

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 512 840**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4196 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.01.2011** **E 11700171 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.07.2014** **EP 2523955**

54 Título: **Derivados de triazol bicíclicos sustituidos novedosos como moduladores de gamma-secretasa**

30 Prioridad:

29.07.2010 EP 10171292

15.01.2010 EP 10150892

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

24.10.2014

73 Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICALS, INC. (50.0%)

1125 Trenton-Harbourton Road

Titusville, NJ 08560, US y

CELLZOME LIMITED (50.0%)

72 Inventor/es:

DE CLEYN, MICHEL ANNA JOZEF;

VAN BRANDT, SVEN FRANCISCUS ANNA;

GIJSEN, HENRICUS JACOBUS MARIA;

BERTHELOT, DIDIER JEAN-CLAUDE y

OEHLRICH, DANIEL

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 512 840 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 triazol bicíclicos sustituidos novedosos como moduladores de gamma-secretasa

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a derivados de triazol bicíclicos sustituidos novedosos útiles como moduladores de gamma-secretasa. La invención se refiere además a procedimientos para preparar tales compuestos novedosos, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos como principio activo así como al uso de dichos compuestos como medicamento.

Antecedentes de la invención

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo progresivo caracterizado por pérdida de memoria, cognición y estabilidad conductual. La EA afecta al 6-10% de la población mayor de 65 años y hasta el 50% mayor de 85 años. Es la causa principal de demencia y la tercera causa principal de muerte tras la enfermedad cardiovascular y el cáncer. Actualmente no existe un tratamiento eficaz contra EA. El coste neto total relacionado con EA en los EE.UU. supera los 100.000 millones de dólares al año.

La EA no tiene una etiología sencilla, sin embargo, se ha asociado con determinados factores de riesgo que incluyen (1) edad, (2) historia familiar y (3) traumatismo craneoencefálico;

otros factores incluyen toxinas ambientales y niveles bajos de educación. Las lesiones neuropatológicas específicas en las cortezas límbica y cerebral incluyen ovillos neurofibrilares intracelulares que consisten en proteína tau hiperfosforilada y la deposición extracelular de agregados fibrilares de péptidos beta amiloides (placas amiloides). El componente principal de las placas amiloides son los péptidos beta amiloides (A-beta, Abeta o Aβ) de diversas longitudes. Se cree que una variante de los mismos, que es el péptido Aβ1-42 (Abeta-42), es el agente causal principal de la formación de amiloide. Otra variante es el péptido Aβ1-40 (Abeta-40). Aβ es el producto proteolítico de una proteína precursora, proteína precursora de beta amiloide (beta-APP o APP).

Las formas dominantes autosómicas de aparición temprana, familiar de EA se han relacionado con mutaciones de cambio de sentido en la proteína precursora de β-amiloide (β-APP o APP) y en las proteínas presenilina 1 y 2. En algunos pacientes, las formas de aparición tardía de EA se han correlacionado con un alelo específico del gen de la apolipoproteína E (ApoE), y, más recientemente, el hallazgo de una mutación en alfa2-macroglobulina, que puede relacionarse con al menos el 30% de la población con EA. A pesar de esta heterogeneidad, todas las formas de EA presentan hallazgos patológicos similares. El análisis genético ha proporcionado las mejores pistas para un enfoque terapéutico lógico para EA. Todas las mutaciones, encontradas hasta la fecha, afectan a la producción cuantitativa o cualitativa de los péptidos amiloidogénicos conocidos como péptidos Abeta (Aβ), específicamente Aβ42, y han dado un fuerte apoyo a la "hipótesis de la cascada amiloide" de EA (Tanzi y Bertram, 2005, Cell 120, 545). La posible relación entre la generación de péptido Aβ y la patología de EA enfatiza la necesidad de una mejor comprensión de los mecanismos de producción de Aβ y justifica enormemente un enfoque terapéutico en la modulación de los niveles de Aβ.

La liberación de péptidos Aβ está modulada por al menos dos actividades proteolíticas denominadas escisión por β- y γ-secretasa en el extremo N-terminal (enlace Met-Asp) y el extremo C-terminal (residuos 37-42) del péptido Aβ, respectivamente. En la ruta secretora, existen evidencias de que β-secretasa escinde en primer lugar, conduciendo a la secreción de s-APPβ (sβ) y la retención de un fragmento carboxilo terminal unido a membrana de 11 kDa (CTF). Se cree que esto último da lugar a péptidos Aβ tras la escisión por γ-secretasa. La cantidad de la isoforma más larga, Aβ42, aumenta selectivamente en pacientes que portan determinadas mutaciones en una proteína particular (presenilina), y se han correlacionado estas mutaciones con EA familiar de aparición temprana. Por tanto, muchos investigadores creen que Aβ42 es la principal culpable de la patogenia de EA.

Actualmente se ha aclarado que la actividad γ-secretasa no puede atribuirse a una única proteína, sino que de hecho está asociada con un conjunto de diferentes proteínas.

La actividad gamma (γ)-secretasa reside en un complejo multiproteico que contiene al menos cuatro componentes: el heterodímero de presenilina (PS), nicastrina, aph-1 y pen-2. El heterodímero de PS consiste en los fragmentos de PS amino y carboxilo terminales generados mediante endoproteólisis de la proteína precursora. Los dos aspartatos del sitio catalítico se encuentran en la superficie de contacto de este heterodímero. Recientemente se ha sugerido que la nicastrina sirve como un receptor del sustrato de gamma-secretasa. Las funciones de los otros miembros de gamma-secretasa son desconocidas, pero se requieren todas para la actividad (Steiner, 2004. Curr. Alzheimer Research 1(3): 175-181).

Por tanto, aunque el mecanismo molecular de la segunda etapa de escisión ha permanecido sin aclarar hasta ahora, el complejo de γ-secretasa se ha convertido en una de las dianas principales en la búsqueda de compuestos para el

tratamiento de EA.

Se han propuesto diversas estrategias para seleccionar como diana gamma-secretasa en la EA, que varían desde seleccionar como diana el sitio catalítico directamente, desarrollar inhibidores específicos de sustrato y moduladores de la actividad γ -secretasa (Marjaux *et al.*, 2004. Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies, volumen 1, 1-6). Por consiguiente, se describieron una variedad de compuestos que tienen secretasas como diana (Lamer, 2004. Secretases as therapeutics targets in AD: patents 2000 - 2004. Expert Opin. Ther. Patents 14, 1403-1420). De hecho, este hallazgo se apoyó por estudios bioquímicos en los que se mostró un efecto de determinados fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) sobre γ -secretasa (documento US 2002/0128319; Eriksen (2003) J. Clin. Invest. 112, 440). Posibles limitaciones del uso de AINE para prevenir o tratar EA son su actividad de inhibición de enzimas ciclooxigenasas (COX), que puede conducir a efectos secundarios no deseados, y su baja penetración en el SNC (Peretto *et al.*, 2005, J. Med. Chem. 48, 5705-5720). Más recientemente, el AINE R-flurbiprofeno, un enantiómero que carece de actividad inhibitoria de Cox y toxicidad gástrica relacionada, ha fracasado en un gran ensayo de fase III puesto que el fármaco no mejoró la capacidad para pensar o la capacidad de los pacientes para llevar a cabo las actividades diarias significativamente más que en aquellos pacientes con placebo.

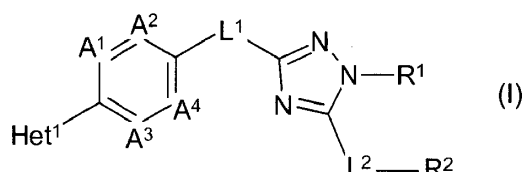
El documento WO 2009/103652 se refiere a derivados de 1H-1,2,4-triazol-3-amina como moduladores para A β ; el documento WO 2009/032277 se refiere a compuestos heterocíclicos útiles como moduladores de γ -secretasa; el documento WO 2009/050227 se refiere a derivados de piridazina para inhibir la reducción de péptido beta amiloide; el documento WO 2004/110350 se refiere a derivados de tiazolilo y a su uso en la modulación de A β ; el documento WO 2010/010188 se refiere a compuestos de [1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridina, incluyendo 5-(4-metoxifenil)-N-[4-(5-oxazolil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina, 5-(4-metoxifenil)-N-[4-(3-piridinil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina y 5-(4-metoxifenil)-N-[6-(1H-pirazol-4-il)-3-piridinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina, útiles para el tratamiento de enfermedades articulares degenerativas y enfermedades inflamatorias; el documento WO 2010/098495 se refiere a derivados de imidazolilpirazina como agentes terapéuticos para EA; y el documento WO 2010/083141 se refiere a compuestos bicíclicos para la reducción de la producción de beta-amiloide.

Existe una gran necesidad de compuestos novedosos que modulan la actividad γ -secretasa abriendo de ese modo nuevos caminos para el tratamiento de EA. Un objeto de la presente invención es superar o mejorar al menos una de las desventajas de la técnica anterior, o proporcionar una alternativa útil. Por consiguiente, un objeto de la presente invención es proporcionar tales compuestos novedosos.

Sumario de la invención

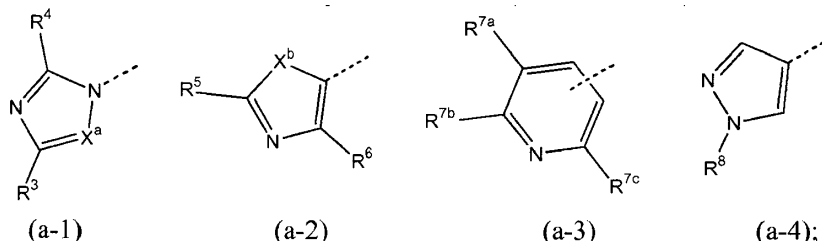
Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son útiles como moduladores de γ -secretasa. Los compuestos según la invención y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de EA.

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



y formas estereoisoméricas de los mismos, en la que

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



R³ es alquilo C₁₋₄;

R⁴, R⁵, R⁶ y R⁸ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

R^{7a} es hidrógeno, halo o alquilo C_{1-4} ;

R^{7b} y R^{7c} son cada uno independientemente hidrógeno, halo, ciano, alquioxilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

X^a es CH o N;

X^b es O o S;

A^1 es CR^9 o N; en el que R^9 es hidrógeno, halo o alquioxilo C_{1-4} ;

A^2 , A^3 y A^4 son cada uno independientemente CH o N; siempre que como máximo dos de A^1 , A^2 , A^3 y A^4 sean N;

L^1 es O, carbonilo, NR^{10} , $NH-(C=O)$ o $(C=O)-NH$; en el que R^{10} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^1 y $--L^2-R^2$ se toman juntos para formar un radical bivalente $--R^1-R^2-L^2--$ que tiene la fórmula (b-1), (b-2), (b-3), (b-4), (b-5), (b-6) o (b-7)

$--(CH_2)_m-n-Y-(CH_2)_n--$ (b-1);

$--(CH_2)_n-Y-(CH_2)_m-n--$ (b-2);

$--CH=CH-CH=CH--$ (b-3);

$--CH=CH-N=CH--$ (b-4);

$--CH=N-CH=CH--$ (b-5);

$--(CH_2)_q-r-Y-(CH_2)_r-1,2-benzenodiil--$ (b-6);

$--(CH_2)_r-Y-(CH_2)_q-r-1,2-benzenodiil--$ (b-7);

en las que (b-1) o (b-2) puede contener un enlace insaturado;

en las que (b-1), (b-2) o el radical que contiene un enlace insaturado, puede estar sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o, cuando sea posible, dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en arilo¹, (C=O)-arilo¹, O-arilo¹, NR^{13d} -arilo¹, alquilcarbonilo C_{1-4} , halo, hidroxilo y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; en las que (b-3), (b-4) o (b-5) puede estar sustituida, cuando sea posible, con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en arilo¹, 1-piperidinilo, 1-pirrolidinilo, 4-morfolinilo, (C=O)-arilo¹, O-arilo¹, NR^{13f} -arilo¹, alquilcarbonilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

en las que dicho 1-piperidinilo, 1-pirrolidinilo o 4-morfolinilo puede estar sustituido con uno o más grupos trifluorometilo;

en las que (b-6) o (b-7) puede estar sustituida en uno o más grupos CH_2 con uno o, cuando sea posible, dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en arilo¹, (C=O)-arilo¹, O-arilo¹, NR^{13e} -arilo¹, alquilcarbonilo C_{1-4} , halo, hidroxilo y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; y en las que (b-6) o (b-7) puede estar sustituida en el resto 1,2-benzenodiil con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C_{1-4} , ciano, $NR^{11d}R^{12d}$, morfolinilo y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

Y representa un enlace directo, NR^{14} u O; en el que R^{14} es hidrógeno, arilo¹, (C=O)-arilo¹, alquilcarbonilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

m representa 3 ó 4;

n representa 1;

q representa 3, 4, 5 ó 6;

r representa 0, 1, 2 ó 3;

en la que cada arilo¹ representa independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C_{1-4} , ciano, $NR^{11e}R^{12e}$,

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

o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en furanilo, tiofenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, en el que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₄, ciano, NR^{11f}R^{12f}, morfolinilo y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

cada R^{11d}, R^{11e} y R^{11f} es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o alquilcarbonilo C₁₋₄;

cada R^{12d}, R^{12e} y R^{12f} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

cada R^{13d}, R^{13e} y R^{13f} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y cicloalquilo C₃₋₇;

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos; siempre que el compuesto no sea 5-(4-metoxifenil)-N-[4-(5-oxazolil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina, 5-(4-metoxifenil)-N-[4-(3-piridinil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina o 5-(4-metoxifenil)-N-[6-(1H-pirazol-4-il)-3-piridinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina.

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

Se encontró sorprendentemente que los presentes compuestos modulaban la actividad γ -secretasa *in vitro* e *in vivo*, y por tanto pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de EA, lesión cerebral traumática (LCT), deterioro cognitivo leve (DCL), senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía amiloide cerebral, demencia por infartos múltiples, síndrome de Down, demencia asociada con enfermedad de Parkinson y demencia asociada con beta-amiloide, preferiblemente EA y otros trastornos con patología de beta-amiloide (por ejemplo, glaucoma).

En vista de la farmacología mencionada anteriormente de los compuestos de fórmula (I), se deduce que pueden ser adecuados para su uso como medicamento.

Más especialmente los compuestos pueden ser adecuados en el tratamiento o la prevención de EA, angiopatía amiloide cerebral, demencia por infartos múltiples, demencia pugilística o síndrome de Down.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto según la fórmula general (I), las formas estereoisoméricas del mismo y las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo, para la fabricación de un medicamento para la modulación de la actividad γ -secretasa.

Se prefiere el uso de un compuesto de fórmula (I) para la modulación de la actividad γ -secretasa que da como resultado una disminución en la cantidad relativa de péptidos A β 42 producidos. Una ventaja de los compuestos o una parte de los compuestos de la presente invención puede residir en su penetración potenciada en el SNC.

La presente invención se describirá a continuación adicionalmente. En los siguientes apartados, se definen diferentes aspectos de la invención en más detalle. Cada aspecto así definido puede combinarse con cualquier otro aspecto o aspectos a menos que se indique claramente lo contrario. En particular, cualquier característica indicada como que es preferida o ventajosa puede combinarse con cualquier otra característica o características indicadas como que son preferidas o ventajosas.

Descripción detallada

Cuando se describen los compuestos de la invención, los términos usados han de interpretarse según las siguientes definiciones, a menos que el contexto dicte lo contrario.

Siempre que se use el término “sustituido” en la presente invención, pretende indicar, a menos que se indique de otro modo o quede claro a partir del contexto, que uno o más hidrógenos, en particular desde 1 hasta 4 hidrógenos, preferiblemente desde 1 hasta 3 hidrógenos, más preferiblemente 1 hidrógeno, en el átomo o radical indicado en la expresión que usa “sustituido” se reemplazan por una selección del grupo indicado, siempre que no se supere la valencia normal, y que la sustitución dé como resultado un compuesto químicamente estable, es decir un compuesto que es lo suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento en un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción, y la formulación para dar un agente terapéutico.

El término “halo” como grupo o parte de un grupo es genérico para fluoro, cloro, bromo, yodo a menos que se indique de otro modo o quede claro a partir del contexto.

El término “alquilo C₁₋₆” como 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 oscila entre 1 y 6. Los grupos alquilo C_{1-6} comprenden desde 1 hasta 6 átomos de carbono, preferiblemente desde 1 hasta 4 átomos de carbono, más preferiblemente desde 1 hasta 3 átomos de carbono, todavía más preferiblemente de 1 a 2 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados y pueden estar sustituidos tal como se indica en el presente documento. Cuando se usa un subíndice en el presente documento tras un átomo de carbono, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que el grupo nombrado puede contener. Por tanto, por ejemplo, alquilo C_{1-6} incluye todos los grupos alquilo lineales, o ramificados, con entre 1 y 6 átomos de carbono, y por tanto incluye tales como 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, hexilo y sus isómeros, y similares.

El término "alquilo C_{1-4} " como 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 oscila entre 1 y 4. Los grupos alquilo C_{1-4} comprenden desde 1 hasta 4 átomos de carbono, preferiblemente desde 1 hasta 3 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 2 átomos de carbono. Alquilo C_{1-4} incluye todos los grupos alquilo lineales, o ramificados, con entre 1 y 4 átomos de carbono, y por tanto incluye tales como por ejemplo metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, 2-metil-etilo, butilo y sus isómeros (por ejemplo *n*-butilo, *isobutilo* y *terc*-butilo); y similares.

El término "alquilo C_{2-6} " como 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 oscila entre 2 y 6. Los grupos alquilo C_{2-6} comprenden desde 2 hasta 6 átomos de carbono, en particular desde 2 hasta 4 átomos de carbono, más en particular desde 2 hasta 3 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados y pueden estar sustituidos tal como se indica en el presente documento. Cuando se usa un subíndice en el presente documento tras un átomo de carbono, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que el grupo nombrado puede contener. Por tanto, por ejemplo, alquilo C_{2-6} incluye todos los grupos alquilo lineales, o ramificados, con entre 2 y 6 átomos de carbono, y por tanto incluye tales como por ejemplo etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, 2-metil-etilo, butilo y sus isómeros (por ejemplo *n*-butilo, *isobutilo* y *terc*-butilo); pentilo y sus isómeros, hexilo y sus isómeros, y similares.

El término "alquiloxilo C_{1-6} " como grupo o parte de un grupo se refiere a un radical que tiene la fórmula OR^b en la que R^b es alquilo C_{1-6} . Los ejemplos no limitativos de alquiloxilo adecuado incluyen metiloxilo, etiloxilo, propiloxilo, isopropiloxilo, butiloxilo, isobutiloxilo, *sec*-butiloxilo, *terc*-butiloxilo, pentiloxilo y hexiloxilo.

El término "alquiloxilo C_{1-4} " como grupo o parte de un grupo se refiere a un radical que tiene la fórmula OR^c en la que R^c es alquilo C_{1-4} . Los ejemplos no limitativos de alquiloxilo C_{1-4} adecuado incluyen metiloxilo (también metoxilo), etiloxilo (también etoxilo), propiloxilo, isopropiloxilo, butiloxilo, isobutiloxilo, *sec*-butiloxilo y *terc*-butiloxilo.

En el marco de esta solicitud, alqueno C_{2-6} es un radical hidrocarbonado lineal o ramificado que tiene desde 2 hasta 6 átomos de carbono que contiene un doble enlace tal como etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, 1-propen-2-ilo, hexenilo y similares.

El término "cicloalquilo C_{3-7} " solo o en combinación, se refiere a un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene desde 3 hasta 7 átomos de carbono. Los ejemplos no limitativos de cicloalquilo C_{3-7} adecuado incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

El término "alcanodiilo C_{1-3} " como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen desde 1 hasta 3 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metileno o metanodiilo, etano-1,2-diilo, propano-1,3-diilo, propano-1,2-diilo, y similares.

El término "alcanodiilo C_{2-6} " como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada bivalentes que tienen desde 2 hasta 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, etano-1,2-diilo, propano-1,3-diilo, propano-1,2-diilo, butano-1,4-diilo, pentano-1,5-diilo, hexano-1,6-diilo, 2-metilbutano-1,4-diilo, 3-metilpentano-1,5-diilo y similares.

En una realización particular, alcanodiilo C_{1-3} y alcanodiilo C_{2-6} definen radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal bivalentes.

El término "alquenodiilo C_{2-6} " como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada bivalentes que contienen un doble enlace y que tienen desde 2 hasta 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, 1,2-etenodiilo, 2-propenodiilo, 3-butenodiilo, 2-pentenodiilo, 3-pentenodiilo, 3-metil-2-butenodiilo, y similares.

En una realización particular, alquenodiilo C_{2-6} definen radicales hidrocarbonados de cadena lineal bivalentes.

El término "tiofenilo" es equivalente a "tienilo".

Cuando se define L^1 como por ejemplo como $NH-(C=O)$, esto significa que el nitrógeno está unido a la estructura de anillo de 6 miembros que contiene A^1 , A^2 , A^3 y A^4 , y que el grupo carbonilo está unido al resto de triazol.

Cuando se define L¹ como por ejemplo como (C=O)-NH, esto significa que el grupo carbonilo está unido a la estructura de anillo de 6 miembros que contiene A¹, A², A³ y A⁴, y que el nitrógeno está unido al resto de triazol.

5 El símbolo “--” indica el punto de unión a la parte restante de la molécula.

Los nombres químicos de los compuestos de la presente invención se generaron según las reglas de nomenclatura acordadas por el Chemical Abstracts Service, usando el software de nomenclatura de Advanced Chemical Development, Inc. (versión de producto ACD/Name 10.01; Build 15494, 1 de diciembre de 2006).

10 En caso de formas tautoméricas, debe estar claro que la otra forma tautomérica no representada también está incluida dentro del alcance de la presente invención.

15 Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

Se apreciará que algunos de los compuestos de fórmula (I) y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables y formas estereoisoméricas pueden contener uno o más centros de quiralidad y existir como formas estereoisoméricas.

