de los compuestos de la presente invención puede ser su penetración mejorada en el CNS.

25 Los expertos en el tratamiento de estas enfermedades podrían determinar la cantidad diaria terapéuticamente eficaz a partir de resultados de ensayos presentados con posterioridad. Una cantidad diaria terapéutica eficaz sería de aproximadamente 0,005 mg/kg a 50 mg/kg, en particular 0,01 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal, más en particular de 0,01 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal, preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 15 mg/kg, más preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, incluso más preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg, lo más preferentemente de aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal. La cantidad de un compuesto según la presente invención, también denominada en la presente memoria descriptiva como el ingrediente activo, que se requiere para conseguir un efecto terapéutico variará naturalmente sobre la base de un caso a otro, por ejemplo, con el compuesto particular, la vía de administración, la edad y el estado del receptor y el trastorno o enfermedad particular que esté siendo tratado.

35 Un método de tratamiento puede incluir también administrar el ingrediente activo en un régimen o entre una y cuatro tomas por día. En estos métodos de tratamiento, los compuestos según la presente invención son formulados preferentemente antes de la administración. Como se describe con posterioridad en la presente memoria descriptiva, las formulaciones farmacéuticas adecuadas son preparadas mediante procedimientos conocidos usando ingredientes bien conocidos y fácilmente disponibles.

40 Los compuestos de la presente invención, que pueden ser adecuados para tratar o prevenir la enfermedad de Alzheimer o sus síntomas, pueden ser administrados solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Una terapia de combinación incluye la administración de una formulación de dosificación farmacéutica única que contiene un compuesto de fórmula (I) y uno o más agentes terapéuticos adicionales, así como la administración del compuesto de fórmula (I) y cada uno de los agentes terapéuticos adicionales en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) y un agente terapéutico pueden ser administrados al paciente junto con una composición de dosificación oral única como un comprimido o capsula o cada agente puede ser administración en formulaciones de dosificaciones orales separadas.

Aunque es posible que el ingrediente activo sea administrado solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica.

50 Consecuentemente, la presente invención proporciona adicionalmente una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la fórmula (I).

El vehículo o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de que sea compatible con los otros ingredientes de la composición y no sea perjudicial para sus receptores.

5 Para mayor facilidad de administración, los compuestos presentes pueden ser formulados en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Los compuestos según la invención, en particular los compuestos según la fórmula (I), una sal por adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptable de los mismos, una forma isómera estereoquímica de los mismos o cualquier subgrupo o combinación de los mismos pueden ser formulados en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Como composiciones apropiadas pueden ser citadas todas las composiciones habitualmente empleadas para fármacos de administración sistémica.

10 Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal por adición como el ingrediente activo es combinada en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo que puede adoptar una diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en formas de dosificación unitaria adecuada, en particular, para una administración por vía oral, rectal, percutánea, mediante inyección parenteral o mediante imidación. Por ejemplo, en la preparación de composiciones en forma de dosificación oral, puede ser empleado cualquiera de los medios farmacéuticos habituales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas como suspensiones, jarabes, elixires, suspensiones y soluciones o portadores sólidos como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso obviamente son empleados portadores farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo comprenderá habitualmente agua esterilizada, al menos en gran parte, aunque pueden ser incluidos otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Pueden ser preparadas soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. Pueden ser formuladas soluciones inyectables que contienen compuestos de fórmula (I) en un aceite para una acción prolongada. Los aceites apropiados para este fin son, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de soja, ésteres sintéticos de glicerol de ácidos grasos de cadena larga y mezclas de estos y otros aceites. Se pueden preparar también suspensiones inyectables en cuyo caso pueden ser empleados vehículos líquidos apropiados, agentes suspensores y similares. También están incluidas las preparaciones en fórmula sólida que están destinadas a ser convertidas, poco antes de ser usadas en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para una administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente mejorador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinados con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, aditivos que no introduzcan un efecto perjudicial significativo para la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser de ayuda para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden ser administradas de diversas formas, por ejemplo, en forma de un parche transdermal, como apósito o como un ungüento. Las sales por adición de ácidos o bases de los compuestos de fórmula (I), debido a su solubilidad en agua aumentada sobre la correspondiente forma de base o ácido, son más adecuadas en la preparación de composiciones acuosas.

40 Es especialmente ventajosa formular las composiciones farmacéuticas anteriormente mencionadas en una forma de dosificación unitaria para una facilidad de administración y de uniformidad de la dosificación. La forma de dosificación unitaria como se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de estas formas de dosificación unitaria son comprimidos (que incluyen comprimidos con incisiones o revestidos), cápsulas, píldoras, bolsitas de polvos, láminas, supositorios, soluciones o suspensiones inyectables y similares y múltiples segregados de los mismos.

Como los compuestos según la invención son compuestos potentes administrables por vía oral, las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos para una administración por vía oral son especialmente ventajosas.

50 Con el fin de mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de fórmula (I) en composiciones farmacéuticas, puede ser ventajoso emplear α -, β - o γ -ciclodextrinas o sus derivados, en particular ciclodextrinas sustituidas con hidroxialquilo, por ejemplo, 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina o sulfobutil- β -ciclodextrina. También, los co-disolventes como alcoholes pueden mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos según la invención en composiciones farmacéuticas.

55 Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferentemente

de 0,05 a 99% en peso, más preferentemente de 0,1 a 70% en peso, incluso más preferentemente de 0,1 a 50% en peso del compuesto de fórmula (I) y de 1 a 99,95% en peso, más preferentemente de 30 a 99,9% en peso, incluso más preferentemente de 50 a 99,9% en peso de un vehículo farmacéuticamente aceptable, estando basados todos los porcentajes en el peso total de la composición.

5 Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

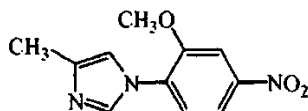
Ejemplos

En lo que sigue, el término "DCM" significa diclorometano; "MeOH" significa metanol, "HPLC" significa cromatografía líquida de alto rendimiento, "sat." Significa saturado; "ac." significa acuoso; "t.a." significa temperatura ambiente; "AcOH" significa ácido acético; "RP" significa fase invertida; "min" significa minuto(s); "h" significa hora(s); "i.d" significa diámetro interno; "EtOAc" significa acetato de etilo; "NaOAc" significa acetato de sodio; "KOtBu" significa terc-butóxido de potasio; "Et₃N" significa trietilamina; "EtOH" significa etanol; "eq" significa equivalente; "m.r." significa mezcla(s) de reacción; "DIPE" significa diisopropil-éter; "THF" significa tetrahidrofurano; "DME" significa dimetoxietano; "DMSO" significa dimetil-sulfóxido; "BINAP" significa [1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[difenilfosfina](racémica); "NH₄OAc₂" significa acetato de amonio; "DMF" significa N,N-dimetil-formamida; "X-Phos" significa dicitclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-il]fosfina y "Pd₂(dba)₃" significa tris[μ-[(1,2-η:4,5-η)-(1E,4E)-1,5-difenil-1,4-pentadien-3-ona]]dipaladio.

A. Preparación de los intermedios.

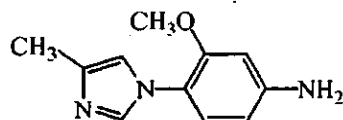
Ejemplo A1

a) Preparación de intermedio 1



Una mezcla de 1-cloro-2-metoxi-4-nitrobenceno (50 g, 0,26 moles), 4-metil-1H-imidazol (43,77 g, 0,53 mmol) y K₂CO₃ (36,84g, 0,26 moles) en DMSO (500 ml) se hizo reaccionar en un autoclave bajo atmósfera de N₂ durante 6 h a 150°C. Esta reacción se repitió dos veces con 50 g de 1-cloro-2-metoxi-4-nitrobenceno cada una (150 g en total). Las tres m.r. se combinaron y se vertieron en agua-hielo (6 l). El sólido se separó por filtración y se lavó con H₂O. El sólido se disolvió en DCN y esta solución se lavó con H₂O. La capa orgánica separada se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó sobre gel de sílice en un filtro de vidrio (eluyente: DCM/MetOH de 100/0 a 97/3). Las fracciones de productos se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se puso en suspensión en DIPE, se separó por filtración y se secó en la estufa. Rendimiento: 48,54 g de intermedio 1 (26,0%).

b) Preparación de intermedio 2a e intermedio 2

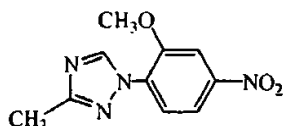


intermedio 2a: base libre
intermedio 2: sal de CHI (.HCl)

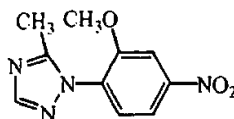
Se disolvió intermedio 1 (13,2 g, 56,6 mmol) en MeOH (250 ml). Se añadió Pd/C (0,5 g) a la solución y la suspensión resultante se agitó durante una noche a 50°C bajo H₂ (presión atmosférica). Después de una absorción de H₂ (1 eq), el catalizador se separó por filtración. La capa orgánica se evaporó, produciendo intermedio 2a (base libre). El intermedio 2a se disolvió en una solución de HCl/EtOH y se agitó durante 30 minutos. El disolvente se separó a vacío. El residuo se cristalizó en ETOH con una pequeña cantidad de éter de petróleo para producir el producto deseado. Rendimiento: 4,7 g de intermedio 2 (41,0%; HCl).

Ejemplo A2

a) Preparación de intermedio 3 e intermedio 4



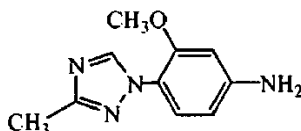
intermedio 3



intermedio 4

- 5 Una mezcla de 1-fluoro-2-metoxi-4-nitrobenceno (821 mg, 4,8 mmol), 5-metil-1H-1,2,4-triazol (800 mg, 9,63 mmol) K_2CO_3 (4,8 mmol) y DMSO (8 ml) se agitó a 120°C durante 1 h. Después de enfriar, la m.r. se vertió en hielo-agua. El sólido se separó por filtración, se lavó con H_2O y se secó (a vacío; 50°C). Rendimiento: 0,554 g de intermedio 3 (49%). La capa ac. Se saturó con NaCl, se extrajo con DCM y la capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM). La fracción deseada se recogió y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,147 g de intermedio 4 (13%).

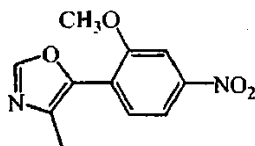
b) Preparación de intermedio 5



- 15 Se añadió MeOH (50 ml) a 10% de Pd/C (150 mg) bajo atmósfera de N_2 . Posteriormente, se añadió solución de tiofeno al 0,4% en DIPE (1 ml) e intermedio 3 (550 mg, 2,348 mmol). La m.r. se agitó a 25°C bajo atmósfera de H_2 hasta que se absorbieron 3 eq de H_2 . El catalizador se separó por filtración sobre tierra de diatomeas. El filtrado se evaporó y el residuo se puso en suspensión en DIPE, se separó por filtración y se secó a vacío. Rendimiento: 0,350 g de intermedio 5 (73,0%).

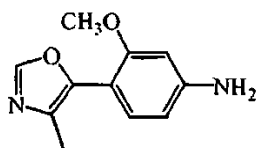
Ejemplo A3

a) Preparación de intermedio 6



- 20 Se añadieron K_2CO_3 (9,6 g, 69,5 mmol) y 1-metil-1-tosilmetilisocianuro (8 g, 38,2 mmol) a una solución de 2-formil-5-nitroanizol (6,29 g, 34,7 mmol) en MeOH (150 ml) y la m.r se llevó a reflujo durante 4 h. La m.r se concentró bajo presión reducida, el residuo se disolvió en DCM y la fase orgánica se lavó con H_2O , se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice (eluyente: n-heptano EtOAc de 100/0 a 50/50). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 6,24 g de intermedio 6 (77%).

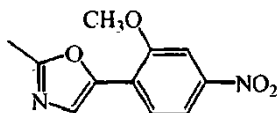
b) Preparación de intermedio 7



Se añadió MeOH (150 ml) a 10% de Pd/C (1 g) bajo una atmósfera de N₂. Posteriormente, se añadieron una solución de tiofeno al 0,4% en DIPE (1 ml) e intermedio 6 (6,24 g, 26,6 mmol). La m.r. se agitó a 25°C bajo una atmósfera de H₂ hasta que se absorbieron 3 eq de H₂. El catalizador se separó por filtración sobre tierra de diatomeas y el filtrado se evaporó. Rendimiento: 5,4 g de intermedio 7 (99%).

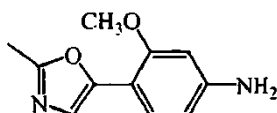
5 Ejemplo A4

a) Preparación de intermedio 8



Se agitaron diacetato de yodobenceno (2,47 g, 7,68 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (1,35 ml, 15,3 mmol) en CH₃CN (40 ml) a t.a. durante 1 h bajo N₂. Posteriormente, la mezcla se calentó a temperatura de reflujo. Se añadió 2'-metoxi-4'-nitro-acetofenona (1,0 g, 5,12 mmol) de una vez a la solución y la m.r. se llevó a reflujo durante 2 h, seguidamente se enfrió a t.a. y el disolvente se evaporó. El residuo se dividió en partes entre hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado (200 ml) y EtOAc (200 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido marrón. El producto se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH de 100/0 a 99/1). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó (presión reducida). Rendimiento: 0,42 g de intermedio 8 (35%).

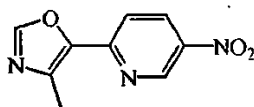
b) Preparación de intermedio 9



Se añadió MeOH (50 ml) a 10% de Pd/C (0,250 g) bajo atmósfera de N₂. Posteriormente, se añadieron una solución de tiofeno al 0,4% en DIPE (2 ml) e intermedio 8 (0,946 g, 4,04 mmol). La m.r. se agitó a 25°C bajo H₂ hasta que se absorbieron 3 eq de H₂. El catalizador se separó por filtración sobre tierra de diatomeas y el filtrado se evaporó. El producto se trituró en DIPE, se separó por filtración y se secó bajo vacío. Rendimiento: 0,66 g de intermedio 9 (80%).

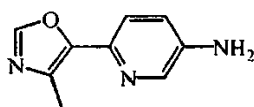
Ejemplo A5

a) Preparación de intermedio 10



Se añadieron en primer lugar K₂CO₃ (36 g, 262 mmol) y seguidamente 1-metil-1-tosilmetilisocianuro (35 g, 167 mmol) a una solución de 5-nitropiridina-2-carboxaldehído (20 g, 131 mmol) en MeOH (500 ml) y la m.r. se llevó a reflujo durante 4 h. La m.r. se concentró bajo presión reducida, el residuo se disolvió en DCM y la fase orgánica se lavó con H₂O, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/EtOAc 4/1). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 15 g de intermedio 10 (56%).

b) Preparación de intermedio 11

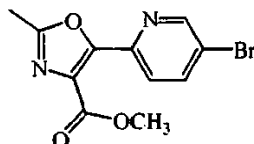


Una solución de intermedio 10 (10 g, 48,7 mmol) en THF (300 ml) se añadió a una solución de NH₄Cl (2,6 g, 48,7 mmol) en H₂O (100 ml). Se añadió hierro (16,3 g, 292 mmol) y la m.r. se llevó a reflujo durante 4 h. El

5 precipitado se separó por filtración y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y la capa orgánica se lavó con H₂O, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en una solución de HCl 2 N y la fase ac se lavó con DCM, se hizo básica mediante la adición de una solución de NaOH 2 N y el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se evaporó a vacío para producir 6 g de intermedio 11 (71%).

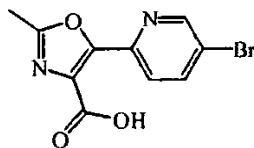
Ejemplo A6

a) Preparación de intermedio 12



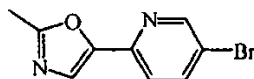
10 Una solución de 2-yodo-5-bromopiridina (13,7 g, 48,2 mmol), éster metílico de ácido 2-metil-4-oxazol-carboxílico (3,4 g, 24,1 mmol), acetato de paladio (II) (0,54 g, 2,41 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (1,47 g, 4,81 mmol) y Cs₂CO₃ (15,7 g, 48,2 mmol) en tolueno (75 ml) se barrió con N₂, se selló y se agitó durante una noche a 110°C. El catalizador se filtró sobre tierra de diatomeas y el filtrado se evaporó. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/ MeOH (NH₃) desde 100/0 a 98/2). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 5,64 g de intermedio 12 (64%).

15 b) Preparación de intermedio 13



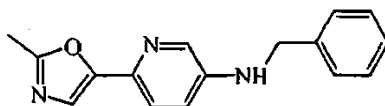
20 Se disolvieron intermedio 12 (5,64 g, 15,4 mmol) y LiOH (0,91 g, 38 mmol) en una mezcla de dioxano (40 ml) y H₂O (10 ml). La m.r. se agitó a t.a. durante 5 h y seguidamente se trató con una solución de HCl 1 M hasta pH 2. El precipitado se separó por filtración y se secó bajo vacío. El filtrado se extrajo con CHCl₃ y la capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se separó bajo presión reducida para proporcionar un sólido. Las dos fracciones sólidas se combinaron. Rendimiento: 4,75 g de intermedio 13 (97%).

c) Preparación de intermedio 14



25 Una solución de intermedio 13 (3,3 g, 11,65 mmol) en una mezcla de DMF (65 ml, y EtOH (30 ml) se calentó a 150°C durante 4 h bajo condiciones de microondas. Después de enfriar, los disolventes se evaporaron para proporcionar intermedio 14 (3,1 g, 89%). Esta fracción se usó en la siguiente etapa sin purificación.

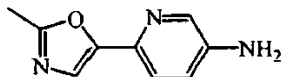
d) Preparación de intermedio 15



30 Se mezclaron previamente R)-1-[(S)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etil]di-*tert*-butilfosfina (Josi-Phos, 0,492 g, 0,89 mmol) y Pd(OAc)₂ en DME (2 ml) y seguidamente se añadió a una solución de intermedio 14 (4,25 g, 17,8 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (2,39 g, 6,69 mmol) en DME (18 ml). Finalmente, se añadió N-bencilamina (2,28 g, 21,33 mmol) y la m.r. se agitó a 100°C durante 9 h. Después de enfriar, la m.r. se diluyó con DCM y se filtró sobre tierra de diatomeas. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH (NH₃) desde 100/0 hasta 98/2). Las fracciones de producto se

recogieron y el disolvente se separó bajo presión reducida. Rendimiento: 3,23 g de intermedio 15 (67%).

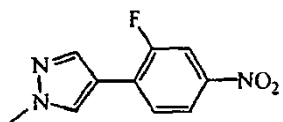
e) Preparación de intermedio 16



- 5 Se añadió MeOH (50 ml) a 10% de Pd/C (0,05 g) bajo una atmósfera de N₂. Se añadió intermedio 15 (0,15 g, 0,565 mmol) y la m.r. se agitó bajo una atmósfera de H₂ a 50°C hasta que se absorbió 1 eq de H₂. El catalizador se separó por filtración sobre tierra de diatomeas. El filtrado se evaporó. Rendimiento: 0,105 g de intermedio 16 (95%).

Ejemplo A7

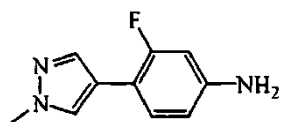
a) Preparación de intermedio 17



- 10 Se añadieron 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (2,83 g, 13,63 mmol), CsF (3,11 g, 20,45 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (1,99 g, 13,64 mmol) a una solución de 4-bromo-3-fluoronitrobenzoceno (3,0 g, 4,81 mmol) en DMF (60 ml). La mezcla de reacción se barrió con N₂, se selló y se agitó durante 8 h a 100°C. Después de enfriar, el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en DCM y la fase orgánica se lavó con H₂O, se secó (MgSO₄), se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar intermedio 17. Esta fracción se usó como un material en bruto en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

15

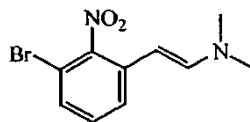
b) Preparación de intermedio 18



- 20 Se agitó intermedio 17 (3,0 g, 13,56 mmol) y hierro (3,78 g, 67,8 mmol) en AcOH (24 ml) durante 1,5 h. El disolvente se evaporó. El residuo se recogió en DCM y la capa orgánica se lavó con solución de Na₂CO₃ sat., se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se trituró con DIPE y el precipitado resultante se separó por filtración. Rendimiento: 0,72 g de intermedio 18 (28%).

Ejemplo A8

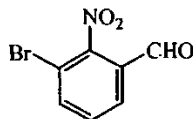
a) Preparación de intermedio 19



25

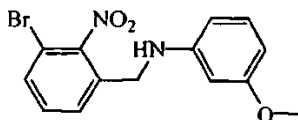
Una mezcla de 3-bromo-2-tolueno (10,0 g, 42,29 mmol), dimetilformamida-dimetil-acetal (15,55 g, 139 mmol) y pirrolidina (3,29 g, 46,29 mmol) se agitó a 115°C durante 22 h. La solución se enfrió a t.a. y se usó como tal en la siguiente etapa de reacción.

b) Preparación de intermedio 20



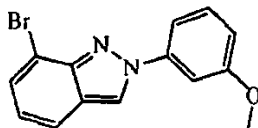
La solución en bruto de la etapa de reacción previa, que contenía intermedio 19, se añadió gota a gota a 0°C a una solución en agitación de peryodato de sodio (29,7 g, 139 mmol) en DMF (75 ml) y H₂O (100 ml). La m.r. se dejó calentar seguidamente a t.a. y se agitó durante 3 h. La suspensión se filtró sobre tierra de diatomeas que se lavó intensivamente con EtOAc. El filtrado se lavó con H₂O y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: n-heptano/DCM desde 50/50 hasta 0/100). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 2,72 g de intermedio 20 (20% de rendimiento sobre dos etapas de reacción).

c) Preparación de intermedio 21



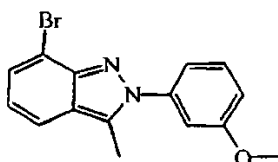
Se añadió por partes triacetoxiborohidruro de sodio (1,38 g, 6,5 mmol) a una solución en agitación de intermedio 20 (1,0 g, 4,34 moles), 3-metoxianilina (0,53 g, 4,34 mmol) y ácido acético (1,3 g, 21,7 mmol) en 1,2-dicloroetano (16 ml). La m.r. se agitó a t.a. durante 4h, se lavó con una solución de K₂CO₃ acuosa y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se separó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida sobre gel de sílice (eluyente: n-heptano/DCM isocrático 50/50). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,65 g de intermedio 21 (41%).

d) Preparación de intermedio 22



Una mezcla de intermedio 21 (5,68 g, 16,8 mmol) y dihidrato de cloruro de estaño (II) (7,6 g, 33,7 mmol) en EtOH (100 ml) se agitó a 40°C durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo se puso en suspensión en H₂O y el producto se extrajo intensivamente con DCM. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se separó (presión reducida). El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: n-heptano/DCM desde 40/60 hasta 0/100). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento 3,63 de intermedio 22 (71%).

e) Preparación de intermedio 23

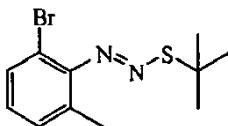


Una solución 2M de isopropilamida de litio en THF se añadió gota a gota a una solución de intermedio 22 (3,0 g, 9,9 mmol) en THF a -78°C. La m.r. se dejó templar a 0-5°C y se agitó durante 15 min. La mezcla se enfrió nuevamente a -78°C y se añadió CH₃I (2,1 g, 14,8 mmol). La temperatura de m.r. se dejó elevar lentamente hasta t.a. y se agitó durante 16 h. Se añadió H₂O y el producto se extrajo con dietil-éter. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se separó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: n-heptano/DCM desde 50/50 hasta 0/100). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente

se evaporó. Rendimiento: 3,63 g de intermedio 23 (71%).

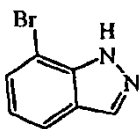
Ejemplo A9

a) Preparación de intermedio 24



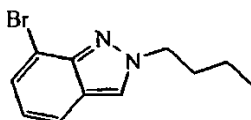
- 5 Se agitó 2-bromo-6-metilánilina (1,18 g, 6,34 mmol) a 60°C en solución ac. de HCl 6N durante 30 min y la m.r. se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota una solución de NaNO₂ (0,481 g, 6,98 mmol) en H₂O (1,5 ml) y la m.r. se agitó a 0°C durante una hora adicional. La m.r. se tamponó (pH entre 4 y 5, mediante la adición de una solución de NaOAc acuosa sat. Y posteriormente la mezcla se añadió de una vez a una solución enfriada con hielo de terc-butylmercaptano (0,63 g, 6,98 mmol) en EtOH (25 ml). La m.r. se dejó templar a t.a. y se agitó durante una noche. La m.r.
- 10 se dividió en partes entre EtOAc (100 ml) y H₂O (100 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y el disolvente se separó bajo presión reducida. Rendimiento: 1,7 g de intermedio 24 (70%).

b) Preparación de intermedio 25



- 15 Una solución de intermedio 24 (1,7 g, 4,44 mmol) en DMSO (20 ml) se añadió gota a gota a una solución de KOtBu (6,64 g, 59 mmol) en DMSO (50 ml). La m.r. se agitó durante dos horas a t.a. y seguidamente se vertió en hielo (300 g) que contenía una solución de HCl acuosa 1N (300 ml). La mezcla se extrajo con dietil-éter. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se separó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se
- 20 evaporó. Rendimiento: 0,55 g de intermedio 25 (63%).

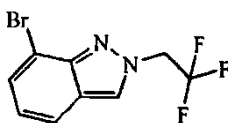
c) Preparación de intermedio 26



- Una mezcla de intermedio 25 (0,54 g, 2,74 mmol) y sulfato de dibutilo (0,493 g, 2,77 mmol) en tolueno (7 ml) se agitó a 110°C durante 24 h. La m.r. se enfrió a t.a. y se lavó con solución ac. De NaHCO₃ sat. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El aceite en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: n-heptano/DCM desde 90/10 hasta 70/30). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se
- 25 evaporó. Rendimiento: 0,335 g de intermedio 26 (43%).

Ejemplo A12

Preparación de intermedio 27

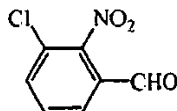


- 30 Una solución de intermedio 25 (2 g, 10,1 mmol), perfluorobutylsulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (4,9 g, 12,84 mmol) y Cs₂CO₃ (9,92 g, 30,45 mmol) se agitó a t.a. durante 4 h. La m.r. se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El aceite amarillo resultante se purificó

mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: n-heptano/DCM desde 80/20 hasta 0/100). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 1,08 g de intermedio 27 (38%).

Ejemplo A13

a) Preparación de Intermedio 28

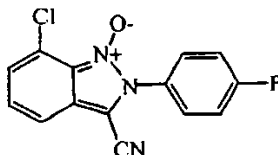


5

Se añadió clorocromato de piridinio (67 g, 310 mmol) a una suspensión de alcohol 3-cloro-2-nitrobencílico (25 g, 129 mmol), tamices moleculares (40 g) y tierra de diatomeas (40 g) en DCM (500 ml). La m.r. se agitó a t.a. durante 2 h y seguidamente se filtró sobre sílice (eluyente: DCM). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se separó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 22,5 g de intermedio 28 (94%).

10

b) Preparación de intermedio 29

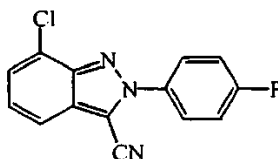


15

Se añadió gota a gota 4-fluoroanilina (1,83 g, 16,1 mmol) durante 10 min a una solución de intermedio 28 (3 g, 16,1 mmol) en AcOH (50 ml). Se añadió gota a gota cianuro de trimetilsililo (4,3 ml, 32,3 mmol) y la m.r. se agitó a t.a. durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se dividió en partes entre H₂O y DCM. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se separó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOH (100 ml) bajo calentamiento suave y se añadió una solución de Na₂CO₃ 0,5 M (1,5 ml, 0,75 mmol). La cristalización del óxido de indazol amarillo claro comenzó casi inmediatamente. La mezcla se dejó enfriar a t.a. El precipitado se separó por filtración y se recristalizó en EtOH/AcOH. Rendimiento: 1,9 g de intermedio 29 (40%).