20 El término “formas estereoisoméricas” tal como se usó anteriormente en el presente documento define todas las posibles formas isoméricas que los compuestos de fórmula (I) pueden presentar. A menos que se mencione o indique de otro modo, la designación química de compuestos indica la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isoméricas. Más en particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S; los sustituyentes en radicales saturados (parcialmente) cíclicos bivalentes pueden tener una configuración o bien cis o bien trans. Los compuestos que engloban dobles enlaces pueden tener una estereoquímica E o Z en dicho doble enlace. Las formas estereoisoméricas de los compuestos de fórmula (I) están abarcadas dentro del alcance de esta invención.

30 Cuando se indica una forma estereoisomérica específica, esto significa que dicha forma está sustancialmente libre, es decir está asociada como menos del 50%, preferiblemente menos del 20%, más preferiblemente menos del 10%, incluso más preferiblemente menos del 5%, preferiblemente aún menos del 2% y lo más preferiblemente menos del 1% del/de los otro(s) isómero(s).

35 Cuando se indica una forma regioisomérica específica, esto significa que dicha forma está sustancialmente libre, es decir está asociada como menos del 50%, preferiblemente menos del 20%, más preferiblemente menos del 10%, incluso más preferiblemente menos del 5%, preferiblemente aún menos del 2% y lo más preferiblemente menos del 1% del/de los otro(s) isómero(s).

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

45 Las sales de adición de ácido y base farmacéuticamente aceptables tal como se mencionaron anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento pretenden comprender las formas de sal de adición de ácido y base terapéuticamente activas, no tóxicas que los compuestos de fórmula (I) pueden formar. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse convenientemente tratando la forma de base con tal ácido apropiado. Los ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como hidrácidos halogenados, por ejemplo ácido clorhídrico o bromhídrico, ácidos sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares; o ácidos orgánicos tales 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-toluenosulfónico, ciclámico; salicílico, p-aminosalicílico, pamoico y similares. De manera inversa dichas formas de sal pueden convertirse mediante tratamiento con una base apropiada en la forma de base libre.

Los compuestos de fórmula (I) que contienen un protón ácido también pueden convertirse en sus formas de sal de adición de metal o amina no tóxicas mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas de sal de base apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metal alcalino y alcalinotérreo, por ejemplo las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo aminas aromáticas y alifáticas primarias, secundarias y terciarias tales como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina; las sales de benzatina, N-metil-D-glucamina, hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares. De manera inversa la forma de sal puede convertirse mediante tratamiento con ácido en la forma de ácido libre.

El término solvato comprende los hidratos y las formas de adición de disolvente que los compuestos de fórmula (I) pueden formar, así como las sales de los mismos. Ejemplos de tales formas son por ejemplo hidratos, alcoholatos y similares.

Los compuestos de fórmula (I) tal como se preparan en los procedimientos descritos a continuación pueden sintetizarse en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que pueden separarse el uno del otro siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Una manera de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) implica cromatografía de líquidos usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas isoméricas estereoquímicamente puras también pueden derivarse de las formas isoméricas estereoquímicamente puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción se produzca de manera estereoespecífica. Preferiblemente si se desea un estereoisómero específico, se sintetizará dicho compuesto mediante métodos estereoespecíficos de preparación. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

Los compuestos de fórmula (I), o parte de los compuestos de la presente invención, pueden tener solubilidad mejorada en comparación con compuestos dados a conocer en la técnica anterior.

En el marco de esta solicitud, se pretende inherentemente que un compuesto según la invención comprenda todas las combinaciones isotópicas de sus elementos químicos. En el marco de esta solicitud, un elemento químico, en particular cuando se menciona en relación con 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 mezclas de los mismos.

Por tanto, un compuesto según la invención comprende inherentemente un compuesto con uno o más isótopos de uno o más elementos, y mezclas de los mismos, incluyendo un compuesto radiactivo, también denominado compuesto radiomarcado, en el que uno o más átomos no radiactivos se han sustituido por uno de sus isótopos radiactivos. Mediante el término "compuesto radiomarcado" se quiere decir cualquier compuesto según la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que contiene al menos un átomo radiactivo. Por ejemplo, un compuesto puede marcarse con isótopos radiactivos que emiten positrones o radiación gamma. Para las técnicas de unión de radioligando, el átomo ^3H o el átomo ^{125}I es el átomo de elección que va a sustituirse. Para las técnicas de obtención de imágenes, los isótopos radiactivos que emiten positrones (PET) más usados comúnmente son ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , todos los cuales se producen mediante acelerador y tienen semividas de 20, 100, 2 y 10 minutos (min) respectivamente. Puesto que las semividas de estos isótopos radiactivos son tan cortas, sólo es viable usarlos en instituciones que tienen un acelerador en el sitio para su producción, limitando así su uso. Los más ampliamente usados de éstos son ^{18}F , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{201}Tl y ^{123}I . El experto en la técnica conoce el manejo de estos isótopos radiactivos, su producción, aislamiento e incorporación en una molécula.

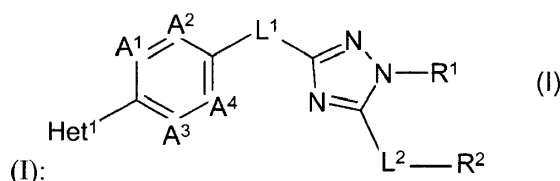
En particular, el átomo radiactivo se selecciona del grupo de hidrógeno, carbono, nitrógeno, azufre, oxígeno y halógeno. En particular, el isótopo radiactivo se selecciona del grupo de ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br y ^{82}Br .

Tal como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una" y "el", "la" también incluyen referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por ejemplo, "un compuesto" significa 1 compuesto o más de 1 compuesto.

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

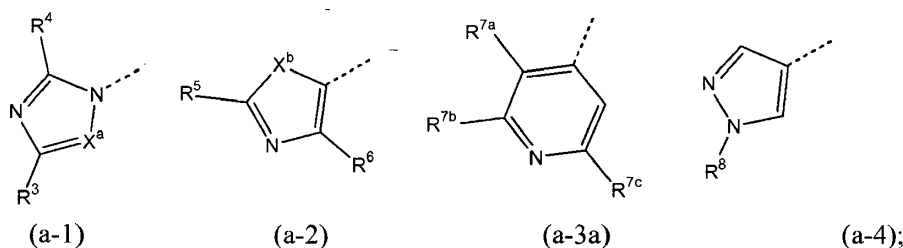
A continuación se exponen características preferidas de los compuestos de esta invención.

En una realización, la presente invención se refiere a compuestos novedosos de fórmula



y formas estereoisoméricas de los mismos, en la que

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



R³ es alquilo C₁₋₄;

- 5 R⁴, R⁵, R⁶ y R⁸ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

R^{7a} es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₄;

- 10 R^{7b} y R^{7c} son cada uno independientemente hidrógeno, halo, ciano, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇ o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

X^a es CH o N;

- 15 X^b es O o S;

A¹ es CR⁹ o N; en el que R⁹ es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₄;

A², A³ y A⁴ son cada uno independientemente CH o N; siempre que como máximo dos de A¹, A², A³ y A⁴ sean N;

- 20 L¹ es O, carbonilo, NR¹⁰, NH-(C=O) o (C=O)-NH; en el que R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R¹ y --L²-R² se toman juntos para formar un radical bivalente --R¹-R²-L²-- que tiene la fórmula (b-1), (b-2), (b-3), (b-4), (b-5), (b-6) o (b-7)

- 25 --(CH₂)_m-n-Y-(CH₂)_n-- (b-1);

--(CH₂)_n-Y-(CH₂)_m-- (b-2);

- 30 --CH=CH-CH=CH-- (b-3);

--CH=CH-N=CH-- (b-4);

- 35 --CH=N-CH=CH-- (b-5);

--(CH₂)_q-r-Y-(CH₂)_r-1,2-bencenodiil-- (b-6);

--(CH₂)_r-Y-(CH₂)_q-1,2-bencenodiil-- (b-7);

- 40 en las que (b-1) o (b-2) puede contener un enlace insaturado;

en las que (b-1), (b-2) o el radical que contiene un enlace insaturado, puede estar sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o, cuando sea posible, dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en arilo¹, (C=O)-arilo¹, O-arilo¹, NR^{13d}-arilo¹, alquilcarbonilo C₁₋₄, halo, hidroxilo y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

- 45 en las que (b-3), (b-4) o (b-5) puede estar sustituida, cuando sea posible, con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en arilo¹, 1-piperidinilo, 1-pirrolidinilo, 4-morfolinilo, (C=O)-arilo¹, O-arilo¹, NR^{13f}-arilo¹, alquilcarbonilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

en las que dicho 1-piperidinilo, 1-pirrolidinilo o 4-morfolinilo puede estar sustituido con uno o más grupos trifluorometilo;

- 55 en las que (b-6) o (b-7) puede estar sustituida en uno o más grupos CH₂ con uno o, cuando sea posible, dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en arilo¹, (C=O)-arilo¹, O-arilo¹, NR^{13e}-arilo¹, alquilcarbonilo C₁₋₄, halo, hidroxilo y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; y en las que (b-6) o (b-7) puede estar sustituida en el resto 1,2-bencenodiilo con uno o más sustituyentes

seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₄, ciano, NR^{11d}R^{12d}, morfolinilo y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

Y representa un enlace directo, NR¹⁴ u O; en el que R¹⁴ es hidrógeno, arilo¹, (C=O)-arilo¹, alquilcarbonilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

m representa 3 ó 4;

n representa 1;

q representa 3, 4, 5 ó 6;

r representa 0, 1, 2 ó 3;

arilo¹ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₄, ciano, NR^{11e}R^{12e}, morfolinilo y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en furanilo, tiofenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, en el que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₄, ciano, NR^{11f}R^{12f}, morfolinilo y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

cada R^{11d}, R^{11e} y R^{11f} es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o alquilcarbonilo C₁₋₄;

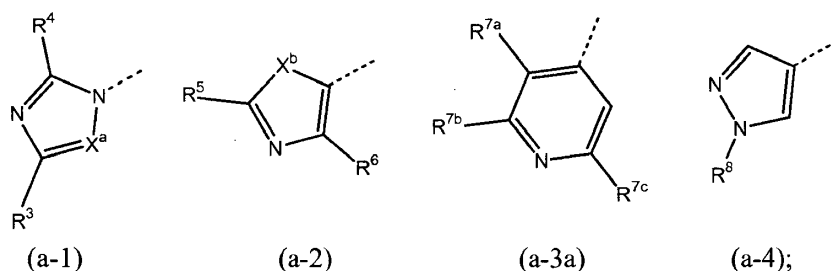
cada R^{12d}, R^{12e} y R^{12f} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

cada R^{13d}, R^{13e} y R^{13f} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y cicloalquilo C₃₋₇;

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos; siempre que el compuesto no sea 5-(4-metoxifenil)-N-[4-(5-oxazolil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina o 5-(4-metoxifenil)-N-[6-(1H-pirazol-4-il)-3-piridinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos en los que

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



R³ es alquilo C₁₋₄;

R⁴, R⁵, R⁶ y R⁸ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

R^{7a} es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₄;

R^{7b} y R^{7c} son cada uno independientemente hidrógeno, halo, ciano, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇ o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

X^a es CH o N;

X^b es O o S;

A¹ es CR⁹ o N; en el que R⁹ es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₄;

A², A³ y A⁴ son cada uno independientemente CH o N; siempre que como máximo dos de A¹, A², A³ y A⁴ sean N;

L^1 es O, carbonilo, NR^{10} , $NH-(C=O)$ o $(C=O)-NH$; en el que R^{10} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^1 y $-L^2-R^2$ se toman juntos para formar un radical bivalente $--R^1-R^2-L^2--$ que tiene la fórmula (b-1), (b-2), (b-3), (b-4), (b-5), (b-6) o (b-7)

$--(CH_2)_m-n-Y-(CH_2)_n--$ (b-1);

$--(CH_2)_n-Y-(CH_2)_m-n--$ (b-2);

$--CH=CH-CH=CH--$ (b-3);

$--CH=CH-N=CH--$ (b-4);

$--CH=N-CH=CH--$ (b-5);

$--(CH_2)_q-r-Y-(CH_2)_r-1,2-benzenodiil--$ (b-6);

$--(CH_2)_r-Y-(CH_2)_q-r-1,2-benzenodiil--$ (b-7);

en las que (b-1) o (b-2) puede contener un enlace insaturado;

en las que (b-1), (b-2) o el radical que contiene un enlace insaturado, puede estar sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o, cuando sea posible, dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en arilo¹, $(C=O)$ -arilo¹, O -arilo¹, NR^{13d} -arilo¹, alquilcarbonilo C_{1-4} , halo, hidroxilo y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

en las que (b-3), (b-4) o (b-5) puede estar sustituida, cuando sea posible, con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en arilo¹, $(C=O)$ -arilo¹, O -arilo¹, NR^{13f} -arilo¹, alquilcarbonilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

en las que (b-6) o (b-7) puede estar sustituida en uno o más grupos CH_2 con uno o, cuando sea posible, dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en arilo¹, $(C=O)$ -arilo¹, O -arilo¹, NR^{13e} -arilo¹, alquilcarbonilo C_{1-4} , halo, hidroxilo y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

y en las que (b-6) o (b-7) puede estar sustituida en el resto 1,2-benzenodiilo con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo C_{1-4} , ciano, $NR^{11d}R^{12d}$, morfolinilo y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

Y representa un enlace directo, NR^{14} u O ; en el que R^{14} es hidrógeno, arilo¹, $(C=O)$ -arilo¹, alquilcarbonilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

m representa 3 ó 4;

n representa 1;

q representa 3, 4, 5 ó 6;

r representa 0, 1, 2 ó 3;

arilo¹ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo C_{1-4} , ciano, $NR^{11e}R^{12e}$, morfolinilo y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en furanilo, tiofenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, en el que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo C_{1-4} , ciano, $NR^{11f}R^{12f}$, morfolinilo y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

cada R^{11d} , R^{11e} y R^{11f} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} o alquilcarbonilo C_{1-4} ;

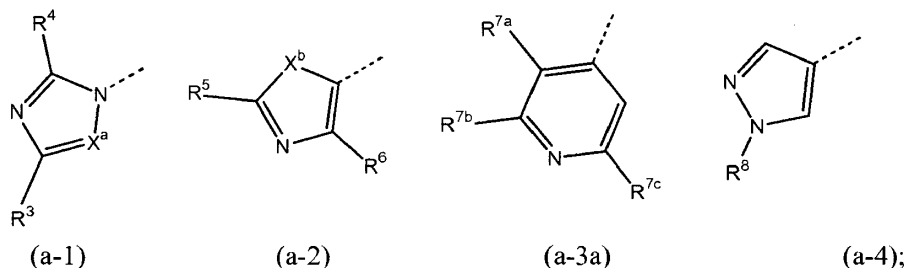
cada R^{12d} , R^{12e} y R^{12f} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

cada R^{13d} , R^{13e} y R^{13f} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y cicloalquilo C_{3-7} ;

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos; siempre que el compuesto no sea 5-(4-metoxifenil)-N-[4-(5-oxazolil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina o 5-(4-metoxifenil)-N-[6-(1H-pirazol-4-il)-3-piridinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina.

- 5 En una realización, la presente invención se refiere a compuestos novedosos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, en los que

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



R³ es alquilo C₁₋₄;

R⁴, R⁵, R⁶ y R⁸ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

R^{7a} es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₄;

R^{7b} y R^{7c} son cada uno independientemente hidrógeno, halo, ciano, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇ o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

X^a es CH o N;

X^b es O o S;

A¹ es CR⁹ o N; en el que R⁹ es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₄;

A², A³ y A⁴ son cada uno independientemente CH o N; siempre que como máximo dos de A¹, A², A³ y A⁴ sean N;

L¹ es O, carbonilo, NR¹⁰, NH-(C=O) o (C=O)-NH; en el que R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R¹ y --L²-R² se toman juntos para formar un radical bivalente --R¹-R²-L²-- que tiene la fórmula (b-1), (b-2), (b-3), (b-4), (b-5), (b-6) o (b-7)

--(CH₂)_m-Y-(CH₂)_n-- (b-1);

--(CH₂)_n-Y-(CH₂)_m-- (b-2);

--CH=CH-CH=CH-- (b-3);

--CH=CH-N=CH-- (b-4);

--CH=N-CH=CH-- (b-5);

--(CH₂)_q-Y-(CH₂)_r-1,2-bencenodiil-- (b-6);

--(CH₂)_r-Y-(CH₂)_q-1,2-bencenodiil-- (b-7);

en las que (b-1) o (b-2) puede contener un enlace insaturado;

en las que (b-1), (b-2) o el radical que contiene un enlace insaturado, puede estar sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o, cuando sea posible, dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en arilo¹, arilo¹-carbonilo, arilo¹-O, arilo¹-NR^{13d}, alquilcarbonilo C₁₋₄, halo, hidroxilo y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

en las que (b-3), (b-4) o (b-5) puede estar sustituida, cuando sea posible, con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en arilo¹, arilo¹-carbonilo, arilo¹-O, arilo¹-NR¹³ⁱ,

- alquilcarbonilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; en las que (b-6) o (b-7) puede estar sustituida en uno o más grupos CH₂ con uno o, cuando sea posible, dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en arilo¹, arilo¹-carbonilo, arilo¹-O, arilo¹-NR^{13e}, alquilcarbonilo C₁₋₄, halo, hidroxilo y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; y en las que (b-6) o (b-7) puede estar sustituida en el resto 1,2-bencenodiol con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C₁₋₄, ciano, NR^{11d}R^{12d}, morfolinilo y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;
- Y representa un enlace directo, NR¹⁴ u O; en el que R¹⁴ es hidrógeno, arilo¹, arilo¹-carbonilo, alquilcarbonilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;
- m representa 3 ó 4;
- n representa 1;
- q representa 3, 4, 5 ó 6;
- r representa 0, 1, 2 ó 3;
- arilo¹ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C₁₋₄, ciano, NR^{11e}R^{12e}, morfolinilo y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionados del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, oxazolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, morfolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridazinilo y pirazinilo, en el que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C₁₋₄, ciano, NR^{11f}R^{12f}, morfolinilo y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;
- cada R^{11d}, R^{11e} y R^{11f} es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o alquilcarbonilo C₁₋₄;
- cada R^{12d}, R^{12e} y R^{12f} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- cada R^{13d}, R^{13e} y R^{13f} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y cicloalquilo C₃₋₇;
- y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos;
- siempre que el compuesto no sea 5-(4-metoxifenil)-N-[4-(5-oxazolil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina.
- Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que se aplican una o más de las siguientes restricciones:
- (i) Het¹ es un heterociclo, que tiene la fórmula (a-1), (a-2) o (a-3);
- (ii) R³ es alquilo C₁₋₄;
- (iii) R⁴, R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;
- (iv) R^{7a} es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₄;
- R^{7b} y R^{7c} son cada uno independientemente hidrógeno, halo, ciano, alquioxilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;
- (v) R¹ y --L²-R² tomados juntos forman un radical bivalente --R¹-R²-L²-- que tiene la fórmula (b-1), (b-2), (b-3), (b-4), (b-5), (b-6) o (b-7); en particular (b-1), (b-2), (b-3), (b-4) o (b-5); más en particular (b-1), (b-2) o (b-3);
- en los que (b-1) o (b-2) está sustituida en un átomo de carbono con un grupo arilo¹, y
- opcionalmente (b-1) o (b-2) está sustituida adicionalmente en uno o más de los otros átomos de carbono con, en total, uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilcarbonilo C₁₋₄, halo, hidroxilo y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;
- en particular en las que (b-1) o (b-2) está sustituida en un átomo de carbono con un grupo arilo¹ y opcionalmente (b-1) o (b-2) está sustituida adicionalmente en uno de los otros átomos de carbono con un sustituyente alquilo C₁₋₄;

en los que (b-3), (b-4) o (b-5) están sustituidas con un sustituyente arilo¹;

(vi) Y representa un enlace directo, NR¹⁴ u O; en particular NR¹⁴ u O;

en los que R¹⁴ es hidrógeno, alquilcarbonilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

(vii) m representa 3 ó 4;

(viii) n representa 1;

(ix) arilo¹ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C₁₋₄, ciano, NR^{11e}R^{12e}, morfolinilo y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

(x) cada R^{11e} es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o alquilcarbonilo C₁₋₄;

(xi) cada R^{12e} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos en los que

Het¹ es un heterociclo, que tiene la fórmula (a-1), (a-2) o (a-3);

R³ es alquilo C₁₋₄; en particular metilo;

R⁴ es hidrógeno;

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; en particular hidrógeno o metilo;

R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; en particular hidrógeno o metilo;

R^{7a} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; en particular hidrógeno o metilo;

R^{7b} es hidrógeno, alquioxilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo, en particular hidrógeno, metilo, trifluorometilo o metoxilo;

R^{7c} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; en particular hidrógeno o metilo;

X^a es CH o N;

X^b es O;

A¹ es CR⁹; en el que R⁹ es hidrógeno, halo o alquioxilo C₁₋₄; en particular en el que R⁹ es hidrógeno, fluoro o metoxilo;

A² es CH o N;

A³ y A⁴ son CH;

L¹ es carbonilo, NR¹⁰, NH-(C=O) o (C=O)-NH; en el que R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; en particular en el que R¹⁰ es hidrógeno o metilo;

R¹ y --L²-R² se toman juntos para formar un radical bivalente --R¹-R²-L²--, en el que --R¹-R²-L²-- se selecciona del grupo que consiste en --CH=CH-CH=C(aril¹)--, --CH=CH-N=C(aril¹)--, --CH=CH-C(alquil C₁₋₄)=C(aril¹)--, --(CH₂)₂-CH₂-CH(aril¹)--, --(CH₂)₂-CH(alquil C₁₋₄)-CH(aril¹)--, --(CH₂)₂-Y-CH(aril¹)--, --CH=CHC(arilo¹)=CH--, --CH=CH-CH=C(1-piperidinil)-- y --(CH₂)₂-CH(aril¹)-CH₂--; en los que 1-piperidinilo puede estar sustituido con uno o más grupos trifluorometilo;

Y representa NR¹⁴ u O; en el que R¹⁴ es hidrógeno, alquilcarbonilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄; en particular R¹⁴ representa hidrógeno, metilcarbonilo o metilo;

arilo¹ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C₁₋₄, NR^{11e}R^{12e} y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; en particular arilo¹ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno,

dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en fluoro, cloro, metoxilo, $N(CH_3)_2$ y metilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

R^{11e} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; en particular hidrógeno, isopropilo o metilo;

5 cada R^{12e} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; en particular hidrógeno o metilo; y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos siempre que el compuesto no sea 5-(4-metoxifenil)-*N*-[4-(5-oxazolil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina.