20

c) Preparación de intermedio 30

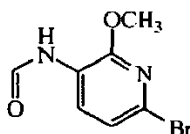


25

Se añadió tricloruro de fósforo (4,72 g, 34,3 mmol) a una suspensión de intermedio 29 (1,6 g, 5,56 mmol) en CHCl₃ (25 ml) y la m.r. se llevó a reflujo durante 1 h. Después de enfriar, la m.r. se vertió en hielo-agua. La capa ac. Se vació (NaOH) y el producto se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se recristalizó en CH₃CN, se filtró y se secó bajo vacío. Rendimiento: 0,92 g de intermedio 30 (61%).

Ejemplo A14

a) Preparación de intermedio 31

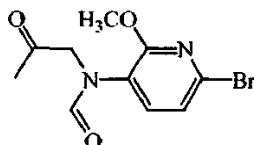


30

Una mezcla de ácido fórmico (12,8 ml, 340 mmol) y anhídrido de ácido acético (8,54 ml, 91 mmol) se agitó a

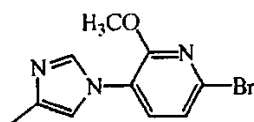
t.a. durante 40 min. Posteriormente, se añadió gota a gota una solución de 3-amino-6-bromo-2-metoxi-piridina (5 g, 24,6 mmol) en THF (30 ml) a la mezcla. La m.r. resultante se agitó durante una noche a 60°C y seguidamente se enfrió y se vertió en hilo-agua, dando lugar a la precipitación de un sólido. El sólido se separó por filtración, se lavó con agua y se secó. Rendimiento: 5,2 g de intermedio 31 (76%).

5 b) Preparación de intermedio 32



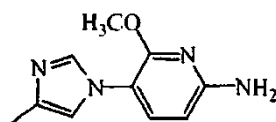
10 Se añadió gota a gota 1-cloro-propan-2-ona (4,34 g, 46,9 mmol) a una mezcla de intermedio 31 (5,2 g, 18,8 mmol), KI (0,343 g, 2,06 mmol) y Cs₂CO₃ (21,4 g, 65,9 mmol) en DMF (50 ml). La m.r. se agitó durante una noche a t.a. Posteriormente, la m.r. se vertió en hielo-agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se puso en suspensión DIPE y el sólido resultante se separó por filtración, se lavó con DIPE y se secó. Rendimiento: 4,43 g de intermedio 32 (82%).

c) Preparación de intermedio 33



15 Se añadió intermedio 32 (4,4 g, 15,3 mmol) a una mezcla de NH₄OAc (5,41 g, 70,2 mmol) en AcOH (10 ml). La m.r. se calentó a reflujo durante 1 h. La m.r. se enfrió a t.a. y se vertió en una mezcla de hielo-agua y EtOAc. La mezcla se vació con una solución de NaOH ac. Al 50% p/v hasta pH 9. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. El producto sólido resultante se usó como tal en la siguiente etapa. Rendimiento: 3,78 g de intermedio 33 en bruto.

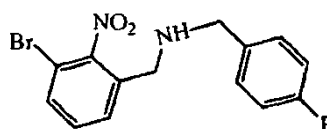
d) Preparación de intermedio 34



20 Una mezcla de sal de sodio de 2-metil-2-propanol (0,717 g, 7,46 mmol), BINAP (464 mg, 0,746 mmol), Pd₂(dba)₃ (342 mg, 0,373 mmol), intermedio 33 (1,0 g, 3,73 mmol) y benzofenona-imina (0,845 g, 4,66 mmol) en tolueno (20 ml; previamente desoxigenado) se agitó y se calentó a 100°C durante 2 h bajo condiciones de microondas. La mezcla se enfrió y el disolvente se separó a vacío. Se añadieron THF (50 ml) y una solución de HCl ac. 1 N (50 ml) al residuo y la mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. la m.r. se basificó con una solución de Na₂CO₃ ac. Al 10% y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron (MgSO₄), se filtraron y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 95/5). Las fracciones de productos se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,6 g de intermedio 34 (52% de rendimiento sobre dos etapas de reacción).

30 Ejemplo A15

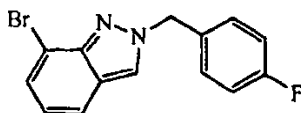
a) Preparación de intermedio 35



Se añadió por partes triacetoxiborohidruro de sodio (1,17 g, 5,5 mmol) a una solución en agitación de intermedio

20 (0,8 g, 3,69 moles), 4-Fluorobencenammina (0,46 g, 3,69 mmol) y AcOH (1,1 g, 18,48 mmol) en 1,2-dicloroetano (12 ml). La m.r. se agitó a t.a. durante 4 h, se lavó con solución de K_2CO_3 ac. Y salmuera. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se separó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice (eluyente: n-heptano/DCM desde 30/70 hasta 0/100). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,70 g de intermedio 35 (41%) .

b) Preparación de intermedio 36

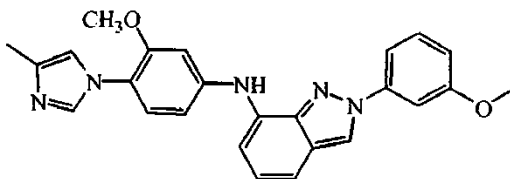


Una mezcla de intermedio 35 (0,6 g, 1,7 mmol) y dihidrato de cloruro de estaño (II) (0,80 g, 3,59 mmol) en EtOH (15 ml) se agitó a 40°C durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo se puso en suspensión en H_2O y el producto se extrajo intensivamente con DCM. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se separó (presión reducida). El residuo se purificó mediante HPLC preparativa RP [RP Shandon Hyperprep® C18 BDS (8 μm , 250 g, i.d. 5 cm); fase móvil: un gradiente de (solución de NH_4HCO_3 al 0,25% en agua)/ MeOH/ CH_3CN]. Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,094 g de intermedio 36 (17%).

B. Preparación de los compuestos

15 Ejemplo B1

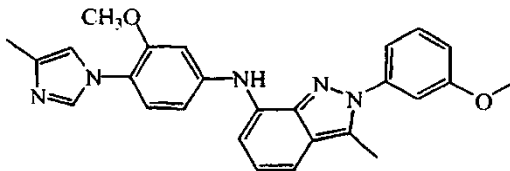
Preparación de compuesto 1



Se añadieron intermedio 22 (0,28 g, 0,92 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,084 g, 0,092 mmol), X-Phos (0,097 g, 0,0203 mmol) y Cs_2CO_3 (0,90 g, 2,77 mmol) a una solución de intermedio 2a (0,187 g, 0,92 mmol) en 2-metil-2-propanol (10 ml). La m.r. se calentó a 110°C durante 20 h. Después de enfriar, se añadió H_2O el producto se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa [RP Shandon Hyperprep® C18 BDS (8 μm , 250 g, i.d. 5 cm); fase móvil: solución de NH_4CO_3 al 0,25% en H_2O , CH_3CN]. Las fracciones de producto se recogieron y se concentraron bajo presión reducida. Rendimiento: 0,156 g de compuesto 1 (40%).

25 Ejemplo B2

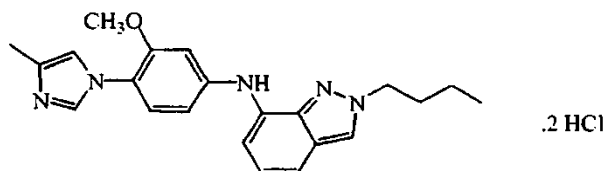
Preparación de compuesto 2



Se añadieron intermedio 23 (152 g, 0,48 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,044 g, 0,048 mmol), X-Phos (0,050 g, 0,105 mmol) y Cs_2CO_3 (0,47 g, 1,43 mmol) a una solución de intermedio 2a (0,097 g, 0,48 mmol) en 2-metil-2-propanol (10 ml) y la m.r. se calentó a 110°C durante 20 h. Después de enfriar, se añadió H_2O y el producto se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 05/5) y las fracciones de producto se recogieron y se sometieron a tratamiento. El residuo se recristalizó en DIPE, se filtró y se secó bajo vacío a 60°C. Rendimiento: 0,131 g de compuesto 2 (62%).

Ejemplo B3

Preparación de compuesto 3

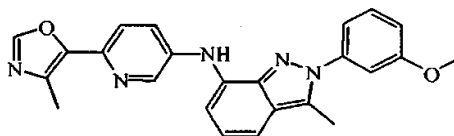


5 Se añadieron intermedio 26 (0,10 g, 0,39 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,036 g, 0,039mmol), X-Phos (0,041g, 0,087 mmol) y Cs₂CO₃ (0,38 g, 1,18 mmol) a una solución de intermedio 2a (0,080 g, 0,39 mmol) en 2-metil-2-propanol (7 ml) y la m.r. se calentó a 110°C durante 20 h. Después de enfriar, se añadió H₂O y el producto se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC

10 cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 96/4) y las fracciones de producto se recogieron y se sometieron a tratamiento, produciendo el compuesto 3a en bruto (base libre de compuesto 3). El producto se disolvió en DIPE y se convirtió en su sal de HCl mediante la adición de 1 ml de solución de HCl 6N en 2-propanol, se separó filtración y se secó bajo vacío a 60°C. Rendimiento: 0,070 g de compuesto 3 (39%; ·2HCl).

Ejemplo B4

Preparación de compuesto 4

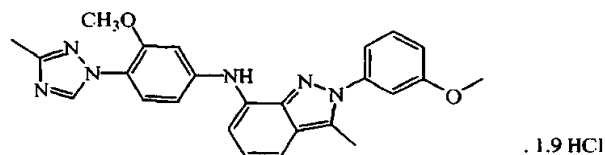


15 Se añadieron intermedio 23 (0,317 g, 1 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,091 g, 0,1 mmol), X-Phos (0,095 g, 0,2 mmol) y Cs₂CO₃ (0,98 g, 3 mmol) a una solución de intermedio 11 (0,175 g, 1 mmol) en 2-metil-2-propanol (10 ml) y la m.r. se calentó a 100°C durante 14 h. Después de enfriar, se añadió H₂O y la m.r. se diluyó con DCM y se filtró sobre tierra de diatomeas. El filtrado se lavó H₂O, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH (NH₃) desde 100/0 hasta 98/2). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,198 g de compuesto 4 (48%).

20

Ejemplo B5

Preparación de compuesto 5

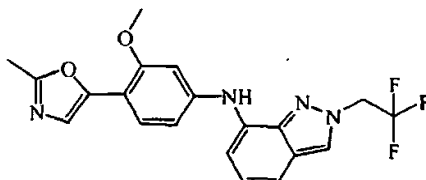


25 Se añadieron intermedio 23 (0,348 g, 1,1 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,091 g, 0,1 mmol), X-Phos (0,105 g, 0,22 mmol) y Cs₂CO₃ (0,98 g, 3 mmol) a una solución de intermedio 5 (0,204 g, 1 mmol) en 2-metil-2-propanol (12 ml) y la m.r. se calentó a 110°C durante 20 h. Después de enfriar, se añadió H₂O y el producto se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 95/5). Las fracciones de producto se recogieron y se sometieron a tratamiento, produciendo el compuesto 5a en bruto (base libre de compuesto 5). El producto se disolvió en DIPE y se convirtió en su sal de HCl mediante la adición de 2 ml de solución de HCl 6 N en 2-propanol, se separó por filtración y se secó bajo vacío a 60°C. Rendimiento: 0,344g de compuesto 5 (67%; 1,9 HCl).

30

Ejemplo B6

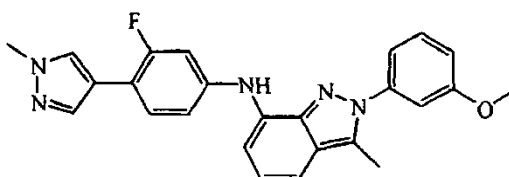
Preparación de compuesto 6



- 5 Se añadieron intermedio 27 (0,202 g, 0,73 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,064 g, 0,07 mmol), X-Phos (0,073 g, 0,015 mmol) y Cs₂CO₃ (0,68 g, 2,1 mmol) a una solución de intermedio 9 (0,142 g, 0,7 mmol) en 2-metil-2-propanol (10 ml) y la m.r. se calentó a 60°C durante 16 h. Después de enfriar, se añadió H₂O y la m.r. se diluyó con DCM y se filtró sobre tierra de diatomeas. El filtrado se lavó con H₂O, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH (NH₃)). Desde 100/0 hasta 99/1) y las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,081 g de compuesto 6 (29%).

10 Ejemplo B7

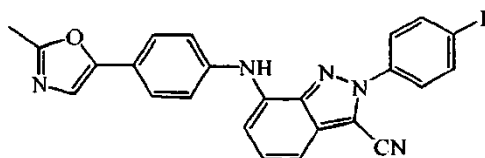
Preparación de compuesto 7



- 15 Se añadieron intermedio 23 (0,222 g, 0,7 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,064 g, 0,07 mmol), X-Phos (0,073 g, 0,154 mmol) y Cs₂CO₃ (0,684 g, 2,1 mmol) a una solución de intermedio 18 (0,175 g, 1 mmol) en 2-metil-2-propanol (12 ml). La m.r. se calentó durante 20 h a 100°C. Después de enfriar, se añadió H₂O y la m.r. se diluyó con DCM y se filtró sobre tierra de diatomeas. El filtrado se lavó con H₂O, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH (NH₃)) desde 100/0 hasta 98/2 y las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,054 g de compuesto 7 (18%).

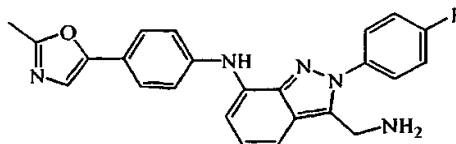
20 Ejemplo B8

a) Preparación de compuesto 32



- 25 Se añadieron intermedio 30 (0,198 g, 0,73 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,066 g, 0,073 mmol), X-Phos (0,076 g, 0,16 mmol) y Cs₂CO₃ (0,714 g, 2,2 mmol) a una solución de 4-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)anilina (0,127 g, 0,73 mmol) en 2-metil-2-propanol (12 ml) y la m.r. se calentó durante 20 h a 110°C. Después de enfriar, se añadió H₂O y el producto se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 98/2) y las fracciones de producto se recogieron y se sometieron a tratamiento. El producto se cristalizó en CH₃CN, se separó por filtración y se secó (a vacío, 60°C). Rendimiento: 0,098 g de compuesto 32 (33%).