10 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos en los que Het^1 es un heterociclo, que tiene la fórmula (a-1), (a-2) o (a-3);

R^3 es alquilo C_{1-4} ; en particular metilo;

15 R^4 es hidrógeno;

R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; en particular hidrógeno o metilo;

R^6 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; en particular hidrógeno o metilo;

20 R^{7a} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; en particular hidrógeno o metilo;

R^{7b} es hidrógeno, alquioxilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo, en particular hidrógeno, metilo, trifluorometilo o metoxilo;

25 R^{7c} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; en particular hidrógeno o metilo;

X^a es CH o N;

30 X^b es O;

A^1 es CR^9 ; en el que R^9 es hidrógeno, halo o alquioxilo C_{1-4} ; en particular en el que R^9 es hidrógeno, fluoro o metoxilo;

35 A^2 es CH o N;

A^3 y A^4 son CH;

40 L^1 es carbonilo, NR^{10} , $NH-(C=O)$ o $(C=O)-NH$; en el que R^{10} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; en particular en el que R^{10} es hidrógeno o metilo;

45 R^1 y $-L^2-R^2$ se toman juntos para formar un radical bivalente $--R^1-R^2-L^2--$, en el que $--R^1-R^2-L^2--$ se selecciona del grupo que consiste en $--CH=CH-CH=C(aril^1)--$, $--CH=CH-N=C(aril^1)--$, $--CH=CH-C(alquil\ C_{1-4})=C(aril^1)--$, $--(CH_2)_2-CH_2-CH(aril^1)--$, $--(CH_2)_2-CH(alquil\ C_{1-4})-CH(aril^1)--$, $--(CH_2)_2-NR^{14}-CH(aril^1)--$, $--(CH_2)_2-O-CH(aril^1)--$, $--CH=CH-C(aril^1)=CH--$, $--CH=CH-CH=C(1-piperidinil)--$ y $--(CH_2)_2-CH(aril^1)-CH_2--$; en los que 1-piperidinilo puede estar sustituido con uno o más grupos trifluorometilo; en los que R^{14} es hidrógeno, alquilcarbonilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} ; en particular R^{14} representa hidrógeno, metilcarbonilo o metilo; $aril^1$ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C_{1-4} , $NR^{11e}R^{12e}$ y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; en particular $aril^1$ representa

50 fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en fluoro, cloro, metoxilo, $N(CH_3)_2$ y metilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

R^{11e} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; en particular hidrógeno, isopropilo o metilo;

55 cada R^{12e} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; en particular hidrógeno o metilo; y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos siempre que el compuesto no sea 5-(4-metoxifenil)-*N*-[4-(5-oxazolil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina.

60 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos en los que

Het^1 es un heterociclo, que tiene la fórmula (a-1), (a-2) o (a-3a)

65 R^3 es alquilo C_{1-4} ;

R^4 , R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^{7a} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

5 R^{7b} y R^{7c} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

X^a es CH o N;

X^b es O;

10 A^1 es CR^9 ; en el que R^9 es hidrógeno, halo o alquioxilo C_{1-4} ;

A^2 , A^3 y A^4 son cada uno independientemente CH o N; siempre que como máximo dos de A^1 , A^2 , A^3 y A^4 sean N;

15 L^1 es NR^{10} , carbonilo o $(C=O)-NH$; en el que R^{10} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^1 y $--L^2-R^2$ se toman juntos para formar un radical bivalente $--R^1-R^2-L^2--$ que tiene la fórmula (b-1), (b-2), (b-3) o (b-4)

20 $--(CH_2)_m-n-Y-(CH_2)_n--$ (b-1);

$--(CH_2)_n-Y-(CH_2)_m-n--$ (b-2);

$--CH=CH-CH=CH--$ (b-3);

25 $--CH=CH-N=CH--$ (b-4);

en las que (b-1) o (b-2) puede estar sustituida en un átomo de carbono con un sustituyente arilo¹;

30 en las que (b-3) o (b-4) puede estar sustituida, cuando sea posible, con un sustituyente arilo¹;

Y representa un enlace directo, O o NR^{14} ; en el que R^{14} es hidrógeno, alquilcarbonilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} ;

m representa 3 ó 4;

35 n representa 1;

arilo¹ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

40 y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos siempre que el compuesto no sea 5-(4-metoxifenil)-N-[4-(5-oxazolil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina.

45 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos en los que

Het¹ es un heterociclo, que tiene la fórmula (a-1), (a-2), (a-3) o (a-4);

50 R^3 es alquilo C_{1-4} ;

R^4 , R^5 , R^6 y R^8 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

55 R^{7a} es hidrógeno, halo o alquilo C_{1-4} ;

R^{7b} y R^{7c} son cada uno independientemente hidrógeno, halo, ciano, alquioxilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

60 X^a es CH o N;

X^b es O o S;

A^1 es CR^9 o N; en el que R^9 es hidrógeno, halo o alquioxilo C_{1-4} ;

65 A^2 , A^3 y A^4 son cada uno independientemente CH o N; siempre que como máximo dos de A^1 , A^2 , A^3 y A^4 sean N;

L^1 es O, carbonilo, NR^{10} , $NH-(C=O)$ o $(C=O)-NH$; en el que R^{10} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^1 y $-L^2-R^2$ se toman juntos para formar un radical bivalente $--R^1-R^2-L^2--$ que tiene la fórmula (b-1), (b-2), (b-3), (b-4) o (b-5),

$--(CH_2)_m-n-Y-(CH_2)_n--$ (b-1);

$--(CH_2)_n-Y-(CH_2)_m-n--$ (b-2);

$--CH=CH-CH=CH--$ (b-3);

$--CH=CH-N=CH--$ (b-4);

$--CH=N-CH=CH--$ (b-5);

en las que (b-1) o (b-2) puede contener un enlace insaturado;

en las que (b-1), (b-2) o el radical que contiene un enlace insaturado, puede estar sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o, cuando sea posible, dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en arilo¹, $(C=O)$ -arilo¹, O-arilo¹, NR^{13d} -arilo¹, alquilcarbonilo C_{1-4} , halo, hidroxilo y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

en las que (b-3), (b-4) o (b-5) puede estar sustituida, cuando sea posible, con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en arilo¹, 1-piperidinilo, 1-pirrolidinilo, 4-morfolinilo, $(C=O)$ -arilo¹, O-arilo¹, NR^{13f} -arilo¹, alquilcarbonilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; en los que dicho 1-piperidinilo, 1-pirrolidinilo o 4-morfolinilo puede estar sustituido con uno o más grupos trifluorometilo; y en los que Y representa NR^{14} u O; en el que R^{14} es hidrógeno, arilo¹, $(C=O)$ -arilo¹, alquilcarbonilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

m representa 3 ó 4; en particular m representa 3;

n representa 1;

en los que cada arilo¹ representa independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo C_{1-4} , ciano, $NR^{11e}R^{12e}$, morfolinilo y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en furanilo, tiofenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, en el que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo C_{1-4} , ciano, $NR^{11f}R^{12f}$, morfolinilo y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

cada R^{11d} , R^{11e} y R^{11f} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} o alquilcarbonilo C_{1-4} ;

cada R^{12d} , R^{12e} y R^{12f} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

cada R^{13d} y R^{13f} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y cicloalquilo C_{3-7} ;

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos; siempre que el compuesto no sea 5-(4-metoxifenil)-N-[4-(5-oxazolil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina, 5-(4-metoxifenil)-N-[4-(3-piridinil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina o 5-(4-metoxifenil)-N-[6-(1H-pirazol-4-il)-3-piridinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina.

Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que se aplican una o más de las siguientes restricciones:

(a) Het^1 es un heterociclo, que tiene la fórmula (a-1), (a-2) o (a-3); en particular Het^1 es un heterociclo, que tiene la fórmula (a-1), (a-2) o (a-3a);

(b) R^3 es alquilo C_{1-4} ;

(c) R^4 , R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

(d) R^{7a} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

(e) R^{7b} y R^{7c} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

5 (f) X^b es O;

(g) A^1 es CR^9 ; en el que R^9 es hidrógeno, halo o alquilo C_{1-4} ;

(h) A^2 es CH o N; y A^3 y A^4 son CH;

10 (i) L^1 es NR^{10} , carbonilo o $(C=O)-NH$; en el que R^{10} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

(j) R^1 y $--L^2-R^2$ se toman juntos para formar un radical bivalente $--R^1-R^2-L^2--$ que tiene la fórmula (b-1), (b-2), (b-3) o (b-4); en particular (b-1) o (b-2);

15 (k) (b-1) o (b-2) puede estar sustituida en un átomo de carbono con un sustituyente arilo¹;

(l) (b-3) o (b-4) puede estar sustituida, cuando sea posible, con un sustituyente arilo¹;

20 (m) Y representa un enlace directo, O o NR^{14} ;

(n) R^{14} es hidrógeno, alquilcarbonilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} ;

25 (o) arilo¹ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo.

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

(a) Het^1 es un heterociclo, que tiene la fórmula (a-1), (a-2) o (a-3a);

35 (b) R^3 es metilo;

(c) R^4 , R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno o metilo;

(d) R^{7a} es hidrógeno o metilo;

40 (e) R^{7b} y R^{7c} son cada uno independientemente hidrógeno o metilo;

(f) X^b es O;

45 (g) A^1 es CR^9 ; en el que R^9 es hidrógeno, fluoro, o metoxilo;

(h) A^2 es CH o N; y A^3 y A^4 son CH;

(i) L^1 es NR^{10} , carbonilo o $(C=O)-NH$; en el que R^{10} es hidrógeno o metilo;

50 (j) R^1 y $--L^2-R^2$ se toman juntos para formar un radical bivalente $--R^1-R^2-L^2--$ que tiene la fórmula (b-1), (b-2), (b-3) o (b-4);

(k) (b-1) o (b-2) puede estar sustituida en un átomo de carbono con un sustituyente arilo¹;

55 (l) (b-3) o (b-4) puede estar sustituida, cuando sea posible, con un sustituyente arilo¹;

(m) Y representa un enlace directo, O o NR^{14} ;

60 (n) R^{14} es hidrógeno, metilcarbonilo o metilo;

(o) arilo¹ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en fluoro, metoxilo y metilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes fluoro.

65 Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones,

en los que se aplican una o más de las siguientes restricciones:

(i) Het¹ es un heterociclo, que tiene la fórmula (a-1) o (a-3a); en particular (a-1);

5 (ii) R³ es alquilo C₁₋₄; en particular metilo;

(iii) R⁴ es hidrógeno;

(iv) R^{7a} y R^{7b} son hidrógeno; R^{7c} es alquilo C₁₋₄; en particular R^{7c} es metilo;

10 (v) X^a es N;

(vi) A¹ es CR⁹ en el que R⁹ es alquioxilo C₁₋₄; en particular R⁹ es metoxilo; A², A³ y A⁴ son CH;

15 (vii) L¹ es NH.

Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R¹ y --L²-R² tomados juntos forman un radical bivalente --R¹-R²-L²-- que tiene la fórmula (b-1), (b-2), (b-3), (b-4) o (b-5); en particular (b-1), (b-2), (b-3) o (b-4); más en particular (b-1) o (b-2);

20 en los que (b-1) o (b-2) puede contener un enlace insaturado;

en los que (b-1) o (b-2) puede contener un enlace insaturado;

25 en los que (b-1), (b-2) o el radical que contiene un enlace insaturado, puede estar sustituido con sustituyentes enumerados en cualquiera de las otras realizaciones;

en los que (b-3), (b-4) o (b-5) puede estar sustituida con sustituyentes enumerados en cualquiera de las otras realizaciones.

30 Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R¹ y --L²-R² tomados juntos forman un radical bivalente --R¹-R²-L²-- que tiene la fórmula (b-1), (b-2), (b-3), (b-4) o (b-5); en particular (b-1), (b-2), (b-3) o (b-4); más en particular (b-1) o (b-2);

35 en los que (b-1), (b-2), (b-3), (b-4) o (b-5) puede estar sustituida con sustituyentes enumerados en cualquiera de las otras realizaciones.

Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R¹ y --L²-R² tomados juntos forman un radical bivalente --R¹-R²-L²-- que tiene la fórmula (b-3), (b-4) o (b-5); en particular (b-4) o (b-5);

40 en los que (b-3), (b-4) o (b-5) puede estar sustituida con sustituyentes enumerados en cualquiera de las otras realizaciones.

en los que (b-3), (b-4) o (b-5) puede estar sustituida con sustituyentes enumerados en cualquiera de las otras realizaciones.

45 Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R¹ y --L²-R² tomados juntos forman un radical bivalente --R¹-R²-L²-- que tiene la fórmula (b-1) o (b-2), en los que (b-1) y (b-2) puede estar sustituida con sustituyentes enumerados en cualquiera de las otras realizaciones.

50 Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R¹ y --L²-R² tomados juntos forman un radical bivalente --R¹-R²-L²-- seleccionado del grupo que consiste en --(CH₂)₄--, --(CH₂)₂-NH-CH₂--, --(CH₂)₂-N(CH₃)-CH₂--, --(CH₂)₂-N(COCH₃)-CH₂--, -(CH₂)₂-O-CH₂--, --CH=CH-CH=CH-- y --CH=CH-N=CH--;

55 en los que cada uno de estos grupos puede estar sustituido con un sustituyente arilo¹.

Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R¹ y --L²-R² tomados juntos forman un radical bivalente --R¹-R²-L²-- seleccionado del grupo que consiste en --(CH₂)₃-CH(aril¹)-- , -(CH₂)₂-NHCH(aril¹)-- , -(CH₂)₂-N(CH₃)-CH(aril¹)-- , --(CH₂)₂-N(COCH₃)-CH(aril¹)-- , --(CH₂)₂-O-CH(aril¹)-- , --CH=CH-CH=C(aril¹)-- y --CH=CH-N=C(aril¹)--.

65 Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones,

en los que R^1 y $-L^2-R^2$ tomados juntos forman un radical bivalente $-R^1-R^2-L^2-$, en el que $-R^1-R^2-L^2-$ se selecciona del grupo que consiste en $-CH=CH-CH=C(aril^1)-$, $-CH=CH-N=C(aril^1)-$, $-CH=CH-C(alquil\ C_{1-4})=C(aril^1)-$, $-(CH_2)_2-CH_2-CH(aril^1)-$, $-(CH_2)_2-CH(alquil\ C_{1-4})-CH(aril^1)-$, $-(CH_2)_2-Y-CH(aril^1)-$, $-CH=CH-C(aril^1)=CH-$, $-CH=CH-CH=C(1-piperidinil)-$ y $-(CH_2)_2-CH(aril^1)-CH_2-$;

5

en los que 1-piperidinilo puede estar sustituido con uno o más grupos trifluorometilo.

Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R^1 y $-L^2-R^2$ tomados juntos forman un radical bivalente $-R^1-R^2-L^2-$, en el que $-R^1-R^2-L^2-$ se selecciona del grupo que consiste en $-CH=CH-CH=C(aril^1)-$, $-CH=CH-N=C(aril^1)-$, $-CH=CH-C(alquil\ C_{1-4})=C(aril^1)-$, $-(CH_2)_2-CH_2-CH(aril^1)-$, $-(CH_2)_2-CH(alquil\ C_{1-4})-CH(aril^1)-$, $-(CH_2)_2-Y-CH(aril^1)-$, $-CH=CH-C(aril^1)=CH-$, $-CH=CH-CH=C(1-piperidinil)-$ y $-(CH_2)_2-CH(aril^1)-CH_2-$;

10

15 en los que 1-piperidinilo puede estar sustituido con uno o más grupos trifluorometilo; en los que Y representa NR^{14} u O.

Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R^1 y $-L^2-R^2$ tomados juntos forman un radical bivalente $-R^1-R^2-L^2-$, en el que $-R^1-R^2-L^2-$ se selecciona del grupo que consiste en $-CH=CH-CH=C(aril^1)-$, $-CH=CH-N=C(aril^1)-$, $-CH=CH-C(alquil\ C_{1-4})=C(aril^1)-$, $-(CH_2)_2-CH_2-CH(aril^1)-$, $-(CH_2)_2-CH(alquil\ C_{1-4})-CH(aril^1)-$, $-(CH_2)_2-NR^{14}-CH(aril^1)-$, $-(CH_2)_2-O-CH(aril^1)-$, $-CH=CH-C(aril^1)=CH-$, $-CH=CH-CH=C(1-piperidinil)-$ y $-(CH_2)_2-CH(aril^1)-CH_2-$;

20

25 en los que 1-piperidinilo puede estar sustituido con uno o más grupos trifluorometilo; en los que R^{14} representa hidrógeno, alquilcarbonilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} .

Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R^1 y $-L^2-R^2$ tomados juntos forman un radical bivalente $-R^1-R^2-L^2-$, en el que $-R^1-R^2-L^2-$ se selecciona del grupo que consiste en $-CH=CH-CH=C(aril^1)-$, $-CH=CH-N=C(aril^1)-$, $-CH=CH-C(alquil\ C_{1-4})=C(aril^1)-$, $-(CH_2)_2-CH_2-CH(aril^1)-$, $-(CH_2)_2-CH(alquil\ C_{1-4})-CH(aril^1)-$, $-(CH_2)_2-NR^{14}-CH(aril^1)-$, $-(CH_2)_2-O-CH(aril^1)-$, $-CH=CH-C(aril^1)=CH-$, $-CH=CH-CH=C(1-piperidinil)-$, $-(CH_2)_2-CH(aril^1)-CH_2-$ y $-CH(aril^1)-(CH_2)_3-$; en los que 1-piperidinilo puede estar sustituido con uno o más grupos trifluorometilo; en los que R^{14} representa hidrógeno, alquilcarbonilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} .

30

35

Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R^1 y $-L^2-R^2$ tomados juntos forman un radical bivalente $-R^1-R^2-L^2-$, en el que $-R^1-R^2-L^2-$ se selecciona del grupo que consiste en $-CH=CH-CH=C(aril^1)-$, $-CH=CH-N=C(aril^1)-$, $-CH=CH-C(alquil\ C_{1-4})=C(aril^1)-$, $-(CH_2)_2-CH(alquil\ C_{1-4})-CH(aril^1)-$, $-(CH_2)_2-NR^{14}-CH(aril^1)-$, $-(CH_2)_2-O-CH(aril^1)-$, $-CH=CH-C(aril^1)=CH-$, $-CH=CH-CH=C(1-piperidinil)-$ y $-(CH_2)_2-CH(aril^1)-CH_2-$;

40

45 en los que 1-piperidinilo puede estar sustituido con uno o más grupos trifluorometilo; en los que R^{14} representa hidrógeno, alquilcarbonilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} .

45

Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R^1 y $-L^2-R^2$ tomados juntos forman un radical bivalente $-R^1-R^2-L^2-$, en el que $-R^1-R^2-L^2-$ se selecciona del grupo que consiste en $-CH=CH-CH=C(aril^1)-$, $-CH=CH-N=C(aril^1)-$, $-CH=CH-C(alquil\ C_{1-4})=C(aril^1)-$, $-(CH_2)_2-NR^{14}-CH(aril^1)-$, $-(CH_2)_2-OCH(aril^1)-$, $-CH=CH-C(aril^1)=CH-$, $-CH=CH-CH=C(1-piperidinil)-$ y $-(CH_2)_2-CH(aril^1)-CH_2-$;

50

55 en los que 1-piperidinilo puede estar sustituido con uno o más grupos trifluorometilo; en los que R^{14} representa hidrógeno, alquilcarbonilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} .

55

Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R^1 y $-L^2-R^2$ tomados juntos forman un radical bivalente $-R^1-R^2-L^2-$, en el que $-R^1-R^2-L^2-$ se selecciona del grupo que consiste en $-CH=CH-CH=C(aril^1)-$, $-CH=CH-N=C(aril^1)-$, $-CH=CH-C(alquil\ C_{1-4})=C(aril^1)-$, $-(CH_2)_2-NR^{14}-CH(aril^1)-$, $-(CH_2)_2-OCH(aril^1)-$, $-CH=CH-C(aril^1)=CH-$ y $-CH=CH-CH=C(1-piperidinil)-$, en los que 1-piperidinilo puede estar sustituido con uno o más grupos trifluorometilo;

60

en los que R^{14} representa hidrógeno, alquilcarbonilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} .

65

Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas

de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R^1 y $-L^2-R^2$ tomados juntos forman un radical bivalente $-R^1-R^2-L^2--$, en el que $-R^1-R^2-L^2--$ es $-(CH_2)_2-NR^{14}-CH(aril^1)--$ o $-(CH_2)_2-O-CH(aril^1)--$.

5 Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R^1 y $-L^2-R^2$ tomados juntos forman un radical bivalente $-R^1-R^2-L^2--$, en el que $-R^1-R^2-L^2--$ es $-(CH_2)_2-CH(alquil\ C_{1-4})-CH(aril^1)--$ o $-(CH_2)_2-CH(aril^1)-CH_2--$, en particular $-(CH_2)_2-CH(aril^1)-CH_2--$.

10 Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que (b-3) se restringe a $--CH=CH-CH=C(aril^1)--$, en los que (b-4) se restringe a $--CH=CH-N=C(aril^1)--$ y en los que (b-5) se restringe a $--CH=N-CH=C(aril^1)--$.