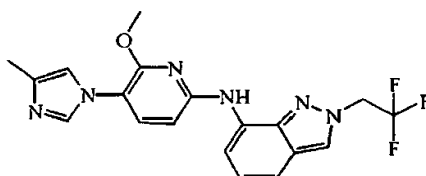
Preparación de compuesto 8



- 5 Se añadió MeOH/NH₃ (40 ml) a níquel Raney (0,05 bajo una atmósfera de N₂). Posteriormente se añadió compuesto 32 (0,042 g, 0,10 mmol). La m.r. se agitó a 14°C bajo una atmósfera de H₂ hasta que se absorbieron 2 eq de H₂. El catalizador se separó por filtración sobre tierra de diatomeas y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH (NH₃) 95/5). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,10 g de compuesto 8 (23%).

Ejemplo B9

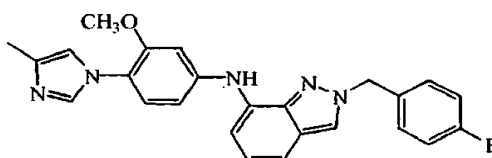
Preparación de compuesto 9



- 10 Se añadieron intermedio 27 (0,278 g, 0,99 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,083 g, 0,09 mmol), X-Phos (0,095 g, 0,02 mmol) y Cs₂CO₃ (0,885 g, 2,72 mmol) a una solución de intermedio 34 (0,185 g, 0,91 mmol) en 2-metil-2-propanol (10 ml). La m.r. se calentó a 70°C durante 16 h. Después de enfriar, se añadió H₂O y la m.r. se diluyó con DCM y se filtró sobre tierra de diatomeas. El filtrado se lavó con H₂O, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH (NH₃) desde 100/0 hasta 98/2) y las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,092 g de compuesto 9.
- 15

Ejemplo B10

Preparación de compuesto 10



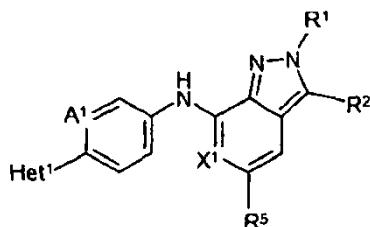
- 20 Se añadieron intermedio 36 (0,094 g, 0,308 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,028 g, 0,031 mmol), X-Phos (0,032 g, 0,068 mmol) y Cs₂CO₃ (0,301 g, 0,92 mmol) a una solución de intermedio 2a (0,062 g, 0,308 mmol) en 2-metil-2-propanol (5 ml). La m.r. se calentó a 110°C durante 20 h. Después de enfriar, se añadió H₂O y el producto se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 98/2). Las fracciones de producto se recogieron y se concentraron bajo presión reducida. Rendimiento: 0,070 g de compuesto 10 (53%).
- 25

Los compuestos 1 a 57 en las Tablas 1a y 1b recogen los compuestos que se prepararon de forma análoga a uno de los ejemplos anteriores. En el caso de que no se indique ninguna sal, el compuesto se obtuvo en forma de una base libre. "Pr." Se refiere al número del ejemplo según cuyo protocolo se sintetizó el compuesto. "Co. N°" significa número de compuesto.

- 30 Con el fin de obtener las formas de sal de HC, se usaron diversos procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. En un procedimiento típico, por ejemplo, el residuo en bruto (base libre) se sintetizó en DIPE o Et₂O y posteriormente se añadió gota a gota una solución de HCl 6 N en 2-propanol o una solución de HCl 1 N en

Et₂O. La mezcla se agitó durante 10 minutos y el producto se separó por filtración. La sal de HCl se secó a vacío.

Tabla 1a



Comp. nº	Pr.	Het ¹	A ¹	X ¹	R ¹	R ²	R ⁵	Forma de sal
7	B7		CF	CH		CH ₃	H	
9	B3		COCH ₃	CH	CH ₃	H	H	
3a	B3		COCH ₃	CH		H	H	
3	B3		COCH ₃	CH		H	H	.2 HCl
10	B3		COCH ₃	CH		CH ₃	H	.2 HCl
11	B3		COCH ₃	CH		H	CN	.2 HCl
12	B8.b		COCH ₃	CH		H		.4 HCl
13	B3		COCH ₃	CH		H	H	.2 HCl
1	B1		COCH ₃	CH		H	H	
2	B2		COCH ₃	CH		CH ₃	H	
14	B2		COCH ₃	CH		CH ₃	H	

(Continuación)

Comp. nº	Pr.	Het ¹	A ¹	X ¹	R ¹	R ²	R ⁵	Forma de sal
15	B2 B10		COCH ₃	CH		H	H	
16	B2		COCH ₃	CH		CH ₃	H	
17	B2		COCH ₃	CH	CH ₃	H	H	
18	B6		COCH ₃	CH		H	H	
19	B2		COCH ₃	CH		H	H	
5a	B5		COCH ₃	CH		CH ₃	H	
5	B5		COCH ₃	CH		CH ₃	H	.1.9 HCl
20	B2		COCH ₃	CH		CH ₃	H	
21	B6		COCH ₃	N		H	CH ₃	
22	B2		CF	CH		CH ₃	H	
23	B2		CF	CH		CH ₃	H	
24	B2		CH	CH	CH ₃	H	H	
25	B3		CH	CH		H	H	.2 HCl
26	B3		CH	CH		H	H	.1.2 HCl

ES 2 431 619 T3

(Continuación)

Comp. nº	Pr.	Het ¹	A ¹	X ¹	R ¹	R ²	R ⁵	Forma de sal
27	B3		CH	CH		H	H	.1.5 HCl
								.1.25H ₂ O
28	B2		CH	CH		H	H	
29	B2		CH	CH		CH ₃	H	
30	B2		CH	CH		CH ₃	H	
8	B8.b		CH	CH			H	
31	B3		CH	CH		CH ₃	H	.1.5 HCl
32	B8.a		CH	CH		CN	H	
33	B2		CH	CH		CH ₃	H	
34	B2		CH	CH		H	H	
35	B2		CH	N		CH ₃	H	
36	B3		CONCH ₃	CH		H	H	.1.5 HCl
								.0.18 H ₂ O
6	B6		COCH ₃	CH		H	H	

ES 2 431 619 T3

(Continuación)

Comp. nº	Pr.	Het ¹	A ¹	X ¹	R ¹	R ²	R ⁵	Forma de sal
37	B3		COCH ₃	CH		H	H	.2 HCl
38	B3		COCH ₃	CH		H	H	.HCl
39	B3		COCH ₃	CH		CH ₃	H	.1.9 HCl
40	B2		COCH ₃	CH		CH ₃	H	
41	B6		COCH ₃	N		H	CH ₃	
42	B2		COCH ₃	N		CH ₃	H	
43	B3		N	CH		H	H	.2 HCl
44	B6		N	CH		H	H	
4	B4		N	CH		CH ₃	H	
45	B2		N	CH		CH ₃	H	
46	B2		N	CH		CH ₃	H	
47	B2		N	CH		CH ₃	F	
48	B2		CH	CH		H	H	
49	B2		COCH ₃	CH	CH₃	H	H	

(Continuación)

Comp. nº	Pr.	Het ¹	A ¹	X ¹	R ¹	R ²	R ⁵	Forma de sal
50	B2		COCH ₃	CH		CH ₃	H	
52	B9		CF	CH		H	H	
53	B1		CH	CH		CH ₃	H	.2HCl
								.0.5H ₂ O

Tabla 1b

5

Comp. nº	Pr.	Het'	A ¹	A ²	X ²	X ³	Forma de sal	
51	B4		COCH ₃	CH	C-CH ₃	N		
54	B9		COCH ₃	N	CH	CH		
55	B3		CF	CH	N	CH		
56	B4		COCH ₃	CH	C-CH(CH ₃) ₂	N		
57	B4		COCH ₃	N	C-CH(CH ₃) ₂	N		

Parte analítica

LCMS (cromatografía líquida/espectrometría de masas)

Procedimiento general A

10 La medición de LC se realizó usando un sistema Acquity UPLC (cromatografía líquida de ultra-rendimiento) (Waters) que comprende una bomba binaria, un organizador de muestras, un calentador de columna, ajustado a 55°C,

5 un detector de hileras de diodos (DAD) y una columna como se especifica en los respectivos métodos con posterioridad. El flujo de la columna se dividió hasta un espectrómetro MS. El detector MS se configuró con una fuente de ionización de electropulverización. Los espectros de masas se adquirieron explorando desde 100 hasta 1.000 en 0,18 segundo (s) usando un tiempo de residencia de 0,02 s. El voltaje de la aguja de capilaridad era 3,5 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 140°C. Se usó N₂ como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con el sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Procedimiento general B

10 La medición de HPLC se realizó usando un sistema Alliance HT 2790 (Waters) que comprendía una bomba cuaternaria con desgasificador, un sistema de tomas de muestras automático, una estufa para la columna (ajustada a 45°C, salvo que se indique otra cosa, un DAD y una columna como se especifica en los respectivos métodos con posterioridad. El flujo de la columna se dividió hacia un espectrómetro MS. El detector MS se configuró con una fuente de ionización de electropulverización. Se adquirieron espectros explorando desde 100 hasta 1.000 en 1 s usando un tiempo de residencia de 0,1 s. El voltaje de la aguja de capilaridad era de 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 140°C. Se usó N₂ como el gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

15

Método 1 de LCMS

Además del procedimiento general A: se llevó a cabo una UPLC de fase inversa en una columna C18 híbrida de etilsiloxano/sílice puenteada (BEH) (1,7 µm, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (NH₄Oac 25 mM en H₂O/CH₃CN 95/5; fase móvil B: CH₃N) para realizar un estado gradiente desde 95% de A y 5% de B hasta 5% de A y 95% de B en 1,3 minutos (min) y se mantuvo durante 0,3 min. Se usó un volumen de inyección de 0,5 ul. El voltaje cónico fue de 10 V para el modo de ionización positiva y 20 V para el modo de ionización negativa.

20

Método 2 de LCMS

Además del procedimiento general A: se llevó a cabo una UPLC de fase inversa en una columna BEH (1,7 µm, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1% en H₂O/MeOH 95/5; fase móvil B: MeOH) para realizar un estado gradiente desde 95% de A y 5% de B hasta 5% de A y 95% de B en 1,3 min y se mantuvo durante 0,2 min. Se usó un volumen de inyección de 0,5 ul. El voltaje cónico fue de 10 V para el modo de ionización positiva y 20 V para el modo de ionización negativa.

25

Método 3 de LCMS

Además del procedimiento general B: se llevó a cabo una HPLC de fase inversa en una columna Atlantis C18 (3,5 µm, 4,6 x 10 mm) con un caudal de 1,6 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (Fase móvil A: 70% de MeOH + 30% de H₂O; fase móvil B: ácido fórmico al 0,1% en H₂O/ MeOH 95/5) para realizar un estado gradiente desde 100% de B hasta 5% de B + 95% de A en 9 min y se mantuvieron estas condiciones durante 3 min. Se usó un volumen de inyección de 10 ul. El voltaje cónico fue de 10 V para el modo de ionización positiva y 20 V para el modo de ionización negativa.

30

35

Método 4 de LCMS

Además del procedimiento general A: se llevó a cabo una UPLC de fase inversa (cromatografía líquida de ultra-rendimiento) en una columna BEH C18 (1,7 µm, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (NH₄Oac 25 mM/CH₃CN 95/5; Fase móvil B: CH₃CN) para realizar un estado gradiente desde 95% de A y 5% de B hasta 5% de A y 95% de B en 1,3 min y se mantuvo durante 0,3 min. Se usó un volumen de inyección de 0,5 ul. El voltaje cónico fue de 30 V para el modo de ionización positiva y 30 V para el modo de ionización negativa.

40

Método 5 de LCMS

Además del procedimiento general B: el calentador de columna se ajustó a 60°C. Se llevó a cabo una HPLC de fase inversa en una columna Xterra MS C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con un caudal de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (Fase móvil A: 95% de NH₄Oac 25 mM + 5% de CH₃CN; fase móvil B: CH₃CN; Fase móvil C:

45

MeOH) para realizar un estado gradiente desde 100% de A hasta 50% de B y 50% de C en 6,5 min, hasta 100% de B en 0,5 min y se mantuvieron estas condiciones durante 1 min y se reequilibró con 100% de A durante 1,5 min. Se usó un volumen de inyección de 10 ul. El voltaje cónico fue 10 V para el modo de ionización positiva y 20 V para el modo de ionización negativa.

5 Puntos de fusión

Para un cierto número de compuestos, se determinaron los puntos de fusión (p.f.) con un dispositivo de SC823e (Mettler-Toledo). Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 30°C/min. La temperatura máxima fue de 400°C. Los valores son valores picos.

Los resultados de las mediciones analíticas se muestran en la Tabla 2.

- 10 Tabla 2: Tiempo de retención (R_t) en min., pico de $[M+H]^+$ (molécula protonada), método LCMS y p.f (punto de fusión en °C). (n.d. significa no determinado).

Comp. nº	R_t	$[M+H]^+$	Método LCMS	p.f. (°C)	Comp. nº	R_t	$[M+H]^+$	Método LCMS	p.f. (°C)
1	1,16	426	1	n.d.	22	1,09	433	1	135,6
2	1,17	440	1	184,4	23	1,21	435	1	146,9
3	1,10	376	1	n.d.	24	8,52	305	3	168,7
4	1,19	412	1	n.d.	25	1,38	345	2	n.d.
5	1,17	441	1	n.d.	26	1,41	345	2	n.d.
6	1,09	403	4	n.d.	27	1,30	349	2	n.d.
7	1,47	428	2	239,1	28	1,01	375	4	224,8
8	0,97	414	4	137,0	29	1,25	411	1	152,2
9	0,89	334	1	n.d.	30	1,63	481	2	n.d.
10	1,15	390	1	n.d.	31	1,23	399	1	n.d.
11	1,00	401	2	134,7	32	1,26	410	4	237,9
12	0,70	405	2	n.d.	33	1,32	417	1	139,9
13	1,01	374	2	n.d.	34	1,47	411	2	175,0
14	1,34	510	2	n.d.	35	1,03	412	2	185,0
15	1,07	428	1	n.d.	36	1,29	379	2	n.d.
16	6,70	446	5	n.d.	37	1,36	375	2	n.d.
17	7,60	335	3	n.d.	38	1,41	375	2	n.d.
18	0,95	403	4	n.d.	39	1,23	441	1	n.d.
19	1,11	427	1	n.d.	40	1,25	429	1	164,4
20	10,06	511	3	n.d.	41	1,13	418	4	213,8
21	0,99	418	4	203,4	42	1,10	442	2	194,4

Comp. nº	R _t	[M+H] ⁺	Método LCMS	p.f. (°C)
43	1,29	346	2	n.d.
44	1,25	374	2	153,4
45	1,13	426	4	n.d.
46	1,17	400	1	n.d.
47	1,12	418	4	n.d.
48	1,42	401	2	103,9
49	1,31	351	2	n.d.
50	1,39	463	4	n.d.

Comp. nº	R _t	[M+H] ⁺	Método LCMS	p.f. (°C)
51	0,89	418	4	211,5
52	n.d.	n.d.	-	144,9
53	1,21	410	4	n.d.
54	1,02	403	4	206,0
55	0,77	391	4	n.d.
56	0,90	446	4	n.d.
57	0,96	446	4	172,5

¹H RMN

Para un cierto número de compuestos, se registraron espectros de ¹H RMN en un espectrómetro Bruker DPX-360 o en un Bruker DPX-400 con secuencias de impulsos estándar, que funcionaban a 360 MHz y 400 MHz, respectivamente, usando CLOROFORMO-d (cloroformo deuterado, CDCl₃) o DMSO-d₆ (DMSO deuterado, dimetil-*d*-6 sulfóxido) como disolventes. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) con relación a tetrametilsilano (TMS), que se usó como patrón interno.

5 Comp. nº 1: (360 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,31 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 6,89 (s, 1 H), 6,92 - 7,01 (m, 4 H), 7,02 - 7,09 (m, 1 H), 7,09 - 7,15 (m, 1 H), 7,19 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H), 7,24 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H), 7,39 - 7,48 (m, 2 H), 7,49 - 7,56 (m, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H).

15 Comp. nº 2: (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,14 (s, 3 H), 2,64 (s, 3 H), 3,75 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 6,92 - 7,00 (m, 2 H), 7,01 (s, 1 H), 7,09 - 7,16 (m, 3 H), 7,19 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 7,23 - 7,31 (m, 3 H), 7,52 (t, *J*=8,4 Hz, 1 H), 7,63 (d, *J*=1,1 Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H). Comp. nº 3: (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,91 (t, *J*=7,3 Hz, 3 H), 1,27 (sxt, *J*=7,3 Hz, 2 H), 1,92 (quin, *J*=7,3 Hz, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 4,44 (t, *J*=6,9 Hz, 2 H), 6,91 - 7,01 (m, 2 H), 7,10 (d, *J*=7,3 Hz, 1 H), 7,16 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H), 7,28 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H), 7,37 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,54 (s ancho, 1 H), 9,28 (d, *J*=1,5 Hz, 1 H), 14,84 (s ancho, 1 H).

20 Comp. nº 4: (360 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,61 (s, 3 H), 2,65 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 6,89 (s, 1 H), 6,99 - 7,06 (m, 2 H), 7,10 - 7,16 (m, 2 H), 7,20 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,46 (t, *J*=8,4 Hz, 1 H), 7,58 (d, *J*=8,8 Hz, 1 H), 7,72 (dd, *J*=8,8, 2,6 Hz, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 8,64 (d, *J*=2,6 Hz, 1 H).

25 Comp. nº 5: (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,39 (s, 3 H) 2,64 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H) 3,84 (s, 3 H) 6,95 - 7,04 (m, 2 H) 7,09 - 7,19 (m, 3 H) 7,22 - 7,35 (m, 3 H) 7,43 (d, *J*=8,78 Hz, 1 H) 7,52 (t, *J*=8,42 Hz, 1 H) 9,05 (s ancho, 1 H).

30 Comp. nº 6: (360 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,53 (s, 3 H) 3,95 (s, 3 H) 5,00 (q, *J*=8,42 Hz, 2 H) 6,83 (s, 1 H) 6,92 (d, *J*=1,83 Hz, 1 H) 6,99 (dd, *J*=8,42, 1,83 Hz, 1 H) 7,06 (t, *J*=7,68 Hz, 1 H) 7,14 (d, *J*=6,95 Hz, 1 H) 7,18 (d, *J*=8,42 Hz, 1 H) 7,30 (s, 1 H) 7,67 (d, *J*=8,42 Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H).

30 Comp. nº 7: (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,63 (s, 3 H) 3,84 (s, 3 H) 3,87 (s, 3 H) 6,98 (t, *J*=7,68 Hz, 1 H) 7,07 (d, *J*=7,32 Hz, 1 H) 7,09 - 7,17 (m, 3 H) 7,22 - 7,32 (m, 3 H) 7,48 - 7,58 (m, 2 H) 7,79 (s, 1 H) 7,93 - 8,03 (m, 1 H) 8,41 (s, 1 H).

ES 2 431 619 T3

- Comp. nº 8: (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,02 (s ancho, 2 H) 2,45 (s, 3 H) 4,06 (s, 2 H) 6,94 - 7,02 (m, 1 H) 7,08 (d, $J=7,32$ Hz, 1 H) 7,31 (s, 1 H) 7,35 (m, $J=8,78$ Hz, 2 H) 7,43 (d, $J=6,22$ Hz, 1 H) 7,44 - 7,50 (m, 2 H) 7,53 (m, $J=8,42$ Hz, 2 H) 7,84 - 7,92 (m, 2 H) 8,41 (s, 1 H).
- 5
Comp. nº 9: (360 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,30 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 4,23 (s, 3 H), 6,76 (s, 1 H), 6,88 (s, 1 H), 6,90 - 6,96 (m, 2 H), 7,01 (t, $J=7,7$ Hz, 1 H), 7,11 (d, $J=7,3$ Hz, 1 H), 7,14 - 7,22 (m, 2 H), 7,63 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H).
- 10
Comp. nº 10: (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,92 (t, $J=7,3$ Hz, 3 H), 1,32 (sxt, $J=7,3$ Hz, 2 H), 1,85 (quin, $J=7,3$ Hz, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 2,63 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 4,37 (t, $J=7,3$ Hz, 2 H), 6,87 - 6,99 (m, 2 H), 7,09 (d, $J=7,2$ Hz, 1 H), 7,14 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H), 7,26 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H), 7,37 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 8,48 (s ancho, 1 H), 9,28 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 15,01 (s ancho, 1 H).
- 15
Comp. nº 11: (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,91 (t, $J=7,32$ Hz, 3 H) 1,28 (sxt, $J=7,32$ Hz, 2 H) 1,94 (quin, $J=7,32$ Hz, 2 H) 2,35 (d, $J=0,73$ Hz, 3 H) 3,82 (s, 3 H) 4,50 (t, $J=7,32$ Hz, 2 H) 7,08 - 7,15 (m, 2 H) 7,27 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H) 7,47 (d, $J=8,78$ Hz, 1 H) 7,68 (t, $J=1,10$ Hz, 1 H) 7,91 (d, $J=1,10$ Hz, 1 H) 8,65 (s, 1 H) 8,89 (s ancho, 1 H) 9,32 (d, $J=1,46$ Hz, 1 H) 14,99 (s ancho, 1 H).
- 20
Comp. nº 12: (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,91 (t, $J=7,27$ Hz, 3 H) 1,26 (sxt, $J=7,27$ Hz, 2 H) 1,92 (quin, $J=7,27$ Hz, 2 H) 2,36 (s, 3 H) 3,83 (s, 3 H) 4,01 (q, $J=5,65$ Hz, 2 H) 4,44 (t, $J=6,86$ Hz, 2 H) 7,16 (dd, $J=8,68, 2,22$ Hz, 1 H) 7,23 (d, $J=1,21$ Hz, 1 H) 7,24 (d, $J=2,02$ Hz, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 7,40 (d, $J=8,48$ Hz, 1 H) 7,63 (t, $J=1,21$ Hz, 1 H) 8,42 (s ancho, 2 H) 8,45 (s, 1 H) 8,59 (s ancho, 1 H) 9,29 (d, $J=1,61$ Hz, 1 H) 15,04 (s ancho, 1 H).
- 25
Comp. nº 13: (360 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,54 - 0,63 (m, 2 H) 0,77 - 0,85 (m, 2 H) 1,47 - 1,61 (m, 1 H) 2,54 (s, 3 H) 3,87 (s, 3 H) 4,44 (d, $J=7,32$ Hz, 2 H) 6,94 - 7,09 (m, 3 H) 7,14 - 7,23 (m, 2 H) 7,30 - 7,39 (m, 2 H) 7,90 (s ancho, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,40 (s ancho, 1 H).
- 30
Comp. nº 14: (360 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,21 (d, $J=6,9$ Hz, 6 H), 1,48 (t, $J=6,9$ Hz, 3 H), 2,00 (s, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 3,23 - 3,43 (m, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 4,11 (q, $J=6,9$ Hz, 2 H), 6,80 (s, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 6,90 - 6,96 (m, 3 H), 6,99 - 7,06 (m, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 7,13 - 7,21 (m, 3 H), 7,63 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H).
- 35
Comp. nº 15: (360 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,30 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 5,57 (s, 2 H), 6,83 (s, 1 H), 6,88 (s, 1 H), 6,90 - 6,97 (m, 2 H), 7,00 - 7,13 (m, 4 H), 7,14 - 7,19 (m, 2 H), 7,23 - 7,28 (m, 2 H), 7,63 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H).
- 40
Comp. nº 16: (360 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,31 (s, 3 H), 2,34 (t, $J=1,8$ Hz, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 6,89 (d, $J=5,1$ Hz, 2 H), 6,92 - 6,99 (m, 2 H), 7,01 - 7,10 (m, 2 H), 7,14 (d, $J=6,9$ Hz, 1 H), 7,19 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H), 7,25 (d, $J=6,9$ Hz, 1 H), 7,64 (d, $J=1,1$ Hz, 1 H), 7,81 (td, $J=8,8, 5,8$ Hz, 1 H), 8,37 (d, $J=2,7$ Hz, 1 H).
- 45
Comp. nº 17: (360 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,49 (s, 3 H) 3,87 (s, 3 H) 4,23 (s, 3 H) 6,81 (s, 1 H) 6,94 - 6,99 (m, 2 H) 7,03 (t, $J=7,68$ Hz, 1 H) 7,12 (d, $J=6,95$ Hz, 1 H) 7,20 (d, $J=8,05$ Hz, 1 H) 7,58 (d, $J=9,15$ Hz, 1 H) 7,88 (s, 1 H) 8,48 (s, 1 H).
- Comp. nº 19: (360 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,50 (s, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 3,93 (s, 3 H), 6,93 - 7,09 (m, 5 H), 7,13 (d, $J=7,3$ Hz, 1 H), 7,24 (d, $J=7,3$ Hz, 1 H), 7,42 - 7,48 (m, 2 H), 7,50 - 7,53 (m, 1 H), 7,62 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H).
- Comp. nº 20: (360 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,21 (d, $J=6,6$ Hz, 6 H), 1,48 (t, $J=7,0$ Hz, 3 H), 2,00 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H), 3,33 (spt, $J=6,8, 6,6$ Hz, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 4,11 (q, $J=7,0$ Hz, 2 H), 6,79 (s, 1 H), 6,92 - 6,96 (m, 2 H), 6,97 - 7,06 (m, 2 H), 7,11 (s, 1 H), 7,15 - 7,22 (m, 2 H), 7,56 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H).