15 Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R^1 y $-L^2-R^2$ tomados juntos forman un radical bivalente $-R^1-R^2-L^2--$, en el que $-R^1-R^2-L^2--$ se selecciona del grupo que consiste en $-(CH_2)_2-CH(alquil\ C_{1-4})-CH(aril^1)--$, $-(CH_2)_2-NR^{14}-CH(aril^1)--$, $-(CH_2)_2-O-CH(aril^1)--$, $-(CH_2)_2-CH(aril^1)-CH_2--$, (b-3), (b-4) y (b-5), en los que (b-3), (b-4) o (b-5) puede estar sustituida adicionalmente según cualquiera de las otras realizaciones; en particular $-R^1-R^2-L^2--$ se selecciona del grupo que consiste en $-(CH_2)_2-NR^{14}-CH(aril^1)--$, $-(CH_2)_2-O-CH(aril^1)--$, $-(CH_2)_2-CH(aril^1)-CH_2--$, (b-3), (b-4) y (b-5), en los que (b-3), (b-4) o (b-5) puede estar sustituida adicionalmente según cualquiera de las otras realizaciones;

25 incluso más en particular $-R^1-R^2-L^2--$ se selecciona del grupo que consiste en $-(CH_2)_2-NR^{14}-CH(aril^1)--$, $-(CH_2)_2-OCH(aril^1)--$, (b-3), (b-4) y (b-5), en los que (b-3), (b-4) o (b-5) puede estar sustituida adicionalmente según cualquiera de las otras realizaciones.

Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R^1 y $-L^2-R^2$ se toman juntos para formar un radical bivalente $-R^1-R^2-L^2--$ que tiene la fórmula (b-1), (b-2), (b-3), (b-4), (b-5), (b-6), (b-7) o $-(CH_2)_2-CH(aril^1)-CH_2--$; en particular (b-1), (b-2), (b-3), (b-4), (b-5) o $-(CH_2)_2-CH(aril^1)-CH_2--$ en los que (b-1) o (b-2) puede contener un enlace insaturado;

30 en los que (b-1), (b-2) o el radical que contiene un enlace insaturado, puede estar sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o, cuando sea posible, dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en $arilo^1$, $(C=O)-arilo^1$, $O-arilo^1$, $NR^{13d}-arilo^1$, alquilcarbonilo C_{1-4} , halo, hidroxilo y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

35 en los que (b-3), (b-4) o (b-5) puede estar sustituida, cuando sea posible, con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en $arilo^1$, 1-piperidinilo, 1-pirrolidinilo, 4-morfolinilo, $(C=O)-arilo^1$, $O-arilo^1$, $NR^{13f}-arilo^1$, alquilcarbonilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

40 en los que dicho 1-piperidinilo, 1-pirrolidinilo o 4-morfolinilo puede estar sustituido con uno o más grupos trifluorometilo;

45 en los que (b-6) o (b-7) puede estar sustituida en uno o más grupos CH_2 con uno o, cuando sea posible, dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en $arilo^1$, $(C=O)-arilo^1$, $O-arilo^1$, $NR^{13e}-arilo^1$, alquilcarbonilo C_{1-4} , halo, hidroxilo y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; y en los que (b-6) o (b-7) puede estar sustituida en el resto 1,2-bencenodiilo con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-4} , ciano, $NR^{11d}R^{12d}$, morfolinilo y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

50 Y representa NR^{14} u O; en el que R^{14} es hidrógeno, $arilo^1$, $(C=O)-arilo^1$, alquilcarbonilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo.

Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R^1 y $-L^2-R^2$ tomados juntos forman un radical bivalente $-R^1-R^2-L^2--$, en el que $-R^1-R^2-L^2--$ se selecciona del grupo que consiste en $--CH=CH-CH=C(aril^1)--$, $--CH=CH-N=C(aril^1)--$, $--CH=CH-C(alquil\ C_{1-4})=C(aril^1)--$, $-(CH_2)_2-CH_2-CH(aril^1)--$, $-(CH_2)_2-CH(alquil\ C_{1-4})-CH(aril^1)--$, $-(CH_2)_2-Y-CH(aril^1)--$, $--CH=CH-C(aril^1)=CH--$ y $-(CH_2)_2-CH(aril^1)-CH_2--$; más en particular $-R^1-R^2-L^2--$ es $-(CH_2)_2-CH_2-CH(aril^1)--$.

60 Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R^1 y $-L^2-R^2$ tomados juntos forman un radical bivalente $-R^1-R^2-L^2--$, en el que $-R^1-R^2-L^2--$ se selecciona

del grupo que consiste en $--CH=CH-CH=C(aril^1)-$, $--CH=CH-N=C(aril^1)-$, $--CH=CH-C(alquil\ C_{1-4})=C(aril^1)-$, $-(CH_2)_2-CH_2-CH(aril^1)-$, $-(CH_2)_2-CH(alquil\ C_{1-4})-CH(aril^1)-$, $-(CH_2)_2-Y-CH(aril^1)-$, $--CH=CH-C(aril^1)=CH-$ y $-(CH_2)_2-CH(aril^1)-CH_2-$; más en particular $--R^1-R^2-L^2-$ es $-(CH_2)_2-CH_2-CH(aril^1)-$;

5 en los que Y representa NR^{14} u O.

Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R^1 y $--L^2-R^2$ tomados juntos forman un radical bivalente $--R^1-R^2-L^2-$, en el que $--R^1-R^2-L^2-$ se selecciona del grupo que consiste en $--CH=CH-CH=C(aril^1)-$, $--CH=CH-N=C(aril^1)-$, $--CH=CH-C(alquil\ C_{1-4})=C(aril^1)-$, $-(CH_2)_2-CH_2-CH(aril^1)-$, $-(CH_2)_2-CH(alquil\ C_{1-4})-CH(aril^1)-$, $-(CH_2)_2-NR^{14}-CH(aril^1)-$, $-(CH_2)_2-O-CH(aril^1)-$, $--CH=CH-C(aril^1)=CH-$ y $-(CH_2)_2-CH(aril^1)-CH_2-$; en los que R^{14} representa hidrógeno, alquilcarbonilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} .

Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R^1 y $--L^2-R^2$ tomados juntos forman un radical bivalente $--R^1-R^2-L^2-$, en el que $--R^1-R^2-L^2-$ se selecciona del grupo que consiste en $--CH=CH-CH=C(aril^1)-$, $--CH=CH-N=C(aril^1)-$, $--CH=CH-C(alquil\ C_{1-4})=C(aril^1)-$, $--CH=CH-C(aril^1)=CH-$ y $--CH=CH-CH=C(1-piperidinil)-$, en los que 1-piperidinilo puede estar sustituido con uno o más grupos trifluorometilo.

Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que (b-1) o (b-2) sólo contiene enlaces saturados, y en los que (b-1) o (b-2) puede estar sustituida en uno o más átomos de carbono con uno o, cuando sea posible, dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en arilo¹, (C=O)-arilo¹, O-arilo¹, NR^{13d} -arilo¹, alquilcarbonilo C_{1-4} , halo, hidroxilo y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo.

Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R^1 y $--L^2-R^2$ tomados juntos forman un radical bivalente $--R^1-R^2-L^2-$ que tiene la fórmula (b-1), (b-3) o (b-4); más en particular R^1 y $--L^2-R^2$ tomados juntos forman un radical bivalente $--R^1-R^2-L^2-$ que tiene la fórmula (b-3), (b-4) o (b-1) en los que (b-1) es $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_2-NHCH_2-$, $-(CH_2)_2-N(CH_3)-CH_2-$, $-(CH_2)_2-N(COCH_3)-CH_2-$ o $-(CH_2)_2-O-CH_2-$,

35 en los que dichos radicales bivalentes pueden estar sustituidos con sustituyentes enumerados en cualquiera de las otras realizaciones.

Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R^1 y $--L^2-R^2$ tomados juntos forman un radical bivalente $--R^1-R^2-L^2-$ que tiene la fórmula (b-1) o (b-2); en particular (b-1); más en particular $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_2-NH-CH_2-$, $-(CH_2)_2-N(CH_3)-CH_2-$, $-(CH_2)_2-N(COCH_3)-CH_2-$ o $-(CH_2)_2-O-CH_2-$; incluso más en particular $-(CH_2)_4-$; en los que dichos radicales bivalentes pueden estar sustituidos con sustituyentes enumerados en cualquiera de las otras realizaciones.

Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que (b-3), (b-4) o (b-5) puede estar sustituida, cuando sea posible, con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en arilo¹, (C=O)-arilo¹, O-arilo¹, NR^{13f} -arilo¹, alquilcarbonilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

50 y en los que los otros radicales bivalentes $--R^1-R^2-L^2-$ pueden estar sustituidos con sustituyentes enumerados en cualquiera de las otras realizaciones.

Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R^1 y $--L^2-R^2$ tomados juntos forman un radical bivalente $--R^1-R^2-L^2-$ que tiene la fórmula (b-1) o (b-2) en los que (b-1) o (b-2) puede estar sustituida con sustituyentes enumerados en cualquiera de las otras realizaciones;

60 y en los que Het¹ es un heterociclo que tiene la fórmula (a-3); en particular Het¹ es un heterociclo que tiene la fórmula (a-3a).

Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que Het¹ es un heterociclo, que tiene la fórmula (a-1) o (a-3); en particular (a-1) o (a-3a).

65 Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas

de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que Het¹ es un heterociclo, que tiene la fórmula (a-3), en particular (a-3a).

Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que Het¹ es un heterociclo, que tiene la fórmula (a-2) o (a-3); en particular (a-2) o (a-3a).

Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que Het¹ es un heterociclo, que tiene la fórmula (a-1), (a-2) o (a-3).

Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que Het¹ es un heterociclo, que tiene la fórmula (a-1), (a-2) o (a-3).

Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones en los que Y representa NR¹⁴ u O.

Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones en los que R¹⁴ es hidrógeno, alquilcarbonilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄.

Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones en los que R⁹ es hidrógeno o alquioxilo C₁₋₄; en particular alquioxilo C₁₋₄.

Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones en los que Y representa un enlace directo.

Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que al menos uno de A¹, A², A³ y A⁴ es distinto de CH.

Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que al menos uno de A¹, A², A³ y A⁴ es N; preferiblemente en los que exactamente uno de A¹, A², A³ y A⁴ es N.

Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que A³ y A⁴ son CH.

Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que como máximo uno de A¹, A², A³ y A⁴ es N.

Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones en los que R⁴, R⁵, R⁶ y R⁸ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄.

Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que cada arilo¹ representa independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C₁₋₄, ciano, NR^{11e}R^{12e}, morfolinilo y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; en particular cada arilo¹ representa independientemente fenilo sustituido con trifluorometilo o halo en la posición orto; más en particular cada arilo¹ representa independientemente fenilo sustituido con trifluorometilo o cloro en la posición orto.

Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que

R¹ y --L²-R² se toman juntos para formar un radical bivalente --R¹-R²-L²-- que tiene la fórmula (b-1), (b-2), (b-3), (b-4), (b-5), (b-6) o (b-7); en particular (b-1), (b-2), (b-3), (b-4) o (b-5); en los que (b-1) o (b-2) puede contener un enlace insaturado; en particular en los que (b-1) o (b-2) sólo contiene enlaces saturados; en los que (b-1), (b-2) o, cuando sea aplicable, el radical que contiene un enlace insaturado, está sustituido en un átomo de carbono con un sustituyente arilo¹; y en los que opcionalmente (b-1), (b-2) o, cuando sea aplicable, el radical que contiene un enlace insaturado, está sustituido adicionalmente en uno de los otros átomos de carbono con un resto alquilo C₁₋₄; en los

que (b-3), (b-4) o (b-5) está sustituida con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en arilo¹ y 1-piperidinilo; y en los que opcionalmente (b-3), (b-4) o (b-5) está sustituida adicionalmente con un resto alquilo C₁₋₄; en los que 1-piperidinilo puede estar sustituido con uno o más grupos trifluorometilo; en particular en los que (b-3), (b-4) o (b-5) está sustituida con un sustituyente arilo¹ y en los que opcionalmente (b-3), (b-4) o (b-5) está sustituida adicionalmente con un resto alquilo C₁₋₄.

Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que

R¹ y --L²-R² se toman juntos para formar un radical bivalente --R¹-R²-L²--, en el que --R¹-R²-L²-- se selecciona del grupo que consiste en --CH=CH-CH=C(aril¹)--, --CH=CH-N=C(aril¹)--, --CH=CH-C(alquil C₁₋₄)=C(aril¹)--, --(CH₂)₂-CH₂-CH(aril¹)--, --(CH₂)₂-CH(alquil C₁₋₄)-CH(aril¹)--, --(CH₂)₂-Y-CH(aril¹)--, --CH=CH-C(aril¹)=CH--, --(CH₂)₂-CH(aril¹)-CH₂-- y --CH=CH-CH=C(1-piperidinil)--; en los que 1-piperidinilo puede estar sustituido con uno o más grupos trifluorometilo; en particular en el que --R¹-R²-L²-- se selecciona del grupo que consiste en --CH=CH-CH=C(aril¹)--, --CH=CH-N=C(aril¹)--, --CH=CH-C(alquil C₁₋₄)=C(aril¹)--, --(CH₂)₂-CH₂-CH(aril¹)--, --(CH₂)₂-CH(alquil C₁₋₄)-CH(aril¹)--, --(CH₂)₂-Y-CH(aril¹)--, --CH=CH-C(aril¹)=CH-- y --(CH₂)₂-CH(aril¹)-CH₂--.

Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R¹ y --L²-R² se toman juntos para formar un radical bivalente --R¹-R²-L²--, en el que --R¹-R²-L²-- se selecciona del grupo que consiste en --CH=CH-CH=C(aril¹)--, --CH=CH-N=C(aril¹)--, --CH=CH-C(alquil C₁₋₄)=C(aril¹)--, --(CH₂)₂-CH₂-CH(aril¹)--, --(CH₂)₂-CH(alquil C₁₋₄)-CH(aril¹)--, --(CH₂)₂-Y-CH(aril¹)--, --CH=CH-C(aril¹)=CH--, --(CH₂)₂-CH(aril¹)-CH₂-- y --CH=CH-CH=C(1-piperidinil)--; en los que 1-piperidinilo puede estar sustituido con uno o más grupos trifluorometilo; en los que Y representa NR¹⁴ u O; en particular en el que --R¹-R²-L²-- se selecciona del grupo que consiste en --CH=CH-CH=C(aril¹)--, --CH=CH-N=C(aril¹)--, --CH=CH-C(alquil C₁₋₄)=C(aril¹)--, --(CH₂)₂-CH₂-CH(aril¹)--, --(CH₂)₂-CH(alquil C₁₋₄)-CH(aril¹)--, --(CH₂)₂-Y-CH(aril¹)--, --CH=CH-C(aril¹)=CH-- y --(CH₂)₂-CH(aril¹)-CH₂--; en los que Y representa NR¹⁴ u O.

Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R¹ y --L²-R² se toman juntos para formar un radical bivalente --R¹-R²-L²--, en el que --R¹-R²-L²-- se selecciona del grupo que consiste en --CH=CH-CH=C(aril¹)--, --CH=CH-N=C(aril¹)--, --CH=CH-C(alquil C₁₋₄)=C(aril¹)--, --(CH₂)₂-CH₂-CH(aril¹)--, --(CH₂)₂-CH(alquil C₁₋₄)-CH(aril¹)--, --(CH₂)₂-NR¹⁴-CH(aril¹)--, --(CH₂)₂-O-CH(aril¹)--, --CH=CH-C(aril¹)=CH--, --(CH₂)₂-CH(aril¹)-CH₂-- y --CH=CH-CH=C(1-piperidinil)--; en los que 1-piperidinilo puede estar sustituido con uno o más grupos trifluorometilo; en los que R¹⁴ representa H, alquilcarbonilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄; en particular en el que --R¹-R²-L²-- se selecciona del grupo que consiste en --CH=CH-CH=C(aril¹)--, --CH=CH-N=C(aril¹)--, --CH=CH-C(alquil C₁₋₄)=C(aril¹)--, --(CH₂)₂-CH₂-CH(aril¹)--, --(CH₂)₂-CH(alquil C₁₋₄)-CH(aril¹)--, --(CH₂)₂-NR¹⁴-CH(aril¹)--, --(CH₂)₂-O-CH(aril¹)--, --CH=CH-C(aril¹)=CH-- y --(CH₂)₂-CH(aril¹)-CH₂--;

en los que R¹⁴ representa H, alquilcarbonilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄.

Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones en los que Het¹ es un heterociclo que tiene la fórmula (a-1).

Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R¹ y --L²-R² se toman juntos para formar un radical bivalente --R¹-R²-L²-- que tiene la fórmula (b-1), (b-2), (b-3), (b-4) o (b-5),



en las que (b-1) o (b-2) puede contener un enlace insaturado;

en las que (b-1), (b-2) o el radical que contiene un enlace insaturado, puede estar sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o, cuando sea posible, dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en arilo¹, (C=O)-arilo¹, O-arilo¹, NR^{14d}-arilo¹, alquilcarbonilo C₁₋₄, halo, hidroxilo y alquilo C₁₋₄

opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

en las que (b-3), (b-4) o (b-5) puede estar sustituida, cuando sea posible, con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en arilo¹, 1-piperidinilo, 1-pirrolidinilo, 4-morfolinilo, (C=O)-arilo¹, O-arilo¹, NR^{13f}-arilo¹, alquilcarbonilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

en los que dicho 1-piperidinilo, 1-pirrolidinilo o 4-morfolinilo puede estar sustituido con uno o más grupos trifluorometilo; y en los que Y representa NR¹⁴ u O.

Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R¹ y --L²-R² se toman juntos para formar un radical bivalente --R¹-R²-L²-- que tiene la fórmula (b-3), (b-4) o (b-5),

--CH=CH-CH=CH-- (b-3);

--CH=CH-N=CH-- (b-4);

--CH=N-CH=CH-- (b-5);

en las que (b-3), (b-4) o (b-5) puede estar sustituida, cuando sea posible, con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en arilo¹, 1-piperidinilo, 1-pirrolidinilo, 4-morfolinilo, (C=O)-arilo¹, O-arilo¹, NR^{13f}-arilo¹, alquilcarbonilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

en los que dicho 1-piperidinilo, 1-pirrolidinilo o 4-morfolinilo puede estar sustituido con uno o más grupos trifluorometilo.

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

(i) m representa 3 ó 4; en particular 3; o en particular m representa 4;

(ii) q representa 3, 4, 5 ó 6; en particular 3, 4 ó 5; más en particular 3 ó 4; incluso más en particular 3;

(iii) r representa 0, 1, 2 ó 3; en particular 0, 1 ó 2; más en particular 0 ó 1; incluso más en particular 0; o incluso más en particular r representa 1.

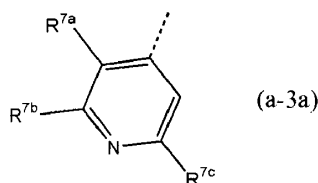
Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones en los que R⁴, R⁵, R⁶ y R⁸ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄.

Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que L¹ es NH.

Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que arilo¹ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo C₁₋₄, ciano, NR^{11e}R^{12e}, morfolinilo y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en furanilo, tiofenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, en el que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo C₁₋₄, ciano, NR^{11f}R^{12f}, morfolinilo y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo.

Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones en los que la estructura del heterociclo (a-3) se restringe a (a-3a)



Debe entenderse que cualquier radical bivalente, en particular el radical bivalente $--R^1-R^2-L^2--$, en cualquiera de las realizaciones anteriormente en el presente documento puede estar sustituido con sustituyentes enumerados en cualquiera de las otras realizaciones.

Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones en los que la expresión "en uno o más grupos CH_2 " se restringe a "en uno o dos grupos CH_2 ".