ES 2 431 619 T3

- Comp. nº 22: (360 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,10 - 2,32 (m, 4 H), 2,50 (s, 3 H), 2,63 (s, 2 H), 4,42 (t, *J*=6,7 Hz, 2 H), 6,79 (s, 1 H), 6,96 - 7,05 (m, 1 H), 7,05 - 7,23 (m, 4 H), 7,67 (t, *J*=8,4 Hz, 1 H), 8,42 (d, *J*=2,6 Hz, 1 H).
- 5 Comp. nº 23: (360 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,34 (s, 3 H), 2,51 (s, 3 H), 6,96 (s, 1 H), 7,01 - 7,26 (m, 5 H), 7,31 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H), 7,70 (t, *J*=8,8 Hz, 1 H), 7,80 (td, *J*=8,8, 5,8 Hz, 1 H), 8,38 (d, *J*=2,6 Hz, 1 H), 8,44 (d, *J*=2,6 Hz, 1 H).
- Comp. nº 24: (360 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,52 (s, 3 H) 4,23 (s, 3 H) 6,78 (s ancho, 1 H) 7,00 (t, *J*=7,87 Hz, 1 H) 7,07 - 7,13 (m, 2 H) 7,17 (d, *J*=8,42 Hz, 1 H) 7,32 (m, *J*=8,42 Hz, 2 H) 7,56 (m, *J*=8,78 Hz, 2 H) 7,86 (s, 1 H).
- 10 Comp. nº 25: (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,42 - 0,51 (m, 2 H) 0,54 - 0,63 (m, 2 H) 1,33 - 1,52 (m, 1 H) 2,50 (s, 3 H) 4,30 (d, *J*=7,32 Hz, 2 H) 6,91 - 6,99 (m, 1 H) 7,04 (d, *J*=7,32 Hz, 1 H) 7,24 (d, *J*=8,05 Hz, 1 H) 7,34 (m, *J*=8,78 Hz, 2 H) 7,42 (s, 1 H) 7,54 (m, *J*=8,78 Hz, 2 H) 8,41 (s, 1 H).
- 15 Comp. nº 26: (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,80 - 1,98 (m, 2 H) 2,47 (s, 3 H) 2,48 - 2,56 (m, 2 H) 2,61 - 2,76 (m, 2 H) 5,16 (quin, *J*=8,42 Hz, 1 H) 6,95 (t, *J*=8,42, 7,32 Hz, 1 H) 7,02 (d, *J*=7,32 Hz, 1 H) 7,20 (d, *J*=8,05 Hz, 1 H) 7,29 - 7,39 (m, 3 H) 7,54 (m, 2 H) 8,44 (s, 1 H).
- 20 Comp. nº 27: (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,47 (s, 3 H) 3,25 (s, 3 H) 3,84 (t, *J*=5,12 Hz, 2 H) 4,59 (t, *J*=5,12 Hz, 2 H) 6,95 (t, *J*=8,05, 7,32 Hz, 1 H) 7,02 (d, *J*=7,32 Hz, 1 H) 7,22 (d, *J*=8,05 Hz, 1 H) 7,29 - 7,39 (m, 3 H) 7,53 (m, 2 H) 8,33 (s, 1 H).
- 25 Comp. nº 28: (360 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,14 - 2,38 (m, 4 H) 2,52 (s, 3 H) 3,62 (td, *J*=11,25, 3,11 Hz, 2 H) 4,10 - 4,27 (m, 2 H) 4,57 - 4,72 (m, 1 H) 6,84 (s, 1 H) 7,00 (t, *J*=7,68 Hz, 1 H) 7,07 - 7,13 (m, 2 H) 7,18 (d, *J*=8,05 Hz, 1 H) 7,34 (m, 2 H) 7,56 (m, 2 H) 7,94 (s, 1 H).
- 30 Comp. nº 29: (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,45 (s, 3 H), 2,64 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 6,93 - 7,00 (m, 1 H), 7,07 (d, *J*=6,9 Hz, 1 H), 7,10 - 7,15 (m, 1 H), 7,23 - 7,29 (m, 3 H), 7,31 (s, 1 H), 7,35 (d, *J*=8,8 Hz, 2 H), 7,46 - 7,58 (m, 3 H), 8,39 (s, 1 H).
- 35 Comp. nº 30: (360 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,21 (d, *J*=6,9 Hz, 6 H), 1,47 (t, *J*=6,9 Hz, 3 H), 2,00 (s, 3 H), 2,41 (s, 3 H), 2,52 (s, 3 H), 3,33 (spt, *J*=6,9 Hz, 1 H), 4,11 (q, *J*=6,9 Hz, 2 H), 6,79 (s, 1 H), 6,94 (s ancho, 1 H), 6,99 - 7,05 (m, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 7,16 (d, *J*=8,1 Hz, 2 H), 7,32 (m, *J*=8,4 Hz, 2 H), 7,54 (m, *J*=8,4 Hz, 2 H).
- Comp. nº 31: (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,46 (s, 3 H), 2,61 (s, 3 H), 6,94 - 7,00 (m, 1 H), 7,08 (d, *J*=7,0 Hz, 1 H), 7,26 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H), 7,30 - 7,39 (m, 3 H), 7,46 (t, *J*=8,8 Hz, 2 H), 7,53 (d, *J*=8,8 Hz, 2 H), 7,70 - 7,81 (m, 2 H).
- 40 Comp. nº 32: (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,47 (s, 3 H) 7,21 (dd, *J*=6,59, 1,46 Hz, 1 H) 7,28 - 7,38 (m, 3 H) 7,42 (d, *J*=8,78 Hz, 2 H) 7,52 - 7,64 (m, 4 H) 7,96 - 8,08 (m, 2 H) 8,97 (s, 1 H).
- Comp. nº 33: (360 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,34 (t, *J*=1,8 Hz, 3 H), 2,53 (s, 3 H), 6,91 (s, 1 H), 7,00 - 7,09 (m, 2 H), 7,11 (s, 1 H), 7,13 (d, *J*=7,3 Hz, 1 H), 7,23 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,35 (m, *J*=8,8 Hz, 2 H), 7,58 (m, *J*=8,4 Hz, 2 H), 7,82 (td, *J*=8,8, 5,8 Hz, 1 H), 8,36 (d, *J*=2,6 Hz, 1 H).
- 45 Comp. nº 34: (360 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,53 (s, 3 H) 6,08 (s, 2 H) 6,93 (d, *J*=8,42 Hz, 1 H) 6,96 (s, 1 H) 7,00 - 7,07 (m, 1 H) 7,09 - 7,13 (m, 2 H) 7,20 (d, *J*=8,05 Hz, 1 H) 7,32 (dd, *J*=8,42, 2,20 Hz, 1 H) 7,35 (m, 2 H) 7,42 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H) 7,57 (m, 2 H) 8,25 (s, 1 H).

ES 2 431 619 T3

- 5 Comp. nº 35: (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,47 (s, 3 H) 2,60 (s, 3 H) 3,85 (s, 3 H) 7,09 (d, $J=6,22$ Hz, 1 H) 7,14 - 7,20 (m, 1 H) 7,27 - 7,33 (m, 2 H) 7,37 (s, 1 H) 7,54 (t, $J=8,23$ Hz, 1 H) 7,59 (m, 2 H) 7,66 (d, $J=6,22$ Hz, 1 H) 8,22 (m, 2 H) 9,43 (s, 1 H). Comp. nº 36: (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,10 (s, 3 H) 3,25 (s, 3 H) 3,76 (s, 3 H) 3,85 (t, $J=5,31$ Hz, 2 H) 4,60 (t, $J=5,31$ Hz, 2 H) 6,90 - 6,99 (m, 2 H) 7,06 (d, $J=1,83$ Hz, 1 H) 7,11 (d, $J=6,95$ Hz, 1 H) 7,20 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 7,24 (d, $J=8,05$ Hz, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 8,34 (s, 1 H).
- 10 Comp. nº 37: (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,40 - 0,53 (m, 2 H) 0,53 - 0,65 (m, 2 H) 1,31 - 1,53 (m, 1 H) 2,10 (s, 3 H) 3,76 (s, 3 H) 4,30 (d, $J=7,32$ Hz, 2 H) 6,92 - 7,00 (m, 2 H) 7,06 (d, $J=1,83$ Hz, 1 H) 7,11 (d, $J=7,32$ Hz, 1 H) 7,20 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 7,24 (d, $J=8,05$ Hz, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,40 (s, 1 H).
- 15 Comp. nº 38: (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,42 - 0,50 (m, 2 H) 0,54 - 0,63 (m, 2 H) 1,29 - 1,51 (m, 1 H) 2,46 (s, 3 H) 3,87 (s, 3 H) 4,30 (d, $J=7,32$ Hz, 2 H) 6,92 - 7,01 (m, 2 H) 7,06 - 7,11 (m, 2 H) 7,21 (s, 1 H) 7,23 (d, $J=8,05$ Hz, 1 H) 7,49 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H).
- 20 Comp. nº 39: (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,10 (s, 3 H) 2,64 (s, 3 H) 3,76 (s, 3 H) 3,84 (s, 3 H) 6,94 - 7,03 (m, 2 H) 7,07 (d, $J=2,02$ Hz, 1 H) 7,10 - 7,18 (m, 2 H) 7,21 (d, $J=8,07$ Hz, 1 H) 7,24 - 7,31 (m, 3 H) 7,52 (t, $J=8,28$ Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H).
- 20 Comp. nº 40: (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,45 (s, 3 H), 2,62 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 6,98 - 7,05 (m, 2 H), 7,09 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H), 7,14 (d, $J=6,9$ Hz, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 7,27 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 7,41 - 7,53 (m, 3 H), 7,71 - 7,82 (m, 2 H), 8,39 (s, 1 H).
- 25 Comp. nº 42: (360 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,52 (s, 3 H) 2,61 (s, 3 H) 3,90 (s, 3 H) 4,02 (s, 3 H) 6,93 (d, $J=6,22$ Hz, 1 H) 7,04 - 7,16 (m, 3 H) 7,32 (s, 1 H) 7,38 (dd, $J=8,42, 1,83$ Hz, 1 H) 7,49 (t, $J=8,23$ Hz, 1 H) 7,63 - 7,69 (m, 2 H) 7,79 (d, $J=6,22$ Hz, 1 H) 7,98 (d, $J=1,83$ Hz, 1 H).
- 30 Comp. nº 43: (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,38 - 0,50 (m, 2 H) 0,54 - 0,65 (m, 2 H) 1,30 - 1,50 (m, 1 H) 2,53 (s, 3 H) 4,28 (s ancho, 2 H) 7,02 (t, $J=7,68$ Hz, 1 H) 7,11 (d, $J=6,95$ Hz, 1 H) 7,42 (d, $J=8,05$ Hz, 1 H) 7,72 - 7,87 (m, 2 H) 7,87 - 7,98 (m, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 9,22 (s ancho, 1 H).
- 35 Comp. nº 44: (360 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,57 (s, 3 H) 5,01 (q, $J=8,42$ Hz, 2 H) 6,79 (s, 1 H) 7,01 - 7,11 (m, 2 H) 7,23 (dd, $J=7,68, 1,83$ Hz, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 7,57 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 7,71 (dd, $J=8,42, 2,56$ Hz, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,61 (d, $J=2,56$ Hz, 1 H).
- 40 Comp. nº 46: (360 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,61 (s, 3 H), 2,62 (s, 3 H), 6,85 (s, 1 H), 6,97 - 7,07 (m, 1 H), 7,12 (d, $J=6,9$ Hz, 1 H), 7,19 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 7,22 - 7,32 (m, 2 H), 7,52 - 7,61 (m, 3 H), 7,71 (dd, $J=8,8, 2,9$ Hz, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 8,64 (d, $J=2,6$ Hz, 1 H).
- 40 Comp. nº 48: (360 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,41 (d, $J=6,95$ Hz, 6 H) 3,15 (spt, $J=6,95$ Hz, 1 H) 5,00 (q, $J=8,29$ Hz, 2 H) 6,82 (s, 1 H) 7,05 (t, $J=7,68$ Hz, 1 H) 7,10 (d, $J=6,95$ Hz, 1 H) 7,13 (s, 1 H) 7,17 (d, $J=8,05$ Hz, 1 H) 7,34 (m, $J=8,42$ Hz, 2 H) 7,59 (m, $J=8,42$ Hz, 2 H) 8,01 (s, 1 H).
- 45 Comp. nº 49: (360 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,71 (s, 3 H) 3,90 (s, 3 H) 4,22 (s, 3 H) 6,81 (s, 1 H) 6,88 - 6,96 (m, 2 H) 7,02 (t, $J=7,68$ Hz, 1 H) 7,13 (d, $J=7,68$ Hz, 1 H) 7,17 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 7,49 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 7,90 (s, 1 H).
- 50 Comp. nº 50: (360 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,34 (t, $J=2,0$ Hz, 3 H), 2,72 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 6,90 - 6,95 (m, 2 H), 6,97 (dd, $J=8,2, 2,0$ Hz, 1 H), 7,01 - 7,08 (m, 2 H), 7,16 (d, $J=6,9$ Hz, 1 H), 7,24 (dd, $J=8,4, 0,7$ Hz, 1 H), 7,51 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 7,82 (td, $J=8,5, 6,0$ Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 8,36 (d, $J=2,6$ Hz, 1 H).

Comp. nº 51: (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,43 (s, 3 H) 2,47 (s, 3 H) 3,91 (s, 3 H) 5,46 (q, $J=9,03$ Hz, 2 H) 6,85 (s, 1 H) 7,15 (dd, $J=8,42$, 1,83 Hz, 1 H) 7,22 (d, $J=1,83$ Hz, 1 H) 7,30 (s, 1 H) 7,61 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 9,11 (s, 1 H).

5

Comp. nº 52: (360 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,31 (d, $J=0,73$ Hz, 3 H) 5,00 (q, $J=8,42$ Hz, 2 H) 6,84 (s, 1 H) 6,93 (q, $J=1,46$ Hz, 1 H) 7,03 - 7,09 (m, 2 H) 7,13 (dd, $J=7,32$, 0,73 Hz, 1 H) 7,20 (dd, $J=12,62$, 2,38 Hz, 1 H) 7,23 - 7,30 (m, 2 H) 7,66 (t, $J=1,46$ Hz, 1 H) 8,03 (s, 1 H).

10 Comp. nº 53: (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,64 (s, 3 H) 3,84 (s, 3 H) 3,86 (s, 3 H) 6,34 (d, $J=1,83$ Hz, 1 H) 6,98 (t, $J=7,86$ Hz, 1 H) 7,06 - 7,16 (m, 2 H) 7,23 - 7,29 (m, 3 H) 7,35 - 7,43 (m, 4 H) 7,45 (d, $J=1,83$ Hz, 1 H) 7,52 (t, $J=8,23$ Hz, 1 H).

15 Comp. nº 54: (360 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,30 (d, $J=0,73$ Hz, 3 H) 4,07 (s, 3 H) 5,01 (q, $J=8,42$ Hz, 2 H) 6,60 (d, $J=8,05$ Hz, 1 H) 6,89 (t, $J=1,10$ Hz, 1 H) 7,12 (dd, $J=8,60$, 7,50 Hz, 1 H) 7,22 - 7,29 (m, 1 H) 7,44 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 7,64 (d, $J=1,10$ Hz, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,05 (d, $J=7,32$ Hz, 1 H).

20 Comp. nº 55: (360 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 5,06 (q, $J=8,05$ Hz, 2 H) 6,58 (s, 1 H) 6,94 (s, 1 H) 7,10 (dd, $J=8,60$, 2,38 Hz, 1 H) 7,19 (dd, $J=12,26$, 2,38 Hz, 1 H) 7,30 (t, $J=8,60$ Hz, 1 H) 7,68 (s, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 8,83 (s, 1 H).

25 Comp. nº 56: (360 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,32 (d, $J=6,95$ Hz, 6 H) 2,51 (s, 3 H) 2,96 - 3,13 (m, $J=13,79$, 6,89, 6,89, 6,89, 6,89 Hz, 1 H) 3,93 (s, 3 H) 4,98 (q, $J=8,29$ Hz, 2 H) 6,87 (s, 1 H) 7,02 - 7,14 (m, 3 H) 7,75 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,58 (s, 1 H). Comp. nº 57: (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,27 (d, $J=6,95$ Hz, 6 H) 2,16 (s, 3 H) 3,05 (spt, $J=6,95$ Hz, 1 H) 4,06 (s, 3 H) 5,47 (q, $J=9,15$ Hz, 2 H) 7,13 (s, 1 H) 7,16 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 7,74 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 7,77 (d, $J=1,10$ Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,57 (s, 1 H) 9,82 (s, 1 H).

Farmacología

A) Selección de los compuestos de la invención para la actividad moduladora de γ -secretasa

A1) Método 1

30 La selección se llevó a cabo usando células SKNBE2 que portaban el tipo salvaje APP 695, hecho crecer en un medio de Eagle modificado de Dulbecco/mezcla nutriente F-12 (mezcla DMEM/NUT F-12) (HAM) proporcionada por la entidad Gibco (nº de catálogo 31330-38) que contenía 5% de suero/Fe complementado con 1% de aminoácidos no esenciales. Las células se hicieron crecer hasta casi confluencia.

35 La selección se realizó usando el ensayo descrito por Citron et al (1997) Nature Medicine 3: 67. Brevemente, las células se dispusieron en placas en una placa de 96 pocillos a aproximadamente 10^5 células/ml un día antes de la adición de los compuestos. Los compuestos fueron añadidos a las celdas en un cultivo Ultraculture (Lonza, BE12-725F) complementado con 1% de glutamina (Invitrogen, 25030-024) durante 18 horas. Los medios fueron ensayados mediante dos ensayos ELISA en emparejado, para A β 42 y A β total. La toxicidad de los compuestos se ensayó mediante el reactivo de proliferación celular WST 1 (Roche, 1.644.807) según el protocolo del fabricante.

40 Para cuantificar la cantidad de A β 42 en la materia sobrenadante celular, se usaron estuches de ensayo de ensayo inmunoabsorbente asociado a enzimas (ELISA) disponibles en el comercio (Innotest® β -Amyloid₍₁₋₄₂₎, Innogenetics N.V., Ghent, Belgium). El ELISA de A β 42 se realizó esencialmente según el protocolo del fabricante. Brevemente, se prepararon los patrones (diluciones de A β 42 sintético) en Eppendorf de polipropileno con concentraciones finales de 8.000 hasta 3,9 pg/ml (etapa de dilución 1/2). Las muestras, los patrones y las muestras en blanco (100 ul) fueron
45 añadidas a la placa revestida con anti-A β 42 complementada con el estuche de ensayo (el anticuerpo de captura reconoce selectivamente el extremo en el C terminal del antígeno). La placa se dejó incubar 3 h a 25°C con el fin de permitir la formación del complejo de anticuerpo-amiloide. A continuación de esta incubación y después de las etapas de lavado, se añadió un conjugado de anticuerpo anti-A β (3 de 6 biotinilado) y se incubó durante un mínimo de 1 hora con el fin de permitir la formación de complejo anticuerpo-amiloide-anticuerpo. Después de una incubación
50 y las etapas de lavado apropiadas, se añadió conjugado de estreptavidina-peroxidasa, seguido 30 minutos

después de la adición de una mezcla de 3,3',5,5'-tetrametilbencidina (TMB)/peróxido, dando lugar a la conversión del sustrato en un producto coloreado. Esta reacción se detuvo mediante la adición de ácido sulfúrico (0,9 N) y la intensidad del color se midió por medio de fotometría con un lector de ELISA con un filtro de 450 nm.

5 Para cuantificar la cantidad d Aβtotal en la materia sobrenadante celular, se añadieron muestras y patrones a una placa revestida con 6E10. La placa se dejó incubar durante una noche a 4°C con el fin de permitir la formación del complejo de anticuerpo-amiloide. A continuación de esta incubación y después de las etapas de lavado posteriores se añadió un conjugado selectivo de anticuerpo anti-Aβ (4G8 biotinilado) y se incubó durante un mínimo de 1 hora con el fin de permitir la formación del complejo anticuerpo-amiloide-anticuerpo. Después de la incubación y de las etapas de lavado apropiadas, se añadió un conjugado de estreptavidina-peroxidasa, seguido 30 minutos más tarde de la adición de sustrato de peroxidasa fluorogénico Quanta Blu según las instrucciones del fabricante (Pierce Corp., Rockford, Il).

15 Para obtener los valores recogidos en la Tabla 3a, las curvas sigmoidales de respuesta a la dosis fueron analizadas mediante ajuste de curvas por ordenador, con el porcentaje de inhibición representado frente a la concentración de compuesto. Se usó una concentración de 4 parámetros (modelo 205) en ajuste XL para determinar la IC₅₀. La parte superior y la parte inferior de la curva se fijaron a 100 y 0, respectivamente, y la pendiente de la subida se fijó en 1. La IC₅₀ representa la concentración de un compuesto que es necesaria para inhibir un efecto biológico en 50% (en este caso, es la concentración a la que el nivel de péptido Aβ es reducido en 50%).

Los valores de IC₅₀ se muestran en la Tabla 3a:

Comp. n°	IC ₅₀ Aβ42 (μM)	IC ₅₀ Aβtotal (μM)
1	0,046	>3
15	0,075	>3
2	0,007	>1
19	0,126	>3
3	0,113	>3
10	0,099	>3
40	0,186	>3
4	0,055	>3
46	0,199	>3
22	>3	>3
9	1,467	>10
31	0,126	>3

Comp. n°	IC ₅₀ Aβ42 (μM)	IC ₅₀ Aβtotal (μM)
29	0,028	>1
16	0,190	>3
30	0,127	>3
23	1,036	n.d.
14	0,029	n.d.
20	0,067	>3
50	0,865	n.d.
39	0,029	>3
5	0,031	>3
42	0,091	>3
13	0,283	>3
6	0,152	>3

Comp. n°	IC ₅₀ Aβ42 (μM)	IC ₅₀ Aβtotal (μM)
11	0,077	>3
32	2,131	>3
25	1,74	>150
34	0,359	n.d.
37	2,658	>3
35	0,382	>3
7	0,229	>3
38	0,518	>3
8	0,180	>10
44	0,513	>3
18	0,479	>3
45	0,023	>3

20 A2) Método 2

Se llevó a cabo una selección usando células SKNBE2 que portaban el tipo salvaje APP695, hechas crecer en medio de Eagle modificado de Dulbecco /mezcla nutriente F-12 (mezcla DMEM/NUT F-12) (HAM) proporcionada por la entidad Invitrogen (n° de catalogo 10371-029) que contenía 5% de suero/Fe complementado con 1% de aminoácidos no esenciales, 1-glutamina 2mM, Hepes 15 mM, penicilina 50 U/ml (unidades/ml) y estreptomycin 50 ug/ml. Las células se hicieron crecer hasta confluencia.

25 La selección se realizó usando una modificación del ensayo descrito por Citron et al (1997) Nature Medicine 3: 67. Brevemente, las células se dispusieron en placas en una placa de 384 pocillos a 10⁴ células/pocillo en Ultraculture (Lonza, BE12-725F) complementado con 1% de glutamina (Invitrogen, 25030-024), 1% de aminoácidos no esenciales (NEAA), 50 U/ml de penicilina y 50 ug/ml de estreptomycin en presencia de compuesto del ensayo a diferentes concentraciones de ensayo. La mezcla de células/compuesto se incubó durante una noche a 37°C,

5% de CO₂. Al siguiente día los medios fueron ensayados mediante dos inmuno-ensayos en emparejado, en cuanto a Aβ42 y Aβtotal.

5 Las concentraciones de Aβtotal y Aβ42 se cuantificaron en la materia sobrenadante celular usando la tecnología Aphalisa (Perkin Elmer). Aphalisa es un ensayo en emparejado que usa anticuerpo biotinilado unido a gránulos donantes revestidos con estreptavidina y anticuerpo conjugado a gránulos aceptores. En presencia de antígeno, los gránulos entran en estrecha proximidad. La excitación de los gránulos donantes provoca la liberación de moléculas de oxígeno singlete que provocan una cascada de transferencia de energía en los gránulos aceptores, dando lugar a la emisión de luz. Para cuantificar la cantidad de Aβ42 en la materia sobrenadante celular, el anticuerpo monoclonal específico para el C terminal de Aβ42 (JRF/cAβ42/26) fue acoplado a los gránulos receptores y se usó anticuerpo biotinilado específico para el N terminal de Aβ (JRF/Aβ N/25) para reaccionar con los gránulos donantes. Para 10 cuantificar la cantidad de Aβtotal en la materia sobrenadante celular, el anticuerpo monoclonal específico para el N terminal de Aβ (JRF/AβN/25) fue acoplado a los gránulos receptores y se usó anticuerpo biotinilado específico para la región media de Aβ4G8 biotinilado para reaccionar con los gránulos donantes.

15 Para obtener los valores recogidos en la Tabla 3b, se calcularon los datos como un porcentaje de la cantidad máxima de Beta42 amiloide medida en ausencia del compuesto del ensayo. Las curvas sigmoidales de respuesta a la dosis se analizaron usando un análisis de regresión no lineal con el porcentaje de testigo representado gráficamente frente a la LOG de concentración del compuesto. Se usó una ecuación de 4 parámetros para determinar la IC₅₀.

Los valores de IC₅₀ se muestran en la Tabla 3b ("n.d." significa no determinado):

Comp. nº	IC ₅₀ Aβ42 (μM)	IC ₅₀ Aβtotal (μM)
1	0.081	8.318
2	0.007	6,457
3	<3	>3
4	0,022	4,786
5	0,018	8,128
6	0,162	3,981
7	0,055	>10
8	0,177	>10
9	<3	>3
10	<3	>3
11	<3	>3
12	>3	n.d.
13	0,079	>10

Comp. nº	IC ₅₀ Aβ42 (μM)	IC ₅₀ Aβtotal (μM)
14	0.020	7,079
15	0,014	6,607
16	0,054	8,511
17	>3	>3
18	0,331	>10
19	0,123	3,020
20	0,059	6,026
21	>3	>3
22	>3	>3
23	0,724	>10
24	>3	>3
25	1,259	48,978
26	>3	>3

Comp. nº	IC ₅₀ Aβ42 (μM)	IC ₅₀ Aβtotal (μM)
27	>3	n.d.
28	>3	n.d.
29	0,015	>10
30	0,129	>10
31	0,037	>10
32	>3	>3
33	0,166	>10
34	0,479	>10
35	0,166	>10
36	>3	n.d.
37	>3	>3
38	0,234	4,677
39	0,030	>10

20

Comp. nº	IC ₅₀ Aβ42 (μM)	IC ₅₀ Aβtotal (μM)
40	0.032	5,495
41	>3	>3
42	0,120	4,365
43	1,413	n.d.
44	0,363	>10
45	0,018	6,761

Comp. nº	IC ₅₀ Aβ42 (μM)	IC ₅₀ Aβtotal (μM)
46	0,066	4,266
47	0,035	6,918
48	>3	>3
49	>3	>3
50	0,676	>10
51	0,234	5,248

Comp. nº	IC ₅₀ Aβ42 (μM)	IC ₅₀ Aβtotal (μM)
52	0,339	>10
53	0,631	>10
54	0,066	>10
55	0,603	>10
56	0,708	>10
57	0,107	1,660

B) Demostración de la eficacia in vivo

Los agentes de disminución de A β 42 de la invención pueden ser usados para tratar Ad en mamíferos como seres humanos o, alternativamente, demostrar su eficacia en modelos de animales como, pero sin limitación, ratón, rata o cobaya. El mamífero puede no estar diagnosticado con AD o puede tener una predisposición genética a AD, pero puede ser transgénico, de forma que sobreproduzca y deposite eventualmente A β de una manera similar a la observada en seres humanos afectados por AD.

Los agentes de disminución de A β 42 pueden ser administrados en cualquier forma estándar usando cualquier método estándar. Por ejemplo, pero sin limitación los agentes de limitación de A β 42 pueden estar en la forma de un líquido, comprimidos o cápsulas que son tomados por vía oral o por inyección. Los agentes de disminución de A β 42 pueden ser administrados a cualquier dosis que sea suficiente para reducir significativamente los niveles de A β 42 en sangre, plasma sanguíneo, suero, fluido cerebrospinal (CSS) o cerebro.

Para determinar si la administración aguda de un agente de disminución de A β 42 reduciría los niveles de A β 42, se usaron roedores no transgénicos, por ejemplo, ratones o ratas. Alternativamente, pueden ser usados ratones Tg 2576 de dos a tres meses que expresan APP695 que contienen la variante "sueca" o un ratón transgénico en modelo desarrollado por Dr. Fred Van Leuven (K.U.Leuven, Bélgica) y colaboradores, con expresión específica para neuronas de un mutante clínico de la proteína precursora amiloide humana [V717I] (Moechars et al., 1999 J. Biol. Chem. 274, 6483). Los ratones transgénicos jóvenes tenían niveles elevados de A β en el cerebro pero ningún depósito de A β detectable. Aproximadamente a los 6-8 meses de edad, los ratones transgénicos comenzaron a mostrar una acumulación espontánea y progresiva de β -amiloide (A β en el cerebro, dando lugar finalmente a placas amiloides en el subiculum, hipocampo y corteza. Los animales tratados con el agente de reducción de A β 42 fueron examinados y comparados con los no tratados o tratados con vehículo y los niveles cerebrales de A β 42 soluble y A β total se cuantificarían mediante técnicas estándar, por ejemplo, usando ELISA. Los períodos de tratamiento variaron desde horas hasta días y fueron ajustados basados en los resultados de la disminución de A β 42 una vez que se estableciera el transcurso de la aparición del efecto.

Se muestra un protocolo típico para medir la disminución de A β 42 in vivo pero es solamente una de las muchas variaciones que podrían ser usadas para optimizar los niveles de A β detectable. Por ejemplo, se formularon compuestos de disminución de A β 42 en 20% de Captisol® (un sulfobutil-éter de β -ciclodextrina) en agua o 20% de hidroxipropil. B-ciclodextrina. Los agentes de disminución de A β 42 fueron administrados como un a dosis oral única o mediante una cualquier vía de administración aceptable a animales en ayunas durante una noche. Después de cuatro horas, los animales fueron sacrificados y se analizaron los niveles de A β 42.

Se recogió sangre por decapitación y las extracciones de sangre en tubos de recogida tratados con EDTA. La sangre se centrifugó a 1900 g durante 10 minutos (min) a 4°C y el plasma se recuperó y se congeló súbitamente para un análisis posterior. El cerebro fue extirpado del cráneo parte posterior del cráneo. El cerebelo fue extirpado y se separaron los hemisferios izquierdo y derecho. El hemisferio izquierdo fue almacenado a -18°C para un análisis cuantitativo de niveles de compuesto del ensayo. El hemisferio derecho fue aclarado con tampón de solución salina tamponada con fosfato (PBS) e inmediatamente congelado en hielo seco y almacenado a -80°C hasta una homegeneización para ensayos bioquímicos.