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

- N*-[8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-benzamida,
- 8-((2-clorofenil)-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,
- 8-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,
- 8-((4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahydro-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,
- 8-((2-clorofenil)-*N*-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,
- 8-((4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahydro-*N*-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,
- N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-8-[2-(trifluorometil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-amina,
- 8-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-*N*-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,
- N*-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-8-[2-(trifluorometil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,
- 5,6,7,8-tetrahydro-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-8-[2-(trifluorometil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-amina,
- 5,6,7,8-tetrahydro-*N*-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-8-[2-(trifluorometil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,
- 5,6,7,8-tetrahydro-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-7-metil-8-[2-(trifluorometil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-amina,
- 8-((4-fluoro-2-metilfenil)-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-amina,
- 7-acetil-5,6,7,8-tetrahydro-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-8-[2-(trifluorometil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-amina,
- 8-((4-fluoro-2-metilfenil)-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,
- N*-[3-metoxi-4-(4-metil-5-oxazolil)fenil]-8-[2-(trifluorometil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,
- N*-[4-(4-metil-5-oxazolil)fenil]-8-[2-(trifluorometil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,
- N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-8-[3-(trifluorometil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,
- 8-((4-fluoro-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahydro-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,
- 5,6,7,8-tetrahydro-*N*-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-8-[2-(trifluorometil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,
- 5,6,7,8-tetrahydro-*N*-[4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-8-[2-(trifluorometil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,
- 5,6,7,8-tetrahydro-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-8-[2-(trifluorometil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-

amina,

5,6,7,8-tetrahidro-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-8-[3-(trifluorometil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,

5 5,6,7,8-tetrahidro-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-5-oxazolil)fenil]-8-[2-(trifluorometil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,

8-((2-clorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-*N*-[4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,

10 5,6,7,8-tetrahidro-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-*N*-metil-8-[2-(trifluorometil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina.HCl,

5,6,7,8-tetrahidro-*N*-[4-(2-metil-5-oxazolil)fenil]-8-[2-(trifluorometil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,

15 5,6,7,8-tetrahidro-*N*-[4-(4-metil-5-oxazolil)fenil]-8-[2-(trifluorometil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,

8-((2-clorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,

20 8-((2-clorofenil)-*N*-[3-fluoro-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,

8-((2-clorofenil)-*N*-[4-(2,6-dimetil-4-piridinil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,

N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-8-[3-(trifluorometil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-amina,

25 (8*R*)-8-(2-clorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,

(8*S*)-8-(2-clorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,

30 8-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,

5,6,7,8-tetrahidro-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-8-(3-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina .2HCl.H₂O,

35 *N*-[4-(2,5-dimetil-4-piridinil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-8-[2-(trifluorometil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,

8-((4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-*N*-(2-metoxi-2'-metil[3,4'-bipiridin]-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,

40 8-((4-fluoro-2-metilfenil)-*N*-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-amina,

8-((4-fluoro-2-metilfenil)-*N*-(2-metoxi-2'-metil[3,4'-bipiridin]-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-amina,

45 8-((3-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,

5,6,7,8-tetrahidro-*N*-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-8-(3-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. 1,8 HCl.0,9 H₂O,

50 8-((3-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-*N*-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,

N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-7-[2-(trifluorometil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,

55 5,6,7,8-tetrahidro-*N*-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-7-[2-(trifluorometil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina.HCl,

8-((2-clorofenil)-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida,

5,6-dihidro-*N*-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-8-[2-(trifluorometil)fenil]-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amina,

60 8-((2-clorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-*N*-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,

8-((4-fluoro-2-metilfenil)-*N*-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-amina.HCl,

8-((4-fluoro-2-metilfenil)-*N*-(2-metoxi-2'-metil[3,4'-bipiridin]-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-amina.HCl,

65 8-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-*N*-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-

amina,

8-((2-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-*N*-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,

5 5,6,7,8-tetrahidro-*N*-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-8-[4-(trifluorometil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,

8-[3-(dimetilamino)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-*N*-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,

8-((2,4-difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-*N*-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,

10 8-((2,4-difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-*N*-[4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,

8-((2-fluoro-5-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-*N*-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina.1,7HCl,

15 8-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-*N*-[4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,

8-((2-fluoro-5-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-*N*-[4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,

20 8-((3-fluoro-5-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-*N*-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,

8-((3-fluoro-5-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-*N*-[4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,

25 5,6,7,8-tetrahidro-*N*-[4-(4-piridinil)fenil]-8-[2-(trifluorometil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,

8-((4-fluoro-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-*N*-[4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,

30 (8S)-8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-*N*-[4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,

(8R)-8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-*N*-[4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,

8-((4-fluoro-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-*N*-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,

35 5,6,7,8-tetrahidro-8-(3-metoxifenil)-*N*-[4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,

8-((4-fluorofenil)-*N*-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-7-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,

40 8-((3-fluoro-4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-*N*-[4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina.1,6HCl.2,4H₂O,

8-((3-fluoro-4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-*N*-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina.1,3HCl.2,3H₂O,

45 8-((2-fluoro-5-metoxifenil)-*N*-[3-fluoro-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,

N-[3-fluoro-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-8-(3-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,

8-((4-fluoro-3-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-*N*-[4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,

50 8-((4-fluoro-3-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-*N*-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,

N-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-8-[3-(trifluorometil)-1-piperidinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina.1,5HCl.1,7H₂O,

55 5,6-dihidro-*N*-[4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-8-[2-(trifluorometil)fenil]-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amina,

N-[3-fluoro-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-5,6-dihidro-8-[2-(trifluorometil)fenil]-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amina,

60 8-((2-clorofenil)-5,6-dihidro-*N*-[4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amina,

8-((2-clorofenil)-5,6-dihidro-*N*-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amina,

65 8-((2-clorofenil)-*N*-[3-fluoro-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amina,

- 8-((4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-*N*-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-7-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,
 8-((2-cloro-6-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-*N*-[4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,
 5 8-((2-cloro-6-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-*N*-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,
 5,6,7,8-tetrahidro-*N*-[4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-8-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,
 5,6,7,8-tetrahidro-*N*-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-8-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-
 10 amina,
 8-((4-fluoro-2-metilfenil)-5,6-dihidro-*N*-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-
 amina,
 15 8-((2,4-difluorofenil)-5,6-dihidro-*N*-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amina,
 5,6,7,8-tetrahidro-*N*-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-8-[2-(trifluorometil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-
 a]piridin-2-amina,
 20 8-((2-clorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-*N*-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-
 amina,
 5,6,7,8-tetrahidro-*N*-[4-(3-piridinil)fenil]-8-[2-(trifluorometil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,
 25 5,6-dihidro-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-8-[2-(trifluorometil)fenil]-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-
 amina,
 8-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-
 a]piridin-2-amina,
 30 8-((2-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,
 5,6,7,8-tetrahidro-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-8-[4-(trifluorometil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-
 amina,
 35 5,6,7,8-tetrahidro-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-7-[2-(trifluorometil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-
 amina,
 5,6,7,8-tetrahidro-*N*-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina
 40 1,8 HCl 3 H₂O, formas estereoisoméricas de los mismos,

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, las bases libres y los solvatos de los mismos.

- En una realización, el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que comprende: 5,6,7,8-tetrahidro-*N*-[4-(2-
 45 metil-4-piridinil)fenil]-8-[2-(trifluorometil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina, 8-(2-clorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-*N*-
 [4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina, 8-(2-clorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-*N*-[3-metoxi-4-(2-
 metil-4-piridinil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina,

formas estereoisoméricas de los mismos,

- 50 y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, las bases libres y los solvatos de los mismos.

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

55 Preparación de los compuestos

- La presente invención también engloba procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (I) y
 subgrupos de los mismos. En las reacciones descritas, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos,
 60 por ejemplo grupos hidroxilo, amino o carboxilo, cuando se desean éstos en el producto final, para evitar su
 participación no deseada en las reacciones. Pueden usarse grupos protectores convencionales según la práctica
 habitual, por ejemplo, véase T. W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley
 and Sons, 1999.

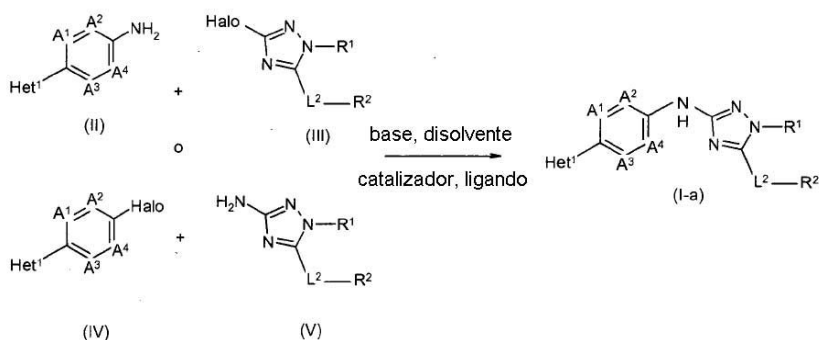
- 65 Los compuestos de fórmula (I) y los subgrupos de los mismos pueden prepararse mediante una sucesión de etapas
 tal como se describe a continuación en el presente documento. Se preparan generalmente a partir de materiales de

partida que o bien están disponibles comercialmente o bien se preparan mediante medios habituales obvios para los expertos en la técnica. Los compuestos de la presente invención también pueden prepararse usando procedimientos de síntesis habituales usados comúnmente por los expertos en la técnica de la química orgánica.

- 5 Se muestra a continuación la preparación general de algunos ejemplos típicos. Todas las variables se definen tal como se mencionó anteriormente en el presente documento a menos que se indique de otro modo.

Procedimiento experimental 1

- 10 En general, pueden prepararse compuestos de fórmula (I) en los que L^1 representa NH, denominados en el presente documento compuestos de fórmula (I-a), tal como se expone a continuación en el esquema 1 en el que halo se define como Br, Cl o I, y en el que todas las demás variables se definen tal como se mencionó anteriormente en el presente documento:

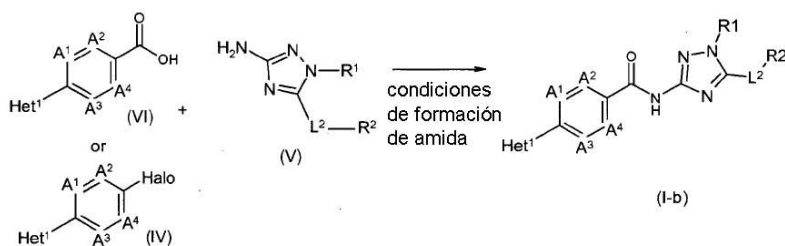


Esquema 1

- Pueden prepararse compuestos de fórmula (I) mediante una reacción de acoplamiento entre un producto intermedio de fórmula (II) y un producto intermedio de fórmula (III) o alternativamente mediante una reacción de acoplamiento entre un producto intermedio de fórmula (IV) y un producto intermedio de fórmula (V) (esquema 1). Esta reacción puede realizarse en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, Cs_2CO_3 o *tert*-butoxido de sodio. La reacción puede realizarse en un disolvente inerte para la reacción tal como, por ejemplo, tolueno, DMF, *tert*-butanol (*t*-BuOH) o dioxano. La reacción se realiza normalmente en presencia de un sistema de catalizador que comprende un catalizador adecuado tal como acetato de paladio (II) ($Pd(OAc)_2$) o tris(dibencilidenacetona)dipaladio ($Pd_2(dba)_3$) y un ligando tal como (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis[difenilfosfina] (Xantphos), [1,1'-binaftalen]-2,2'-diilbis[difenilfosfina] (BINAP) o díciclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-il]-fosfina (X-phos). Preferiblemente esta reacción se lleva a cabo bajo una atmósfera inerte, tal como una atmósfera de nitrógeno o una de argón. La velocidad de reacción y el rendimiento pueden potenciarse mediante calentamiento asistido por microondas.

Procedimiento experimental 2

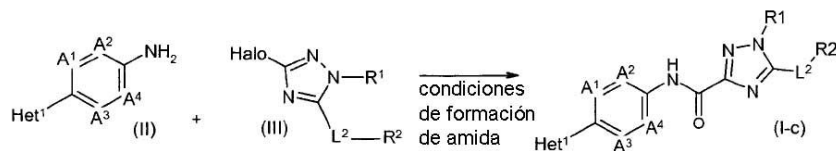
- Pueden prepararse compuestos de fórmula (I) en los que L^1 representa $(C=O)-NH$, denominados en el presente documento compuestos de fórmula (I-b), mediante la reacción habitual de formación de enlace amida, usando un producto intermedio de fórmula (V) como fuente de amina y un producto intermedio de fórmula (VI) como fuente de ácido carboxílico. Alternativamente, pueden prepararse compuestos de fórmula (I-b) mediante una reacción de inserción de Co catalizada por Pd entre un producto intermedio de fórmula (IV) y un producto intermedio de fórmula (V). Ambos protocolos de síntesis se ilustran en el esquema 2, en el que Halo se define como Cl, Br o I, y en el que todas las otras variables se definen tal como se mencionó anteriormente. La agitación a temperaturas elevadas (por ejemplo $150^\circ C$) y/o presión puede potenciar la velocidad de la reacción. La reacción puede cargarse con gas CO y puede realizarse normalmente en un disolvente orgánico tal como THF. La reacción puede estar catalizada por una fuente de Pd tal como, por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)paladio ($Pd(PPh_3)_4$), $Pd(OAc)_2$ o $Pd_2(dba)_3$, junto con un ligando apropiado.



Esquema 2

Procedimiento experimental 3

Pueden prepararse compuestos de fórmula (I) en los que L^1 representa $NH-(C=O)$, denominados en el presente documento compuestos de fórmula (I-c), mediante una reacción de inserción de CO catalizada por Pd entre un producto intermedio de fórmula (III) y un producto intermedio de fórmula (II), según el esquema 3, en el que Halo se define como Cl, Br o I, y en los que todas las otras variables se definen tal como se mencionó anteriormente. La agitación a temperaturas elevadas (por ejemplo 150°C) y/o presión puede potenciar la velocidad de la reacción. La reacción se carga con gas CO y se realiza normalmente en un disolvente orgánico tal como, por ejemplo THF. La reacción puede estar catalizada por una fuente de Pd tal como, por ejemplo, $Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$ o $Pd(PPh_3)_4$. También puede añadirse a la reacción un ligando apropiado.

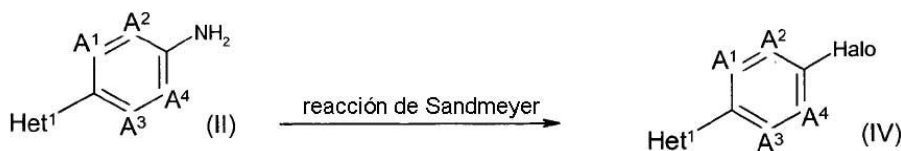


Esquema 3

Alternativamente, un compuesto de fórmula (I-c) también puede prepararse mediante una reacción habitual de formación de enlace amida, usando una fuente de amina de fórmula (II) y el derivado de ácido carboxílico correspondiente del producto intermedio de fórmula (III). Esta reacción puede realizarse en condiciones de reacción típicas, de manera similar a las condiciones descritas en el procedimiento experimental 2.

Procedimiento experimental 4

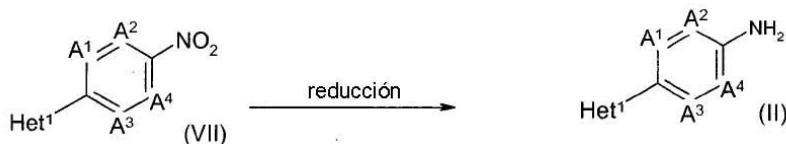
Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (IV), en el que todas las variables se definen tal como se mencionó anteriormente, mediante la conversión del resto amino en un producto intermedio de fórmula (II) para dar un grupo halo, conocida como la reacción de Sandmeyer (esquema 4). En el esquema 4, Halo se define como I, Br o Cl, y todas las otras variables se definen tal como se mencionó anteriormente en el presente documento. El producto intermedio (II) se convierte en primer lugar en la sal de diazonio correspondiente mediante tratamiento con una fuente de nitrito, tal como $NaNO_2$ en condiciones ácidas, luego se trata con una fuente de haluro tal como, por ejemplo, KI, CuBr o CuCl. Pueden usarse condiciones de reacción típicas conocidas por los expertos en la técnica.



Esquema 4

Procedimiento experimental 5

Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (II), en el que todas las variables se definen tal como se mencionó anteriormente, mediante reducción de un producto intermedio de fórmula (VII), según el esquema 5. La reducción de un producto intermedio de fórmula (VII) para dar un producto intermedio de fórmula (II) puede realizarse mediante un método convencional tal como hidrogenación reductora o reducción con un metal o una sal de metal y un ácido [por ejemplo un metal tal como Fe, o una sal de metal tal como $SnCl_2$ y un ácido tal como un ácido inorgánico (HCl, H_2SO_4 o similar) o un ácido orgánico (ácido acético o similar)]. Alternativamente, pueden usarse otros métodos bien conocidos para convertir un grupo nitro en su amina correspondiente.



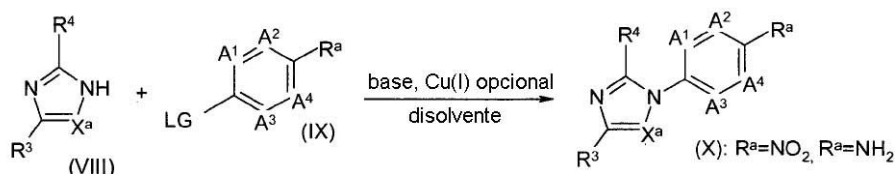
Esquema 5

Procedimiento experimental 6

Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (VII) o (II), en los que Het^1 se restringe a heterociclos que tienen la fórmula (a-1), en los que R^a se define como NO_2 o NH_2 , y en los que otras variables se definen tal como se mencionó anteriormente, denominados en el presente documento un producto intermedio de fórmula (X), mediante una sustitución nucleófila aromática de un producto intermedio de fórmula (IX) con un producto intermedio de

fórmula (VIII), según el esquema 6, en el que LG se define como un grupo saliente tal como, por ejemplo, F, Cl, Br, I, tosilato, mesilato o triflato, en particular F, Cl, Br o I, más en particular Cl, Br o I; y en el que todas las otras variables se definen tal como se mencionó anteriormente en el presente documento. La reacción puede realizarse bajo una atmósfera inerte tal como, por ejemplo, N₂. La agitación a temperaturas elevadas (por ejemplo entre 70-170°C) y/o presión puede potenciar la velocidad de la reacción. La reacción se realiza normalmente en un disolvente orgánico tal como DMSO, DMF o NMP (N-metilpirrolidinona) en presencia de una base tal como K₂CO₃, Cs₂CO₃ o Et₃N.

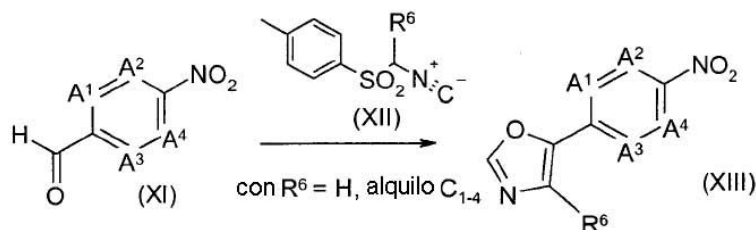
La reacción puede realizarse en presencia de un catalizador de cobre. Pueden usarse sales de cobre tales como, por ejemplo, Cu₂O, CuI o CuBr en cantidades catalíticas o estequiométricas.



Esquema 6

Procedimiento experimental 7

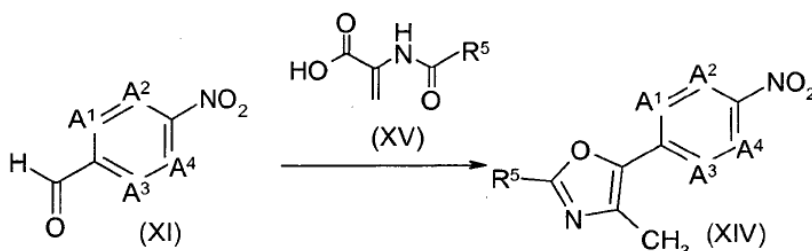
Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (VII) en el que Het¹ se restringe a oxazol sustituido con R⁶, denominado en el presente documento el producto intermedio de fórmula (XIII), mediante una reacción de condensación de un producto intermedio de fórmula (XI) con un producto intermedio de fórmula (XII) tal como se ilustra en el esquema 7. El producto intermedio (XI) puede estar disponible comercialmente o puede prepararse según procedimientos de reacción convencionales conocidos generalmente en la técnica. Esta reacción de condensación se realiza en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, K₂CO₃ o etóxido de sodio (NaOEt). La reacción puede realizarse en un disolvente prótico tal como, por ejemplo, metanol (MeOH) o etanol (EtOH). La agitación y/o las temperaturas elevadas (por ejemplo entre 70-110°C) pueden potenciar la velocidad de la reacción. En el esquema 7, todas las variables se definen tal como se mencionó anteriormente en el presente documento.



Esquema 7

Procedimiento experimental 8

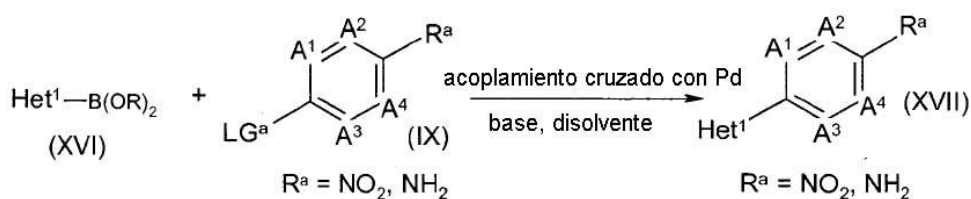
Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (VII) en el que Het¹ se restringe a oxazol sustituido con R⁵ en la posición 2 y CH₃ en la posición 4, denominado en el presente documento un producto intermedio de fórmula (XIV), mediante una reacción de condensación de un producto intermedio de fórmula (XI) con un producto intermedio de fórmula (XV) según el esquema 8 en el que todas las variables se definen como anteriormente en el presente documento. Ambos productos intermedios pueden estar disponibles comercialmente o pueden prepararse según procedimientos de reacción convencionales conocidos generalmente en la técnica. Esta reacción de condensación puede realizarse normalmente en un disolvente tal como piridina. La agitación y/o las temperaturas elevadas (por ejemplo entre 70-110°C) pueden potenciar la velocidad de la reacción.



Esquema 8

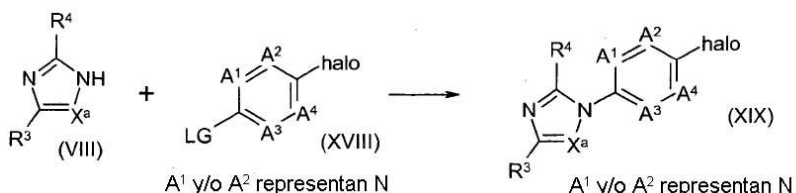
Procedimiento experimental 9

Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (VII) o (II) en los que Het¹ se restringe a los heterociclos (a-2), (a-3) o (a-4), denominados en el presente documento un producto intermedio de fórmula (XVII), mediante una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura entre un producto intermedio de fórmula (XVI), en el que Het¹ se restringe a un heterociclo según la fórmula (a-2), (a-3) o (a-4), y un producto intermedio de fórmula (IX) en el que R^a puede ser NO₂ o NH₂, según el esquema 9. En la fórmula (IX), LG^a se define como un grupo saliente tal como, por ejemplo, Cl, Br, I, tosilato, mesilato o triflato, en particular Cl, Br o I; y en la fórmula (XVI) B(OR)₂ se refiere al ácido borónico B(OH)₂ o su éster boronato correspondiente, tal como un éster de pinacol. Esta reacción está catalizada por un catalizador de Pd, tal como, por ejemplo, Pd(PPh₃)₄ o [1,1'-bis(difenilfosfino-κP)ferroceno]dicloropaladio (PdCl₂(dppf)). La reacción se realiza en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo K₂CO₃ o K₃PO₄ y en un disolvente inerte para la reacción tal como tolueno, DMF, MeCN y también puede incluir H₂O. La agitación a temperaturas elevadas (por ejemplo, entre 50-120°C) y/o presión puede potenciar la velocidad de la reacción, lo que puede llevarse a cabo usando irradiación de microondas, o mediante calentamiento convencional.



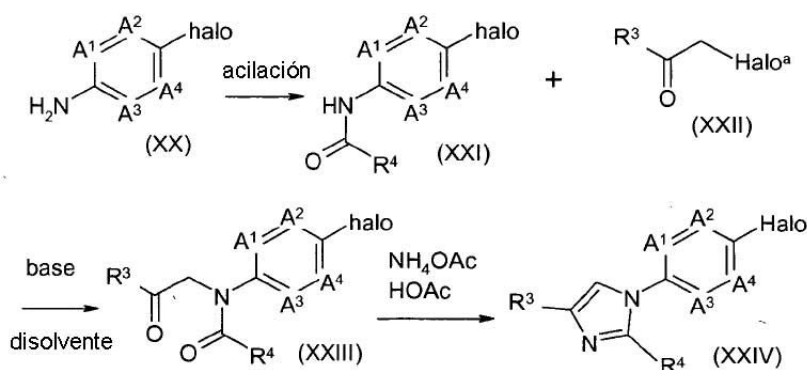
Procedimiento experimental 10

Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (IV) en el que al menos uno de A¹ o A³ representa N, y, en el que Het¹ se restringe a la fórmula (a-1), y en el que todas las otras variables se definen tal como se mencionó anteriormente, denominado en el presente documento un producto intermedio de fórmula (XIX), mediante una sustitución nucleófila aromática de un producto intermedio de fórmula (XVIII), en el que al menos uno de A¹ o A³ representa N, con un imidazol o triazol opcionalmente sustituido de fórmula (VIII) según el esquema 10, en el que LG se define tal como se mencionó anteriormente, en el que Halo se define como Br, Cl o I, y en el que todos los otros sustituyentes se definen tal como se mencionó anteriormente. La reacción puede realizarse en condiciones de reacción similares a las descritas para el procedimiento experimental 4.



Procedimiento experimental 11

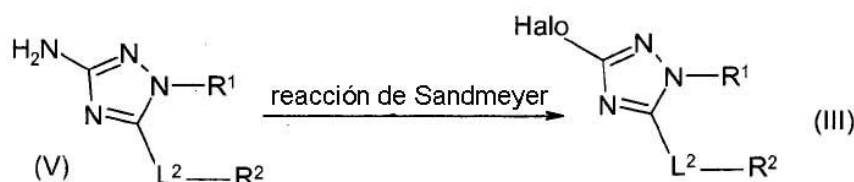
Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (IV) en el que Het¹ representa el grupo de fórmula (a-1) en el que X^a se restringe a CH, y en el que todas las otras variables se definen tal como se mencionó anteriormente, denominado en el presente documento un producto intermedio de fórmula (XXIV), mediante acilación del producto intermedio (XX) para proporcionar el producto intermedio (XXI) en presencia de un disolvente inerte para la reacción, tal como, por ejemplo, THF, y opcionalmente una base adecuada, tal como Et₃N, según el esquema 11. Puede prepararse posteriormente un producto intermedio de fórmula (XXIII) mediante alquilación de un producto intermedio de fórmula (XXI) con un producto intermedio de fórmula (XXII), en presencia de un disolvente inerte para la reacción tal como, por ejemplo, DMF, y una base adecuada tal como, por ejemplo, Cs₂CO₃ o K₂CO₃, y opcionalmente en presencia de una cantidad catalítica de una sal de yoduro tal como, por ejemplo, KI o NaI. Finalmente, una reacción de condensación del producto intermedio (XXIII) con una fuente de amoníaco tal como, por ejemplo, acetato de amonio (NH₄OAc) proporciona un compuesto de fórmula (XXIV). En el esquema 11, Halo se define como Cl, Br o I, Halo^a se define como Cl o Br, y todas las otras variables se definen tal como se mencionó anteriormente en el presente documento.



Esquema 11

Procedimiento experimental 12

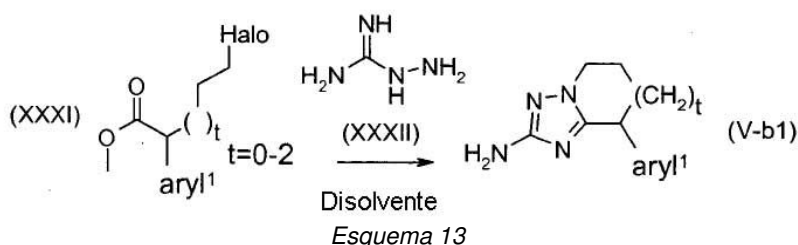
Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (III), en el que todas las variables se definen tal como se mencionó anteriormente, mediante la conversión del resto amino en el producto intermedio (V) para dar un grupo halo mediante una reacción de Sandmeyer (esquema 12). En el esquema 12, Halo se define como I, Br o Cl, y todas las otras variables se definen tal como se mencionó anteriormente en el presente documento. El producto intermedio (V) se convierte en primer lugar en la sal de diazonio correspondiente mediante tratamiento con una fuente de nitrito, tal como NaNO_2 en condiciones ácidas o nitrito de isoamilo o nitrito de t-butilo en un disolvente orgánico tal como CH_3CN , luego se trata con una fuente de haluro tal como KI, CuBr o CuCl. Pueden usarse condiciones de reacción típicas conocidas por los expertos en la técnica.



Esquema 12

Procedimiento experimental 13

Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (V), en el que R^1 y $-\text{L}^2-\text{R}^2$ se toman juntos para formar un radical bivalente tal como se muestra en el esquema 13, siendo t 0 ó 1, y en el que todas las otras variables se definen como en los compuestos de fórmula (I), denominados en el presente documento productos intermedios de fórmula (V-b1), mediante una reacción de condensación entre un producto intermedio de fórmula (XXXI) y una especie de amino-guanidina (XXXII) según el esquema 13. La agitación a temperaturas elevadas (por ejemplo 40-160°C) y/o presión puede potenciar la velocidad de la reacción, lo que puede llevarse a cabo usando irradiación de microondas o mediante calentamiento convencional. Normalmente, puede usarse un disolvente alcohólico tal como 2-propanol.

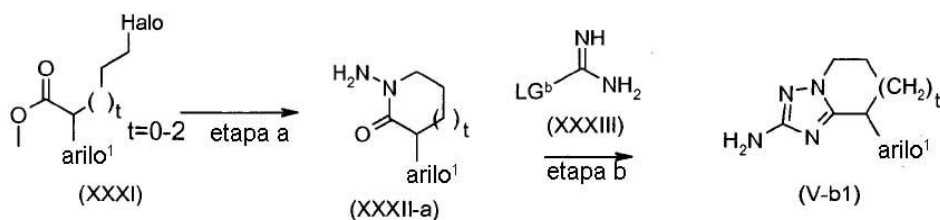


Esquema 13

Procedimiento experimental 14

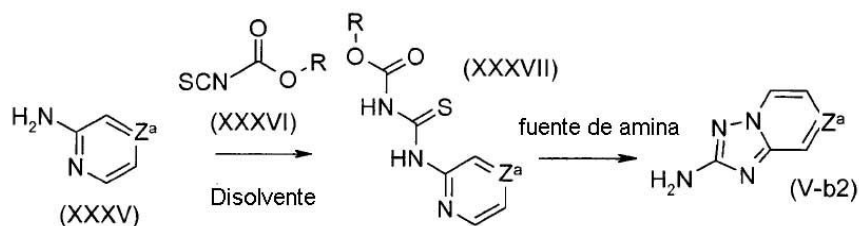
Alternativamente, puede prepararse un producto intermedio de fórmula (V-b1), a través del producto intermedio de fórmula (XXXII-a) que resulta de la reacción de sustitución con hidrazina (etapa a) seguido por una reacción de condensación con una amidina que porta un grupo saliente LG^0 tal como un benzotriazol (etapa b). La reacción de sustitución se realiza en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo NaH, y en un disolvente inerte para la reacción tal como DMF. Esta reacción se realiza normalmente a baja temperatura o a t.a., sin embargo las temperaturas elevadas (por ejemplo 40-160°C) y/o presión pueden potenciar la velocidad de la reacción, lo que

puede llevarse a cabo usando irradiación de microondas o calentamiento convencional. Este tipo de reacción puede realizarse normalmente en un disolvente alcohólico tal como 2-propanol.

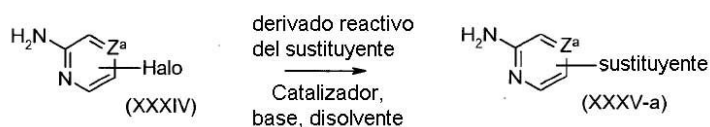


Procedimiento experimental 15

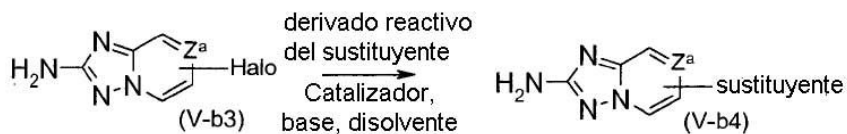
Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (V), en el que R^1 y $-L^2-R^2$ se toman juntos para formar un radical bivalente de fórmula $--CH=CH-CH=CH--$ o $--CH=CH-N=CH--$, denominados en el presente documento productos intermedios de fórmula (V-b2) (representando Z^a N, CH o C-alquilo C_{1-4} (por ejemplo $C-CH_3$)), partiendo de una reacción de condensación entre un producto intermedio de fórmula (XXXV) y una especie de isotiocianato de fórmula (XXXVI) en un disolvente inerte para la reacción tal como dioxano a t.a., según el esquema 15. Esta reacción se realiza normalmente a baja temperatura o a t.a., sin embargo las temperaturas elevadas (por ejemplo 40-160°C) y/o presión pueden potenciar la velocidad de la reacción lo que puede llevarse a cabo usando irradiación de microondas o calentamiento convencional. La reacción de condensación entre un producto intermedio de fórmula (XXXVII) y una fuente de amina tal como hidroxilamina para dar el producto intermedio (V-b2) puede realizarse normalmente en un disolvente alcohólico apropiado tal como EtOH o MeOH a t.a., sin embargo las temperaturas elevadas (por ejemplo 40-160°C) en microondas y/o presión pueden potenciar la velocidad de la reacción.



Puede seguirse un procedimiento de reacción análogo para preparar productos intermedios de fórmula (V-b2) en los que el radical bivalente $-R^1-R^2-L^2-$ de fórmula $--CH=CH-CH=CH--$ o $--CH=CH-N=CH--$ está sustituido adicionalmente con sustituyentes tal como se define para los compuestos de fórmula (I). En este caso, se realiza normalmente un acoplamiento mediado por Pd de un producto intermedio de fórmula (XXXIV) con, por ejemplo, la especie de amina, fenol, ácido borónico o éster correspondiente para obtener un producto intermedio de fórmula (XXXV-a) que puede hacerse reaccionar adicionalmente en el esquema 15. Halo se define como Br, Cl o I; Z^a se define tal como se mencionó anteriormente en el presente documento. Esto se ilustra a continuación en el esquema 15a.



Alternativamente, pueden obtenerse productos intermedios de fórmula (V-b2) en los que el radical bivalente $-R^1-R^2-L^2-$ de fórmula $--CH=CH-CH=CH--$ o $--CH=CH-N=CH--$ está sustituido adicionalmente con sustituyentes tal como se define para los compuestos de fórmula (I), denominados en el presente documento productos intermedios de fórmula (V-b4), mediante la conversión de un producto intermedio tal como, por ejemplo, un producto intermedio de fórmula (XXXIV) para dar un producto intermedio de fórmula (V-b3) siguiendo el protocolo de reacción descrito en el esquema 15. Posteriormente, el producto intermedio de fórmula (V-b3) puede convertirse en un producto intermedio de fórmula (V-b4) en un acoplamiento mediado por Pd con, por ejemplo, la especie de amina, fenol o ácido borónico o éster correspondiente. Esto se ilustra a continuación en el esquema 15b. Todas las variables se definen tal como se menciona en el esquema 15a.



Esquema 15b

En el caso en el que el sustituyente en la fórmula (XXXV-a) o (V-b4) es arilo¹, el producto intermedio de fórmula (XXXIV) o (V-b3) respectivamente, puede hacerse reaccionar con un ácido borónico (aril¹-B(OH)₂) o derivado de éster (aril¹-B(OR)₂). Esta reacción de acoplamiento puede realizarse en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dioxano, en presencia de un catalizador de Pd tal como Pd(PPh₃)₄, y una base tal como NaHCO₃ en presencia de H₂O. La reacción puede llevarse a cabo usando irradiación de microondas o calentamiento convencional (por ejemplo 150°C).

En el caso en el que el sustituyente en la fórmula (XXXV-a) o (V-b4) es NR^{13f}-arilo¹, el producto intermedio de fórmula (XXXIV) o (Vb3) respectivamente, puede hacerse reaccionar normalmente con un derivado de amina (H₂N-arilo¹) del arilo¹. Esta reacción de acoplamiento puede realizarse en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, *t*-BuOH, en presencia de un catalizador de Pd tal como Pd₂(dba)₃, y una base tal como Cs₂CO₃. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un ligando tal como, por ejemplo, X-Phos. Normalmente, la reacción puede llevarse a cabo usando calentamiento convencional (por ejemplo 100°C).

En el caso en el que el sustituyente en la fórmula (XXXV-a) o (V-b4) es O-arilo¹, el producto intermedio de fórmula (XXXIV) o (V-b3) respectivamente, puede hacerse reaccionar normalmente con un derivado de fenol (HO-arilo¹) del arilo¹. Esta reacción de acoplamiento puede realizarse en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilacetamida (DMA), en presencia de un catalizador de cobre. Se usan sales de cobre tales como, por ejemplo, Cu₂O, CuI o CuBr. Habitualmente se añade una base tal como K₂CO₃ a la mezcla de reacción. Normalmente, la reacción puede llevarse a cabo usando calentamiento convencional (por ejemplo 150-175°C).

En el caso en el que el sustituyente en la fórmula (XXXV-a) o (V-b4) es (C=O)-arilo¹ o alquilcarbonilo C₁₋₄, el producto intermedio de fórmula (XXXIV) o (V-b3) respectivamente, puede hacerse reaccionar normalmente con el aldehído correspondiente del arilo¹ (aril¹-(C=O)H) o alquilo C₁₋₄ (alquil C₁₋₄-(C=O)H). Esta reacción de acoplamiento puede realizarse normalmente en presencia de un compuesto organometálico, en particular un reactivo de organolitio tal como *n*-butil-litio. Habitualmente la reacción puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, THF. En una etapa final, el grupo hidroxilo puede oxidarse para dar la cetona correspondiente, usando condiciones de reacción conocidas por expertos en la técnica.

En el caso en el que el sustituyente en la fórmula (XXXV-a) o (V-b4) es alquilo C₁₋₄, el producto intermedio de fórmula (XXXIV) o (Vb3) respectivamente, puede hacerse reaccionar normalmente con el aldehído correspondiente. Esta reacción de acoplamiento puede realizarse normalmente en presencia de un compuesto organometálico, en particular un reactivo de organolitio tal como *n*-butil-litio. Habitualmente la reacción puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, THF. Posteriormente, el grupo hidroxilo puede convertirse en el tosilato mediante reacción con un cloruro de tosilato en presencia de una base tal como, por ejemplo, Et₃N, en un disolvente adecuado tal como normalmente DCM. En la etapa final, el grupo tosilato puede eliminarse con un agente reductor tal como, por ejemplo, NaBH₄, en presencia de un disolvente alcohólico tal como MeOH. La reacción puede realizarse a t.a. o a temperaturas elevadas.

Procedimiento experimental 16

Los productos intermedios aromáticos de fórmula (V-b2), (V-b3) y (V-b4) pueden reducirse para dar las formas reducidas correspondientes mediante métodos convencionales tales como, por ejemplo, hidrogenación reductora o reducción con un metal o una sal de metal y un ácido [por ejemplo un metal tal como Fe, o una sal de metal tal como SnCl₂ y un ácido tal como un ácido inorgánico (HCl, H₂SO₄ o similar) o un ácido orgánico (ácido acético o similar)]. Alternativamente, pueden usarse otros métodos bien conocidos para convertir una forma aromática en su forma reducida correspondiente.

Puede usarse un protocolo de reacción análogo para convertir compuestos de fórmula (I) en los que R¹ y --L²-R² se toman juntos para formar un radical bivalente de fórmula --CH=CH-CH=CH-- o --CH=CH-N=CH-- para dar sus formas reducidas correspondientes.

Los materiales de partida en los esquemas descritos anteriormente están disponibles comercialmente o pueden prepararse por los expertos en la técnica.

Cuando sea necesario o se desee, puede realizarse 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 isoméricas estereoquímicas de los mismos pueden convertirse en compuestos adicionales según la invención usando procedimientos conocidos en la técnica.

- 5 Los expertos en la técnica apreciarán que en los procedimientos descritos anteriormente, puede ser necesario bloquear los grupos funcionales de los compuestos intermedios mediante grupos protectores. En el caso en el que se bloquearon los grupos funcionales de los compuestos intermedios mediante grupos protectores, pueden desprotegerse tras una etapa de reacción.

10 Farmacología

Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención modulan la actividad γ -secretasa. Los compuestos según la invención y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de EA, LCT, DCL, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía amiloide cerebral, demencia por infartos múltiples, síndrome de Down, demencia asociada con enfermedad de Parkinson y demencia asociada con beta-amiloide, preferiblemente EA.

- 15 Los compuestos según la presente invención y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un estado seleccionado del grupo que consiste en EA, LCT, DCL, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía amiloide cerebral, demencia por infartos múltiples, síndrome de Down, demencia asociada con enfermedad de Parkinson y demencia asociada con beta-amiloide.

- 20 Tal como se usa en el presente documento, el término "modulación de la actividad γ -secretasa" se refiere a un efecto sobre el procesamiento de APP por el complejo de γ -secretasa. Preferiblemente, se refiere a un efecto en el que la tasa global de procesamiento de APP sigue siendo esencialmente como sin la aplicación de dichos compuestos, pero en el que las cantidades relativas de los productos procesados se cambian, más preferiblemente de tal manera que la cantidad del péptido A β 42 producido se reduce. Por ejemplo puede producirse una especie de Abeta diferente (por ejemplo Abeta-38 u otras especies de péptido Abeta de secuencia de aminoácidos más corta en vez de Abeta-42) o las cantidades relativas de los productos son diferentes (por ejemplo la razón de Abeta-40 con respecto a Abeta-42 se cambia, preferiblemente se aumenta).

- 25 Se ha mostrado previamente que el complejo de γ -secretasa también participa en el procesamiento de la proteína Notch. Notch es una proteína de señalización que desempeña un papel crucial en procesos de desarrollo (por ejemplo revisados 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 procesamiento de Notch de la actividad γ -secretasa con el fin de evitar supuestos efectos secundarios no deseados. Mientras que los inhibidores de γ -secretasa muestran efectos secundarios debido a la inhibición concomitante del procesamiento de Notch, los moduladores de γ -secretasa pueden tener la ventaja de disminuir selectivamente la producción de formas altamente agregables y neurotóxicas de A β , es decir A β 42, sin disminuir la producción de formas menos agregables, más pequeñas de A β , es decir A β 38 y sin la inhibición concomitante del procesamiento de Notch. Por tanto, se prefieren compuestos que no muestren un efecto sobre la actividad de procesamiento de Notch del complejo de γ -secretasa.

- 30 Tal como se usa en el presente documento, se pretende que el término "tratamiento" se refiera a todos los procesos, en los que puede haber una ralentización, interrupción, detención o parada de la progresión de una enfermedad, pero no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas.

- 35 La invención se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), las formas estereoisoméricas del mismo y las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo, para su uso como medicamento.

- 40 La invención también se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), las formas estereoisoméricas del mismo y las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo, para su uso en la modulación de la actividad γ -secretasa.

- 45 La invención también se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), las formas estereoisoméricas del mismo y las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades o estados seleccionados de EA, LCT, DCL, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía amiloide cerebral, demencia por infartos múltiples, síndrome de Down, demencia asociada con enfermedad de Parkinson y demencia asociada con beta-amiloide.

En una realización, dicha enfermedad o estado es preferiblemente EA.

- 50 La invención también se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), las formas estereoisoméricas del mismo y las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo, para su uso

en el tratamiento de dichas enfermedades.

La invención también se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), las formas estereoisoméricas del mismo y las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo, para el tratamiento o la prevención de dichas enfermedades.

La invención también se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), las formas estereoisoméricas del mismo y las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo, para el tratamiento o la prevención, en particular tratamiento de enfermedades o estados mediados por γ -secretasa.

La invención también se refiere al uso de un compuesto según la fórmula general (I), las formas estereoisoméricas del mismo y las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo, para la fabricación de un medicamento.

La invención también se refiere al uso de un compuesto según la fórmula general (I), las formas estereoisoméricas del mismo y las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo, para la fabricación de un medicamento para la modulación de la actividad γ -secretasa.

La invención también se refiere al uso de un compuesto según la fórmula general (I), las formas estereoisoméricas del mismo y las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de uno cualquiera de los estados patológicos mencionados anteriormente en el presente documento.

La invención también se refiere al uso de un compuesto según la fórmula general (I), las formas estereoisoméricas del mismo y las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de uno cualquiera de los estados patológicos mencionados anteriormente en el presente documento.

En la invención, se da preferencia particular a compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos con un valor de CI_{50} para la inhibición de la producción de péptido A β 42 de menos de 1000 nM, preferiblemente menos de 100 nM, más preferiblemente menos de 50 nM, incluso más preferiblemente menos de 20 nM tal como se determina mediante un ensayo adecuado, tal como el ensayo usado en los ejemplos a continuación.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a mamíferos, preferiblemente seres humanos para el tratamiento o la prevención de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en el presente documento.

En vista de la utilidad del compuesto de fórmula (I), se da a conocer un método de tratamiento de animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que padecen de o un método de prevención para animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, de padecer una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en el presente documento.