Los cerebros de los ratones se volvieron en suspensión en 10 volúmenes 0,4% de DEA (dietilamina)/NaCl 50 mM, pH 10 (para animales no transgénicos) o 0,1% de 3-[(3-colaminopropil)-dimetil-amonio]-1-propanosulfonato (CHAPS) en solución salina tamponada con tris (TBS) (para animales transgénicos) que contenía inhibidores de proteasa (Roche - 11873580001 o 04693159001) por gramo de tejido, por ejemplo, para 0,158 g de cerebro, con adición de 1,58 ml de 0,4% de DEA. Todas las muestras fueron sometidas a ultrasonidos durante 30 s en hielo a una aportación de potencia de 20% (modo de impulso). Los homogenatos se centrifugaron a 221.300 xg durante 50 minutos. Las materias sobrenadantes resultantes a velocidad elevada fueron seguidamente transferidos a tubos de nueva aportación y fueron adicionalmente purificadas antes de la siguiente etapa. Una parte de la materia sobrenadante se neutralizó con 10% de Tris-HCl 0,5 M y esto se usó para cuantificar la A β total

Las materias sobrenadantes obtenidas fueron purificadas con columnas de fase inversa Water Oasis HLB (Waters Corp., Milford, MA) para separar material inmunoreactivo no específico de los lisados cerebrales con posterioridad a la detección de A β . Usando un vacío de admisión, todas las soluciones se hicieron pasar a través de las columnas a una velocidad de aproximadamente 1 ml/min de forma que la presión de vacío se ajustara consecuentemente durante todo el procedimiento. Las columnas fueron previamente acondicionadas con 1 ml de MeOH al 100% antes de equilibrar con 1 ml de H₂O. Los lisados cerebrales no neutralizados fueron introducidos en las columnas. Las muestras introducidas se lavaron seguidamente dos veces, siendo realizado un primer lavado con 1 ml de MeOH al 5% y el segundo lavado con 1 ml de MeOH al 30%. Finalmente, el A β fue eluido desde las columnas en el

interior de tubos de vidrio de 100 x 30 mM, con una solución de MeOH al 90% con NH₄OH al 2%. El eluato fue seguidamente transferido a tubos de 1,5 ml y concentrado en un concentrador de velocidad a vacío con calor elevado durante aproximadamente 1,5-2h a 70°C. El A β seguidamente se volvió a poner en suspensión en medio exento de suero para fines generales UltraCULTURE (Cambrex Corp., Walkersville, MD) más la adición de inhibidores de proteasa según la recomendación de los fabricantes.

Para cuantificar la cantidad de A β 42 en la fracción soluble de los homogenatos cerebrales, se usaron estuches de ensayo disponibles en el comercio de ensayo inmunoabsorbente asociado a enzima (ELISA) (por ejemplo Innostest® β -Amyloid₍₁₋₄₂₎, Innogenetics N.V., Ghent, Bélgica)). El ELISA de A β 42 se realizó usando la placa proporcionada con el estuche solamente. Brevemente, se prepararon patrones (una dilución de A β -1-42 brevemente, los patrones (una dilución de A β 1-42 sintético) se prepararon en un tubo Eppendorf de 1,5 ml en Ultraculture, con concentraciones finales que variaron en el intervalo de 25.000 a 1,5 pg/ml. Las muestras, los patrones y las muestras en blanco (60 ul) fueron añadidos a una placa revestida con anti-Au42 (el anticuerpo de captura reconoce selectivamente el extremo C terminal del antígeno). La placa se dejó incubar durante una noche a 4°C con el fin de permitir la formación del complejo de anticuerpo-amiloide. A continuación de esta incubación y las posteriores etapas de lavado, se añadió un conjugado selectivo de anticuerpo anti-Au (anticuerpo de detección biotinilado, por ejemplo, 4G8 (Covance Research Products, Dedham, MA) y se incubó durante un mínimo de 1 h con el fin de permitir la formación del complejo de anticuerpo-amiloide-anticuerpo. Después de la incubación y las etapas de lavado apropiadas, se añadió conjugado de estreptavidina-peroxidasa, seguido 50 minutos después de la adición de sustrato de peroxidasa fluorogénica Quanta Blu según las instrucciones del fabricante (Pierce Corp., Rockford, IL). Se realizó una lectura cinética cada 5 minutos durante 30 minutos (excitación 320 nm/emisión 420 nm). Para cuantificar la cantidad de A β total en la fracción soluble de los homogenatos cerebrales, se añadieron muestras y patrones a placa revestida con JRF/rA β /2. La placa se dejó incubar durante una noche a 4°C con el fin de permitir la formación de complejo anticuerpo-amiloide. Seguidamente se realizó el ELISA como para la detección de A β 42.

En este modelo, una disminución de al menos de 20% A β 42 para los animales sin tratar sería ventajosa.

Los resultados se muestran en la Tabla 4:

Comp. n°	A β 42 (%Ctrl) Media	A β total (%Ctrl) Media
1	94	108
15	69	94
2	59	90

Comp. n°	A β 42 (%Ctrl) Media	A β total (%Ctrl) Media
29	96	98
42	104	100
6	79	95

Comp. n°	A β 42 (%Ctrl) Media	A β total (%Ctrl) Media
38	123	106
54	72	109

C) Efecto de la actividad de tratamiento Notch sobre el complejo de γ -secretasa

Ensayo Notch exento de células

El dominio de transmembrana Notch es escindido mediante gamma-secretasa para liberar dominio C-terminal intracelular Notch (NICD). La Notch es una proteína señalizadora que desempeña una función crucial en los procedimientos de desarrollo y, por tanto, son preferidos compuestos que no muestren un efecto sobre la actividad de tratamiento Notch del complejo de γ -secretasa.

Para verificar el efecto de los compuestos sobre la producción en NICD, se preparó un sustrato Notch recombinante (N99). El sustrato Notch comprendido por fragmento Notch de ratón /V1711- E1809), una metionina N-terminal y una secuencia FLAG C-terminal (DYDDDDK) fue expresado en E.Coli y purificado en una columna que contenía una matriz de afinidad M2 anti-FLAG.

Un ensayo Notch típico exento de células consistió en sustrato Notch 0,3-0,5 μ m, una preparación enriquecida de gamma-secretasa y 1 uM de un compuesto de ensayo (compuesto 45 de la presente invención). Los testigos incluían un inhibidor de gamma-secretasa (GSI), como éster 1,1-dimetiletílico de (2S)-N-[2-(3,5-difluorofenil)acetil]-L-alanil-2-fenil-glicina (DAPT) o (2S)-2-hidroxi-3-metil-N-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[[[(1S)-2,3,4,5-tetrahidro-3-metil-2-oxo-1H-3-benzazepin-1-il]amino]etil]-butanamide (Semagacestat) y DMSO, siendo la concentración final de DMSO de 1%. El sustrato Notch recombinante fue previamente con DTT (1,4-ditiotreitól) 17 uM y SDS (dodecil-sulfato de

5 sodio) al 0,02% y se calentó a 65°C durante 10 min. La mezcla de sustrato, gamma-secretasa y compuesto/DMSO se incubó a 37°C durante 6 a 22 horas (h). una incubación de seis horas fue suficiente para producir la cantidad máxima de NICD y el producto escindido permaneció estable durante 16 h adicionales. Los productos de reacción se trataron para SDS PAGE (dodecilsulfato de sodio-electroforesis de gel de poliacrilamina) y transferencia Western. Las transferencias fueron sondadas con un anticuerpo anti-Flag M2, seguido de anticuerpo secundario infrarrojos LI-COR y se analizaron con el sistema de formación de imágenes infrarrojas Odyssey (LI-COR® Biosciences).

10 En el ensayo Notch exento de células, ninguno de los compuestos del ensayo (compuesto 45 de la presente invención inhibió la escisión de C99 por γ -secretasa, mientras que la producción de NICD fue bloqueada por el GSI testigo (DAPT o Semagacestat). Por tanto, se demostró que el compuesto 45 de la presente invención no mostró ningún efecto sobre la actividad de tratamiento Notch de complejo de γ -secretasa (producción de INCD).

Ejemplos de composiciones

Un "ingrediente activo" (i.a.), como se usa en todos estos ejemplos, se refiere a un compuesto de fórmula (I), que incluye cualquier forma isómera estereoquímica del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo; en particular uno cualquiera de los compuestos ilustrados con los ejemplos.

15 Ejemplos típicos de recetas para la formulación de la invención son como sigue:

1. Comprimidos

Ingrediente activo	5 a 500 mg
Fosfato de dicalcio	20 mg
Lactosa	30 mg
Talco	10 mg
Estearato de magnesio	5 mg
Almidón de patata	200 mg añadidos

2. Suspensión

20 Se prepara una suspensión acuosa para administración oral de forma que cada milímetro contiene 1 a 5 mg de ingrediente activo, 50 mg de carboximetil-celulosa de sodio, 1 mg de benzoato de sodio, 500 mg de sorbitol y agua añadida a 1 ml.

3. Preparación inyectable

Se prepara una composición parenteral agitando 1,5% (peso/volumen) de ingerdiente activo en solución de NaCl al 0,9% o en 10% en volumen de propilenglicol en agua.

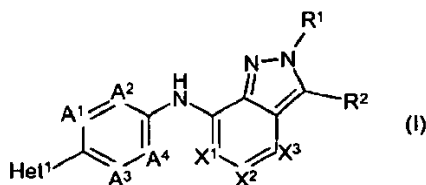
25 4. Ungüento

Ingrediente activo	5 a 1000 mg
Alcohol estearílico	3 g
Lanolina	5 g
Petróleo blanco	15 g
Agua	100 g añadidos

En este ejemplo, el ingrediente activo puede ser sustituido con la misma cantidad de cualquiera de los compuestos según la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos ilustrados en los ejemplos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



5 o una forma estereoisómera del mismo, en la cual

R^1 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquiloxi C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , tetrahidropirano, tetrahydrofuranilo y fenilo; cicloalquilo C_{3-7} ; tetrahidropirano, tetrahydrofuranilo, 1,3-benzodioxolilo o fenilo; en que cada fenilo independiente está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en halo, ciano, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo y alquiloxi C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

R^2 es hidrógeno, ciano o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados cada uno entre el grupo que consiste en alquiloxi C_{1-4} , halo y NR^3R^4 ;

X^1 es CH o N;

15 X^2 es CR^5 o N;

R^5 es hidrógeno, halo, ciano, alquiloxi C_{1-4} o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados cada uno entre el grupo que consiste en halo, alquiloxi C_{1-4} y NR^3R^4 ;

X^3 es CR^6 o N;

20 R^6 es hidrógeno, halo, ciano, alquiloxi C_{1-4} o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquiloxi C_{1-4} y NR^3R^4 ;

en que cada R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} o acilo C_{1-4} ;

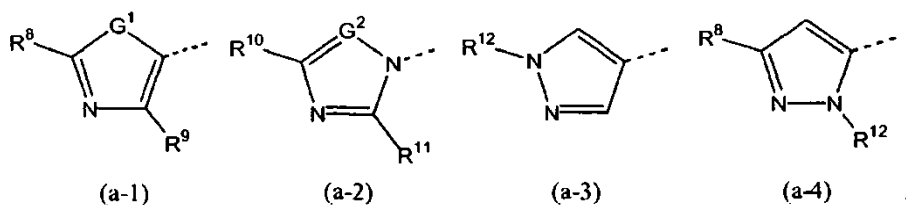
en que cada R^4 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} o acilo C_{1-4} ;

con la condición de que no más de dos de X^1 , X^2 y X^3 son N;

A^1 es CR^7 o N; en que R^7 es hidrógeno, halo o alquiloxi C_{1-4} ;

25 A^2 , A^3 y A^4 son cada uno independientemente CH o N; con la condición de que no más de dos de A^1 , A^2 , A^3 y A^4 son N;

Het¹ es un heterociclo aromático de 5 miembros que tiene la fórmula (a-1), (a-2), (a-3) o (a-4)



R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

5 R¹² es alquilo C₁₋₄;

G¹ es O o S;

G² es CH o N;

o una sal por adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

2. El compuesto según la reivindicación 1 o una forma estereoisómera del mismo, en el cual

10 R¹ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquiloxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇ y fenilo;

cicloalquilo C₃₋₇, tetrahidropirano, 1,3-benzodioxolilo o fenilo;

en que cada fenilo independientemente está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₄ y alquiloxi C₁₋₄;

15 R₂ es hidrógeno, ciano o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes NH₂;

X² es CR⁵ o N; en particular X² es CR⁵;

R⁵ es hidrógeno, halo, ciano o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes NH₂;

X³ es CH o N;

A² es CH o N y A³ y A₄ son CH;

20 Het¹ es un heterociclo aromático de 5 miembros que tiene la fórmula (a-1), (a-2), (a-3) o (a-4);

R¹⁰ es alquilo C₁₋₄;

R¹¹ es hidrógeno;

R⁸ es hidrógeno;

R¹² es alquilo C₁₋₄;

25 o una sal por adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

3. El compuesto según la reivindicación 1 o una forma estereoisómera del mismo, en el cual

R¹ es fenilo sustituido con un sustituyente alquiloxi C₁₋₄; o R¹ es alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes halo;

R₂ es hidrógeno;

30 X¹, X² y X³ son CH;

A¹ es CR⁷; en que R⁷ es alquiloxi C₁₋₄;

A², A³ y A⁴ son CH;

Het¹ tiene la fórmula (a-1) o (a-2);

G¹ es O;

G² es CH;

5 R⁸ es alquilo C₁₋₄;

R¹⁰ es alquilo C₁₋₄;

R⁹ es hidrógeno;

o una sal por adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

4. El compuesto según la reivindicación 3 o una forma estereoisómera del mismo, en el cual

10 R¹ es fenilo sustituido con un sustituyente alquilo C₁₋₄;

Het¹ tiene la fórmula (a-2);

o una sal por adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

5. El compuesto según la reivindicación 1 o una forma estereoisómera del mismo, en el cual

15 R¹ es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄;

o una sal por adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

6. El compuesto según la reivindicación 1 o una forma estereoisómera del mismo, en el cual

R¹ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; o una sal por adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

20 7. El compuesto según la reivindicación 1, en que el compuesto se selecciona entre el grupo que comprende N-[3-metoxi-4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-7-amina y N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(3-metoxifenil)-3-metil-2H-indazol-7-amina, incluida cualquier forma isómera estereoquímica del mismo y sus sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo.

25 8. Una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

9. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para ser usado como un medicamento.

30 10. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para ser usado en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o estado seleccionado entre enfermedad de Alzheimer, lesión cerebral traumática, impedimento cognitivo leve, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía, amiloide cerebral, demencia por infarto múltiple, síndrome de Down, demencia asociada con enfermedad de Parkinson y demencia asociada con beta-amiloide.

11. El compuesto según la reivindicación 10, en el que la enfermedad es la enfermedad de Alzheimer.

35