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

Los expertos en el tratamiento de tales enfermedades pueden determinar la cantidad diaria terapéutica eficaz a partir de los resultados de las pruebas presentados a continuación en el presente documento. Una cantidad diaria terapéutica eficaz sería de desde aproximadamente 0,005 mg/kg hasta 50 mg/kg, en particular de 0,01 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal, más en particular desde 0,01 mg/kg hasta 25 mg/kg de peso corporal, preferiblemente desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 15 mg/kg, más preferiblemente desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 10 mg/kg, incluso más preferiblemente desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 1 mg/kg, lo más preferiblemente desde aproximadamente 0,05 mg/kg hasta aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal. La cantidad de un compuesto según la presente invención, también denominado en el presente documento principio activo, que se requiere para lograr un efecto terapéutico por supuesto variará en base a cada caso, por ejemplo con el compuesto particular, la vía de administración, la edad y el estado del receptor, y el trastorno o enfermedad particular que está tratándose.

Un método de tratamiento también puede incluir administrar el principio activo en un régimen de entre una y cuatro tomas al día. En estos métodos de tratamiento los compuestos según la invención se formulan preferiblemente antes de la administración. Tal como se describe a continuación en el presente documento, se preparan formulaciones farmacéuticas adecuadas mediante procedimientos conocidos usando componentes bien conocidos y fácilmente disponibles.

Los compuestos de la presente invención, que pueden ser adecuados para tratar o prevenir la enfermedad de

Alzheimer o los síntomas de la misma, pueden administrarse solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La terapia de combinación incluye la administración de una formulación de dosificación farmacéutica individual 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 agente terapéutico adicional en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) y un agente terapéutico pueden administrarse al paciente juntos en una composición de dosificación oral individual tal como un comprimido o una cápsula, o cada agente puede administrarse en formulaciones de dosificación oral separadas.

Mientras sea posible administrar el principio activo solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica.

Por consiguiente, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la fórmula (I).

El portador o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros componentes de la composición y no perjudicial para los receptores de la misma.

Para facilidad de administración, los compuestos objeto deben formularse en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Los compuestos según la invención, en particular los compuestos según la fórmula (I), una sal de adición ácido o base farmacéuticamente aceptable de los mismos, una forma estereoquímicamente isomérica de los mismos, o cualquier subgrupo o combinación de los mismos pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Como composiciones apropiadas pueden citarse todas las composiciones empleadas habitualmente para administrar fármacos sistémicamente.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición, como principio activo en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, portador que puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en una forma de dosificación unitaria adecuada, en particular, para la administración por vía oral, por vía rectal, por vía percutánea, mediante inyección parenteral o mediante inhalación. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y disoluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, comprimidos y cápsulas representan las formas unitarias de dosificación orales más ventajosas en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el portador comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros componentes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Pueden prepararse disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprende solución salina, disolución de glucosa o una mezcla de solución salina y disolución de glucosa. Pueden prepararse disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprende solución salina, disolución de glucosa o una mezcla de solución salina y disolución de glucosa. Pueden formularse disoluciones inyectables que contienen compuestos de fórmula (I) en un aceite para acción prolongada. 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 de glicerol sintéticos de ácidos grasos de cadena larga y mezclas de estos y otros aceites. También pueden prepararse suspensiones inyectables en cuyo caso pueden emplearse portadores líquidos, agentes de suspensión y similares apropiados. También se incluyen preparaciones en forma sólida que se pretende que se conviertan, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente de potenciación de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, aditivos que no introducen un efecto perjudicial significativo en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de diversas maneras, por ejemplo, como un parche transdérmico, como una pipeta para aplicación en la piel, como una pomada. Las sales de adición de ácido o base de compuestos de fórmula (I), debido a su solubilidad en agua aumentada con respecto a la forma de base o ácido correspondiente, son más adecuadas en la preparación de composiciones acuosas.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma de dosificación unitaria tal como se usa en el presente documento se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Los ejemplos de tales formas de dosificación unitarias son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, pastillas, paquetes de polvo, obleas, supositorios, disoluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiples segregados de los mismos.

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

Con el fin de potenciar 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. Además, co-disolventes tales como alcoholes pueden mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos según la invención en composiciones farmacéuticas.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente desde el 0,05 hasta el 99% en peso, más preferiblemente desde el 0,1 hasta el 70% en peso, incluso más preferiblemente desde el 0,1 hasta el 50% en peso del compuesto de fórmula (I), y, desde el 1 hasta el 99,95% en peso, más preferiblemente desde el 30 hasta el 99,9% en peso, incluso más preferiblemente desde el 50 hasta el 99,9% en peso de un portador farmacéuticamente aceptable, estando basados todos los porcentajes en el peso total de la composición.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

Ejemplos

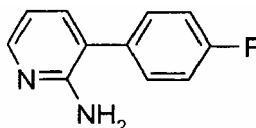
A continuación en el presente documento, el término "THF" significa tetrahidrofurano; "DCM" significa diclorometano; "MeOH" significa metanol; "EtOH" significa etanol; "HPLC" significa cromatografía de líquidos de alta resolución; "sat." significa saturado; "disol." significa disolución; "ac." significa acuoso; "EtOAc" significa acetato de etilo; "t.a." significa temperatura ambiente; "m.r." significa mezcla de reacción; "HOAc" significa ácido acético; "Et₃N" significa trietilamina; "FI" significa fase inversa; "o.1." significa fase orgánica; "min" significa minuto(s); "conc." significa concentrado; "h" significa hora(s); "c.s." significa cantidad suficiente; "D.I." significa diámetro interno; "Et₂O" significa dietil éter; "CFS" significa cromatografía de fluidos supercríticos; "DCE" significa 1,2-dicloroetano; "DIPEA" significa diisopropiletilamina; "eq." significa equivalente; "DIPE" significa diisopropil éter; "DME" significa 1,2-dimetoxietano; "DMF" significa N,N-dimetilformamida; "Pd(PPh₃)₄" significa tetrakis(trifenilfosfina)paladio; "Pd(OAc)₂" significa acetato de paladio (II); "catalizador de Grubbs de segunda generación" significa dicloruro de (1,3-dimesitilimidazolidin-2-iliden)(triciclohexilfosfina)benciliden-rutenio; "Pd₂(dba)₃" significa tris(dibencilidenacetona)dipaladio; "X-Phos" significa dicitclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-il]-fosfina; "Xantphos" significa (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis[difenilfosfina]; "reactivo de Tebbes" significa μ -clorobis(η 5-2,4-ciclopentadien-1-il)(dimetilaluminio)- μ -metilen-titanio; "peryodinano de Dess-Martin" significa 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benzoyodoxol-3(1H)-ona; "rac" significa mezcla racémica; e "iPrOH" significa 2-propanol.

Se determinó la configuración estereoquímica absoluta para algunos de los compuestos usando dicroísmo circular vibracional (DCV). Puede encontrarse una descripción del uso de DCV para la determinación de la configuración absoluta en Dyatkin A.B. *et. al*, Chirality, 14:215-219 (2002).

A. PREPARACIÓN DE LOS PRODUCTOS INTERMEDIOS

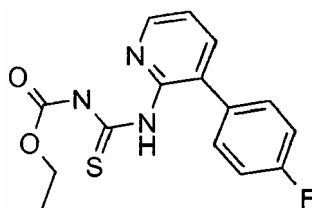
Ejemplo A1

a) Preparación del producto intermedio 1



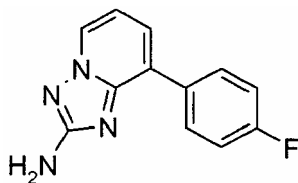
Se añadieron ácido 4-fluorofenilbórico (1,21 g, 8,7 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,42 g, 0,36 mmol) a una disolución de 2-amino-3-bromopiridina (1,25 g, 7,20 mmol) en DMF (10 ml), agua (4 ml) y K₂CO₃ (3,00 g, 21,70 mmol). Se agitó la mezcla resultante y se calentó a 160°C durante 30 min con irradiación de microondas. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se repartió entre agua y DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 98/2). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío, proporcionando 1,20 g del producto intermedio 1 (88%).

b) Preparación del producto intermedio 2



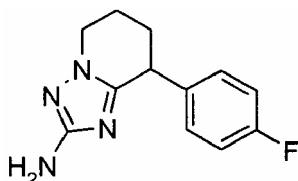
Se añadió gota a gota isotiocianato de etoxycarbonilo (1,92 g, 15 mmol) a t.a. a una mezcla del producto intermedio 1 (2,4 g, 13 mmol) en dioxano (125 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante 6 h. Entonces se evaporaron los disolventes a presión reducida. Se trituró el sólido resultante en DIPE, se filtró y se secó a vacío, proporcionando 2,9 g del producto intermedio 2 (71%).

c) Preparación del producto intermedio 3



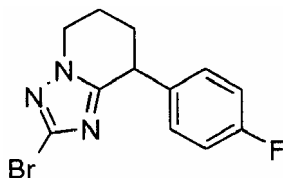
Se añadió gota a gota DIPEA (3,4 g, 26 mmol) a t.a. a una mezcla con agitación de clorhidrato de hidroxilamina (3,05 g, 44 mmol) en MeOH (100 ml) y EtOH (10 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante 30 min. Posteriormente, se añadió en porciones el producto intermedio 2 (2,80 g, 8,8 mmol) y se agitó a reflujo la m.r. durante 16 h. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se evaporó a presión reducida. Se disolvió el residuo en DCM y se lavó la disolución con salmuera. Se secaron (MgSO₄) las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 98/2). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío, proporcionando 1,4 g del producto intermedio 3 (70%).

d) Preparación del producto intermedio 4



Se añadió MeOH (100 ml) a Pt/C al 5% (200 mg) bajo atmósfera de N₂. Se añadió una mezcla del producto intermedio 3 (1,20 g, 5,26 mmol) en HCl/iPrOH (6 N; c.s.). Se agitó la m.r. a 25°C bajo atmósfera de H₂ hasta que se absorbieron 2 eq. de H₂. Se retiró el catalizador por filtración sobre tierra de diatomeas y se evaporó el filtrado. Se suspendió el residuo en DIPE, se filtró y se secó, proporcionando 1,1 g del producto intermedio 4 (78%).

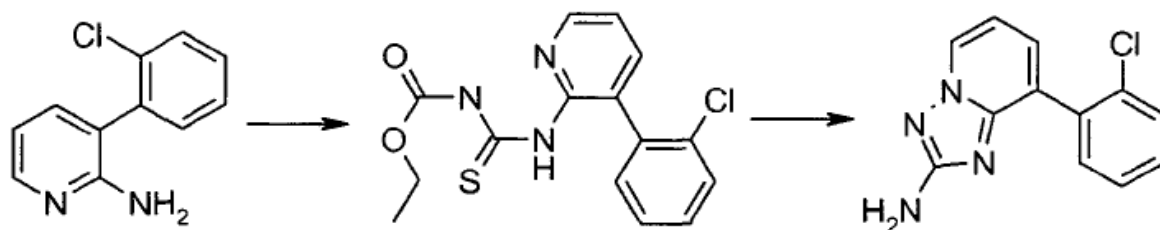
e) Preparación del producto intermedio 5



Se añadió una disolución del producto intermedio 4 (830 mg, 3,57 mmol) en HOAc (7,2 ml) a una mezcla de NaNO₂ (277 mg, 4,13 mmol) en H₂SO₄ conc. (5,5 ml) a 10°C. Se agitó la m.r. a t.a. durante 30 min. Posteriormente, se añadió gota a gota la m.r. a una disolución de CuBr (1,05 g, 7,34 mmol) en HBr al 48% (7,2 ml). Se agitó esta mezcla a t.a. durante 1 h y entonces se añadió cuidadosamente a una disolución ac. sat. con agitación de NaHCO₃ y DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se secaron (MgSO₄) las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 98/2). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío, proporcionando 570 mg del producto intermedio 5 (54%).

Ejemplo A2

a) Preparación de los productos intermedios 6, 7 y 8



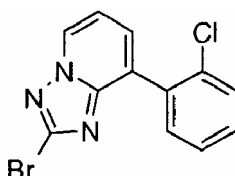
Producto intermedio 6

Producto intermedio 7

Producto intermedio 8

Se prepararon los productos intermedios 6, 7 y 8 de manera análoga a los procedimientos de reacción descritos en los ejemplos A1.a, A1.b y A1.c.

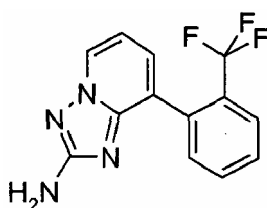
b) Preparación del producto intermedio 9



Se añadió una disolución del producto intermedio 8 (1 g, 4,09 mmol) en HOAc (8 ml) a una mezcla de NaNO₂ (315 mg, 5,57 mmol) en H₂SO₄ conc. (6,7 ml) a 10°C. Se agitó la m.r. a t.a. durante 30 min y entonces se añadió gota a gota a una disolución de CuBr (1,17 g, 8,18 mmol) en HBr al 48% (8 ml). Se agitó la m.r. durante 1 h a t.a. y entonces se añadió cuidadosamente a una disolución ac. sat. con agitación de NaHCO₃ en DCM. Se secaron (MgSO₄) las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 98/2). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío, proporcionando 0,6 g del producto intermedio 9 (48%).

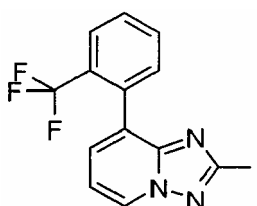
Ejemplo A3

a) Preparación del producto intermedio 10



Se preparó el producto intermedio 10 partiendo de ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico y 2-amino-3-bromopiridina según la preparación en 3 etapas descrita en los ejemplos A1.a, A1.b y A1.c.

b) Preparación del producto intermedio 11

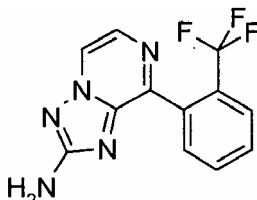


Se añadieron nitrito de isoamilo (379 mg, 3,24 mmol) y CuI (616 mg, 3,24 mmol) a una mezcla del producto intermedio 10 (450 mg, 1,62 mmol) en CH₃CN (10 ml) a t.a. Se agitó a reflujo la m.r. durante 1 h. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se filtró sobre tierra de diatomeas. Se evaporó el filtrado y se disolvió el residuo en DCM. Se lavó esta

disolución con una disolución de NH_4OH al 37%. Se secaron (MgSO_4) las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 98/2). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío, proporcionando 0,36 g del producto intermedio 11 (57%).

Ejemplo A4

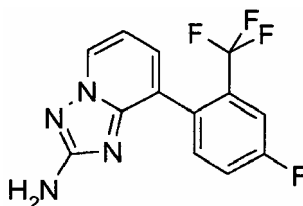
a) Preparación del producto intermedio 12



Se preparó el producto intermedio 12 partiendo de ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico y 2-amino-3-cloropirazina según la preparación en 3 etapas descrita en los ejemplos A1.a, A1.b y A1.c.

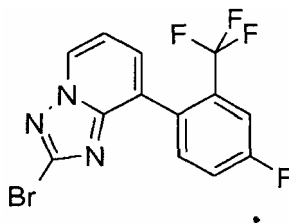
Ejemplo A5

a) Preparación del producto intermedio 13



Se preparó el producto intermedio 13 partiendo de ácido 4-fluoro-2-(trifluorometil)fenilborónico y 2-amino-3-bromopiridina según la preparación en 3 etapas descrita en los ejemplos A1.a, A1.b y A1.c.

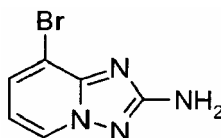
b) Preparación del producto intermedio 14



Se añadió una disolución del producto intermedio 13 (498 mg, 1,68 mmol) en HOAc (3,3 ml) a una mezcla de NaNO_2 (130 mg, 1,88 mmol) en H_2SO_4 conc. (2,8 ml) a 10°C . Se agitó la m.r. a t.a. durante 30 min y entonces se añadió gota a gota a una disolución de CuBr (500 mg, 3,49 mmol) en HBr al 48% (3,3 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante 1 h y entonces se añadió cuidadosamente a una mezcla con agitación de una disolución ac. sat. de NaHCO_3 y DCM. Se secaron (MgSO_4) las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 98/2). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron, proporcionando 50 mg del producto intermedio 14 (8%).

Ejemplo A6

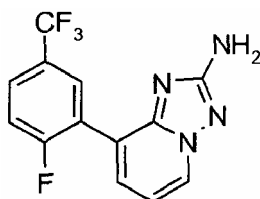
a) Preparación del producto intermedio 15



Se preparó el producto intermedio 15 partiendo de 2-amino-3-bromopiridina según el protocolo de síntesis descrito

en los ejemplos A1.b y A1.c.

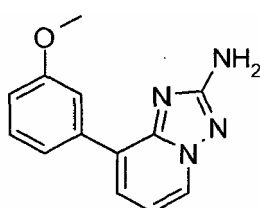
b) Preparación del producto intermedio 16



5

Se preparó el producto intermedio 16 partiendo del producto intermedio 15 y ácido 2-fluoro-5-(trifluorometil)fenilborónico según el protocolo de síntesis descrito en el ejemplo A1.a.

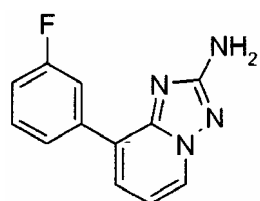
10 c) Preparación del producto intermedio 17



15

Se preparó el producto intermedio 17 partiendo del producto intermedio 15 y ácido 3-metoxifenilborónico según el protocolo de síntesis descrito en el ejemplo A1.a.

d) Preparación del producto intermedio 18

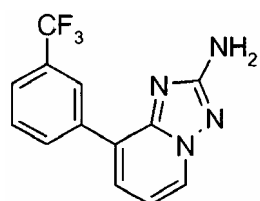


20

Se preparó el producto intermedio 18 partiendo del producto intermedio 15 y ácido 3-fluorofenilborónico según el protocolo de síntesis descrito en el ejemplo A1.a.

e) Preparación del producto intermedio 19

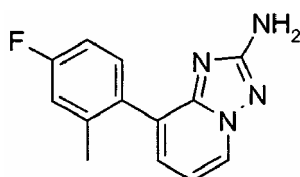
25



30

Se preparó el producto intermedio 19 partiendo del producto intermedio 15 y ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico según el protocolo de síntesis descrito en el ejemplo A1.a.

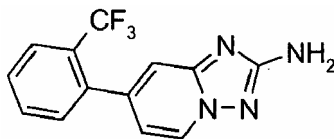
f) Preparación del producto intermedio 20



35

Se preparó el producto intermedio 20 partiendo del producto intermedio 15 y ácido 4-fluoro-2-metilfenilborónico según el protocolo de síntesis descrito en el ejemplo A1.a.

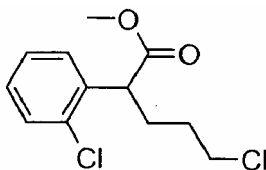
g) Preparación del producto intermedio 21



5 Se preparó el producto intermedio 21 partiendo de 2-amino-4-bromopiridina y ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico según la preparación de 2 etapas descrita en los ejemplos A6.a y A6.b.

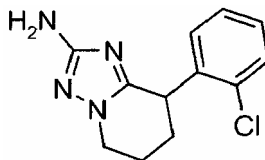
Ejemplo A7

a) Preparación del producto intermedio 22



15 Se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral; 2,0 g, 49 mmol) a una disolución de 2-clorofenilacetato de metilo (8,3 g, 45 mmol) en DMF (120 ml) a 0°C. Se agitó la m.r. a 0°C durante 10 min y durante 30 min a t.a. Entonces se enfrió la m.r. de nuevo hasta 0°C y se añadió gota a gota 1-cloro-3-yodopropano (5,1 ml, 48,1 mmol) con agitación. Se agitó la m.r. a t.a. durante 20 h. Entonces se añadió cuidadosamente H₂O seguido por Et₂O, y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica con H₂O y salmuera, se secó (MgSO₄) y entonces se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto intermedio 22 (8,75 g, 75%) que se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción.

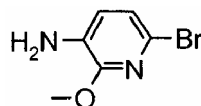
b) Preparación del producto intermedio 23



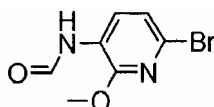
25 Se añadió bicarbonato de aminoguanidina (15,4 g, 113 mmol) a una disolución del producto intermedio 22 (7,4 g, 28,3 mmol) en 2-propanol (130 ml). Se calentó la m.r. en un recipiente sellado durante 48 h a 145°C. Entonces se enfrió la m.r. hasta t.a., se retiró el sólido por filtración y se concentró el filtrado a presión reducida. Se disolvió el residuo en DCM, se lavó con una disolución ac. de NaHCO₃ y salmuera. Se secó (MgSO₄) la fase orgánica y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 98/2). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío, proporcionando 1,5 g del producto intermedio 23 (21%).

Ejemplo A8

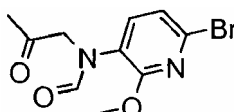
a) Preparación del producto intermedio 24



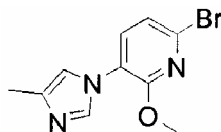
40 Se añadió en porciones metóxido de sodio (176,2 g, 3,26 mol) a una disol. de 3-amino-2,6-dibromopiridina (100 g, 939 mmol) en 1,4-dioxano (1 l) y se agitó a reflujo la m.r. durante 3 h. Tras enfriar, se vertió la m.r. sobre una disol. ac. de NH₄Cl ac. sat. (1 l). Se añadieron NH₄Cl adicional (150 g) y H₂O (1 l) y se agitó la m.r. a t.a. durante 30 min. Se añadió Et₂O (2 l) y se agitó la m.r. durante 30 min. Se separaron las fases y se diluyó la fase ac. con H₂O (1,5 l) y se extrajo adicionalmente con Et₂O (6 x 0,5 l). Se trataron las o.1. combinadas con salmuera (2 x 0,5 l), se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida para dar un residuo negro. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (filtro de vidrio, eluyente DCM). Se combinaron las fracciones de producto y se concentraron a presión reducida para producir un residuo sólido de color naranja parduzco. Rendimiento: 67,2 g del producto intermedio 24 (78,3%).

b) Preparación del producto intermedio 25

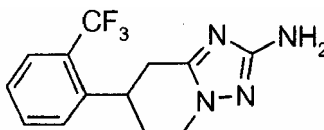
Se añadió gota a gota anhídrido acético (110 ml, 1,16 mol) a t.a. a ácido fórmico (170 ml) y se agitó esta disol. a t.a. durante 30 min. Entonces se añadió gota a gota una disol. del producto intermedio 24 (67,2 g, 308 mmol) en THF (300 ml) y se agitó la m.r. a 60°C durante 16 h. Tras enfriar, se vertió la m.r. sobre hielo/H₂O (1,5 l) y se agitó esta suspensión resultante durante 30 min, y entonces se retiró por filtración. Se obtuvo producto adicional mediante cristalización en el filtrado. Rendimiento: 65 g del producto intermedio 25 (91,3%).

c) Preparación del producto intermedio 26

Se añadió gota a gota cloroacetona (55,9 ml, 701 mmol) a una suspensión con agitación mecánica del producto intermedio 25 (65 g, 281 mmol), K₂CO₃ (135,6 g, 981 mmol) y KI (4,65 g, 28 mmol) en DMF (542 ml). Se agitó la m.r. durante 16 h a t.a. entonces se vertió sobre hielo/H₂O (2 l) y se recogió mediante filtración el sólido blanquecino resultante y se secó a vacío a 60°C. Rendimiento: 77,6 g del producto intermedio 26 (96,1%).

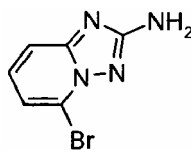
d) Preparación del producto intermedio 27

Se añadió en porciones el producto intermedio 26 (77,6 g, 270 mmol) a una disol. de NH₄OAc con agitación mecánica (105 g, 1,362 mol) en HOAc (500 ml). Se sometió a reflujo la m.r. durante 1 h, se enfrió y se vertió sobre hielo/H₂O (1 l), entonces se diluyó con tolueno (1 l). Se neutralizó esta mezcla mediante la adición de una disol. ac. de NaOH al 50% (590 ml). Se separaron las fases y se extrajo adicionalmente la fase ac. con tolueno (4 x 0,3 l) y EtOAc (2x 0,5 l). Se secaron las o.1. combinadas, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 99/1). Se recogieron las fracciones de producto y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se trituró el residuo de color blanco parduzco en DIPE para proporcionar un sólido blanquecino que se filtró, se lavó con DIPE y se secó a vacío a 60°C. Rendimiento: 40 g del producto intermedio 27 (55,2%).

Ejemplo A9Preparación del producto intermedio 28

Se añadió MeOH (100 ml) a Pd/C al 10% (0,5 g) bajo atmósfera de N₂. Se añadieron el producto intermedio 21 (0,65 g, 2,34 mmol) y una disolución de HCl/iPrOH (6 N; 0,78 ml). Se agitó la m.r. a 50°C bajo atmósfera de H₂ hasta que se absorbieron 2 eq. de H₂. Se retiró el catalizador por filtración sobre tierra de diatomeas y se evaporó el filtrado. Se repartió el residuo entre DCM y una disolución ac. de NH₄OH. Se lavaron las o.1. combinadas con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida, proporcionando 0,5 g del producto intermedio 28 (76%).

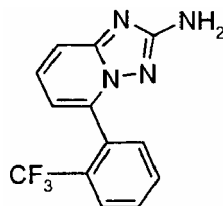
Ejemplo A10a) Preparación del producto intermedio 29



Se preparó el producto intermedio 29 partiendo de 2-amino-6-bromopiridina según el protocolo de síntesis descrito en los ejemplos A1.b y A1.c.

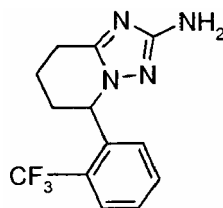
5

b) Preparación del producto intermedio 30



10 Se preparó el producto intermedio 30 partiendo del producto intermedio 29 y ácido 2-(trifluorometil)-fenilborónico según el protocolo de síntesis descrito en el ejemplo A1.a.

c) Preparación del producto intermedio 31



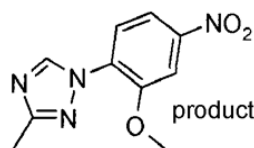
15

Se añadió MeOH (100 ml) a Pd/C al 10% (1 g) bajo atmósfera de N₂. Se añadieron el producto intermedio 30 (2,11 g, 7,58 mmol) y una disolución de HCl/iPrOH (6 N; 1,27 ml). Se agitó la m.r. a 50°C bajo atmósfera de H₂ hasta que se absorbieron 2 eq. de H₂. Se retiró el catalizador por filtración sobre tierra de diatomeas y se evaporó el filtrado. Se cristalizó el residuo en DIPE, y se secó el producto resultante a vacío, proporcionando 2,05 g del producto intermedio 31 (96%).

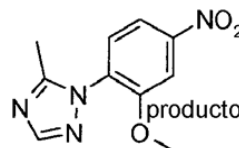
20

Ejemplo A11

25 a) Preparación del producto intermedio 37 y el producto intermedio 38



producto intermedio 37



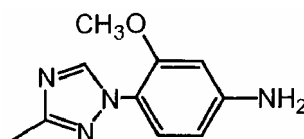
producto intermedio 38

Se agitó una mezcla de 1-fluoro-2-metoxi-4-nitrobenceno (821 mg, 4,80 mmol), 5-metil-1H-1,2,4-triazol (800 mg, 9,63 mmol), K₂CO₃ (4,80 mmol) y DMSO (8 ml) a 120°C durante 1 h. Tras enfriar, se vertió la m.r. en hielo/agua. Se retiró el sólido por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío a 50°C. Rendimiento: 0,55 g del producto intermedio 37 (49%). Se saturó la fase ac. con NaCl, se extrajo con DCM y se secó (MgSO₄) la fase orgánica, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM). Se recogió la fracción deseada y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,15 g del producto intermedio 38 (13%).

30

35

b) Preparación del producto intermedio 39

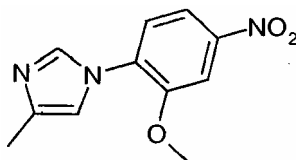


40 Se añadió MeOH (50 ml) a Pd/C al 10% (150 mg) bajo atmósfera de N₂. Posteriormente, se añadieron una disolución de tiofeno al 0,4% en DIPE (1 ml) y el producto intermedio 37 (550 mg, 2,35 mmol). Se agitó la m.r. a

25°C bajo atmósfera de H₂ hasta que se absorbieron 3 eq. de H₂. Se retiró el catalizador por filtración sobre tierra de diatomeas. Se evaporó el filtrado y se suspendió el residuo en DIPE, se retiró por filtración y se secó a vacío. Rendimiento: 0,35 g del producto intermedio 39 (73%).

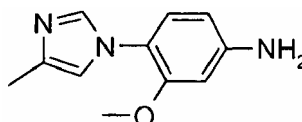
5 Ejemplo A12

a) Preparación del producto intermedio 40



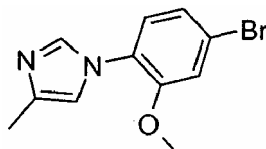
Se añadió 2-fluoro-5-nitroanisol (50 g, 0,29 mol) a una disolución de 4-metil-1H-imidazol (36,0 g, 0,44 mol) y K₂CO₃ (40,38 g, 0,29 mol) en DMSO (150 ml) en un autoclave de acero inoxidable bajo una atmósfera de N₂. Se cerró el recipiente y se calentó la m.r. a 125°C durante 16 h. Posteriormente, se enfrió la mezcla y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se añadió H₂O (c.s.) al residuo y se recogió mediante filtración el producto precipitado. Entonces se trituro este sólido con DIPE y se recogió mediante filtración para proporcionar un sólido de color marrón claro. Rendimiento: 53,8 g del producto intermedio 40 (79%).

b) Preparación del producto intermedio 41



Se añadió el producto intermedio 40 (215 g, 0,92 mol) a una mezcla con agitación de Pd/C al 10% (10 g) en una disolución de tiofeno al 4% en MeOH (700 ml). Se calentó la m.r. a 50°C a una atmósfera de H₂. Tras absorberse 3 eq. de H₂, se retiró el catalizador mediante filtración sobre tierra de diatomeas. Se evaporó el filtrado a presión reducida y se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: MeOH/DCM 10/90). Se combinaron las fracciones de producto y se evaporaron para proporcionar un sólido de color marrón claro. Rendimiento: 180 g del producto intermedio 41 (96%).

c) Preparación del producto intermedio 42



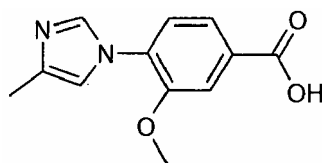
Se enfrió una disolución con agitación de NaNO₂ (7,47 g, 108 mmol) en H₂SO₄ conc. (160 ml) hasta 10°C. Se añadió una disolución del producto intermedio 41 (20,0 g, 98,4 mmol) en HOAc (200 ml) a una velocidad tal que se mantuvo la temperatura de la m.r. por debajo de 10°C. Tras completarse la adición, se agitó la mezcla a t.a. durante 30 min. Se añadió gota a gota esta disolución, a una disolución con agitación de CuBr (28,2 g, 197 mmol) en HBr al 48% (200 ml) a t.a. Se agitó esta mezcla durante 1 h y entonces se diluyó con hielo/agua (1 l). Se recogió mediante filtración el precipitado blanco resultante y se lavó con H₂O, proporcionando un sólido (a) y las aguas madre (b).

Se suspendió el sólido (a) en una mezcla de DCM y una disolución ac. sat. de Na₂CO₃. Se filtró la suspensión espesa resultante sobre tierra de diatomeas. Se lavó la fase orgánica del filtrado con una disolución diluida de NH₄OH hasta la desaparición del color azul. Se secó (MgSO₄) la fase orgánica, se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido marrón.

Se basificaron las aguas madre (b) con Na₂CO₃ sólido y se extrajeron entonces con DCM. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con una disolución diluida de NH₄OH hasta la desaparición del color azul. Se secó (MgSO₄) la fase orgánica, se filtró y se evaporó para dar un sólido marrón.

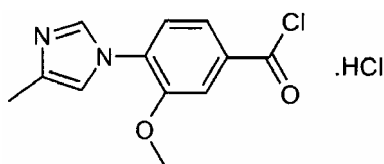
Se combinaron los 2 sólidos de color marrón, proporcionando 24,0 g del producto intermedio 42 (91%).

d) Preparación del producto intermedio 65



A una disolución del producto intermedio 42 (24,0 g, 89,8 mmol), en THF/H₂O (300 ml/3 ml) en un autoclave de acero inoxidable se le añadió Pd(OAc)₂ (403 mg, 1,80 mmol) y 1,3-bis(difenilfosfino)propano (1,48 g, 3,59 mmol) bajo una atmósfera de N₂. Se cerró el recipiente y se presurizó hasta 20 bar de CO (gas), y se calentó a 150°C durante 24 h. Se evaporó la mezcla de reacción enfriada a presión reducida y entonces se acidificó con una disolución ac. de HOAc al 30%. Se añadió Et₂O y se evaporó la mezcla resultante hasta que se produjo la cristalización. Se recogieron mediante filtración los cristales de color marrón claro. Rendimiento: 18,1 g del producto intermedio 65 (87%).

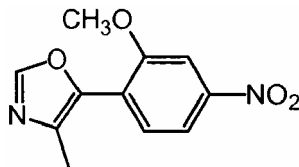
e) Preparación del producto intermedio 43



Se agitó una mezcla del producto intermedio 65 (3,24 g, 13,95 mmol), cloruro de oxalilo (1,68 g, 13 mmol) y DMF (5 ml) en DCM (300 ml) y se calentó a reflujo durante 1 h. Entonces se concentró la m.r., y se evaporó conjuntamente con tolueno. Se usó el residuo tal cual en la siguiente etapa de reacción. Rendimiento: 3,5 g (cuantitativo) del producto intermedio 43.

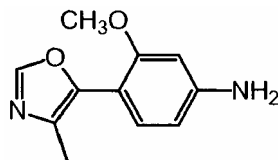
Ejemplo A13

a) Preparación del producto intermedio 44



Se añadieron K₂CO₃ (9,6 g, 69,5 mmol) y isocianuro de 1-metil-1-tosilmetilo (8 g, 38,2 mmol) a una disolución de 2-formil-5-nitroanisol (6,29 g, 34,7 mmol) en MeOH (150 ml) y se sometió a reflujo la m.r. durante 4 h. Se concentró la m.r. a presión reducida, se disolvió el residuo en DCM y se lavó la fase orgánica con H₂O, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: n-heptano/EtOAc desde 100/0 hasta 50/50). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 6,24 g del producto intermedio 44 (77%).

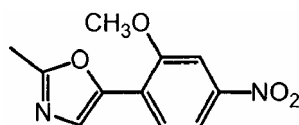
b) Preparación del producto intermedio 45



Se añadió MeOH (150 ml) a Pd/C al 10% (1 g) bajo una atmósfera de N₂. Posteriormente, se añadieron una disolución de tiofeno al 0,4% en DIPE (1 ml) y el producto intermedio 44 (6,24 g, 26,6 mmol). Se agitó la m.r. a 25°C bajo una atmósfera de H₂ hasta que se absorbieron 3 eq de H₂. Se retiró el catalizador por filtración sobre tierra de diatomeas y se evaporó el filtrado. Rendimiento: 5,4 g del producto intermedio 45 (99%).

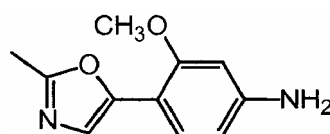
Ejemplo A14

a) Preparación del producto intermedio 46



Se agitaron diacetato de yodobenceno (5,49 g, 18,44 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (6,08 ml, 69,17 mmol) en CH₃CN (100 ml) a t.a. durante 1 h bajo N₂. Se añadió 2'-metoxi-4'-nitro-acetofenona (3,0 g, 15,37 mmol) de una vez a t.a. a la disolución, y entonces se sometió a reflujo la m.r. durante 2 h, luego se enfrió hasta t.a. y se añadió cuidadosamente a una disolución acuosa saturada con agitación de Na₂CO₃ (500 ml). Se extrajo el producto con DCM y se secó (MgSO₄) la fase orgánica, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el aceite de color marrón oscuro resultante mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 95/5). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a presión reducida. Rendimiento: 3,0 g del producto intermedio 46 (75%).

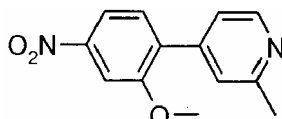
b) Preparación del producto intermedio 47



Se añadió MeOH (50 ml) a Pd/C al 10% (0,250 g) bajo una atmósfera de N₂. Posteriormente, se añadieron una disolución de tiofeno al 0,4% en DIPE (2 ml) y el producto intermedio 46 (0,946 g, 4,04 mmol). Se agitó la m.r. a 25°C bajo una atmósfera de H₂ hasta que se absorbieron 3 eq de H₂. Se retiró el catalizador por filtración sobre tierra de diatomeas y se evaporó el filtrado. Se trituro el producto en DIPE, se retiró por filtración y se secó a vacío. Rendimiento: 0,66 g del producto intermedio 47 (80%).

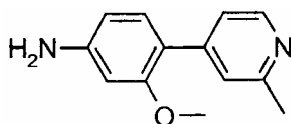
Ejemplo A5

a) Preparación del producto intermedio 48



Se añadieron éster de pinacol del ácido 2-metilpiridin-4-borónico (3,18 g, 14,5 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (1,22 g, 1,06 mmol) a una disolución de 2-bromo-5-nitroanisol (3,06 g, 13,2 mmol) y Cs₂CO₃ (1,33 g, 40,9 mmol) en DME (40 ml) y H₂O (16 ml). Se agitó la m.r. y se calentó a reflujo durante 16 h. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se repartió entre H₂O y DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se secaron (MgSO₄) las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 98/2). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío, proporcionando 2,04 g del producto intermedio 48 (63%).

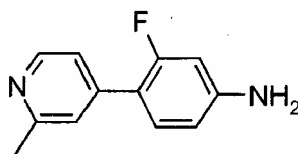
b) Preparación del producto intermedio 49



Se añadió el producto intermedio 48 (2,04g, 9,50 mmol) a una mezcla con agitación de Pd/C al 10% (500 mg) y una disolución de tiofeno al 4% en MeOH (1 ml). Se calentó la m.r. a 50°C bajo una atmósfera de H₂. Tras absorberse 3 eq. de H₂, se retiró el catalizador mediante filtración sobre tierra de diatomeas. Se evaporó el filtrado a presión reducida y se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: MeOH/DCM 10/90). Se combinaron las fracciones de producto y se evaporaron para proporcionar un sólido de color marrón claro. Rendimiento: 1,70 g del producto intermedio 49 (95%).

Ejemplo A16

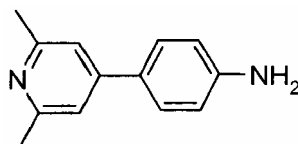
a) Preparación del producto intermedio 50



Se añadieron éster de pinacol del ácido 2-metilpiridin-4-borónico (5,54 g, 25 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,95 g, 1,68 mmol) a una disolución de 4-bromo-3-fluoroanilina (4,0 g, 21 mmol) y Cs_2CO_3 (21,3 g, 65,3 mmol) en DME (40 ml) y H_2O (25 ml). Se agitó la mezcla resultante y se calentó a 95°C durante 16 horas. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se repartió entre agua y DCM. Se secaron (MgSO_4) las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 98/2). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío, proporcionando 4,1 g del producto intermedio 50 (96%).

Ejemplo A17

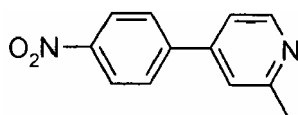
b) Preparación del producto intermedio 51



Se añadieron éster de pinacol del ácido 2,6-dimetilpiridin-4-borónico (5,96 g, 26 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2150 mg, 1,86 mmol) a una disolución de 4-bromoanilina (4 g, 23 mmol) y Cs_2CO_3 (21,3 g, 65,3 mmol) en DME (40 ml) y H_2O (25 ml). Se agitó la mezcla resultante y se calentó a 95°C durante 16 h. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se repartió entre H_2O y DCM. Se secaron (MgSO_4) las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 98/2). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío, proporcionando 2,50 g del producto intermedio 51 (54%).

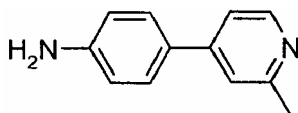
Ejemplo A18

a) Preparación del producto intermedio 52



Se añadieron éster de pinacol del ácido 2-metilpiridin-4-borónico (5 g, 22,8 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,92 g, 1,66 mmol) a una disolución de 1-yodo-4-nitrobenzene (5,17 g, 20,7 mmol) y Cs_2CO_3 (21 g, 64,3 mmol) en DME (40 ml) y agua (25 ml). Se agitó la mezcla resultante y se calentó a reflujo durante 16 h. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se repartió entre agua y DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se secaron (MgSO_4) las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 98/2). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío, proporcionando 3,1 g del producto intermedio 52 (70%).

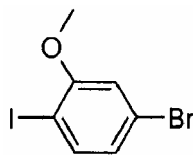
b) Preparación del producto intermedio 53



Se añadió el producto intermedio 52 (2,0 g, 9,34 mmol) a una mezcla con agitación de Pd/C al 10% (1 g) y una disolución de tiofeno al 4% en MeOH (2 ml). Se calentó la m.r. a 25°C bajo una atmósfera de H_2 . Tras absorberse 3 eq. de H_2 , se retiró el catalizador mediante filtración sobre tierra de diatomeas. Se evaporó el filtrado a presión reducida y se usó el producto bruto tal cual en la siguiente etapa. Rendimiento: 1,5 g del producto intermedio 53 (87%).

Ejemplo A19

a) Preparación del producto intermedio 54



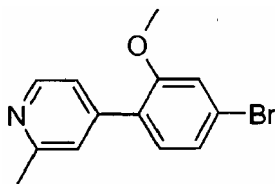
5 Se enfrió una disolución con agitación de NaNO_2 (5,63 g, 81,7 mmol) en HCl conc. (6,2 ml) hasta 10°C . Se añadió 4-bromo-2-metoxifenilamina (15 g, 74 mmol) en HOAc (100 ml) a una velocidad tal que se mantuvo la temperatura de la m.r. por debajo de 10°C . Tras completarse la adición, se agitó la mezcla a t.a. durante 30 min. Se añadió gota a gota esta disolución, a una disolución con agitación de KI (37 g, 223 mmol) en HBr al 48% (200 ml) a t.a. Se agitó esta mezcla durante 1 h y entonces se diluyó con hielo/agua (1000 ml). Se recogió mediante filtración el precipitado blanco resultante y se lavó con H_2O , proporcionando un sólido (a) y las aguas madres (b).

15 Se suspendió el sólido (a) en una mezcla de DCM y una disolución ac. sat. de Na_2CO_3 . Se filtró la suspensión espesa resultante sobre tierra de diatomeas. Se lavó la fase orgánica del filtrado con una disolución diluida de NH_4OH hasta la desaparición del color azul. Se secó (MgSO_4) la fase orgánica, filtró y se evaporó para proporcionar un sólido marrón.

20 Se basificaron las aguas madre (b) mediante la adición de Na_2CO_3 sólido y entonces se extrajeron con DCM . Se lavaron los extractos orgánicos combinados con una disolución diluida de NH_4OH hasta la desaparición del color azul. Se secó (MgSO_4) la fase orgánica, se filtró y se evaporó para dar un sólido marrón.

Se combinaron los 2 sólidos de color marrón, proporcionando 24,0 g del producto intermedio 54 (91%).

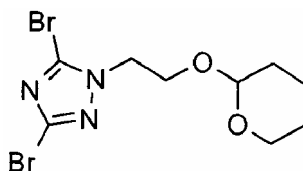
b) Preparación del producto intermedio 55



25 Se añadió éster de pinacol del ácido 2-metilpiridin-4-borónico (5,49 g, 25,1 mmol) y $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (3,62 g, 3,1 mmol) a una disolución del producto intermedio 54 (9,8 g, 31,3 mmol) en dioxano (200 ml), H_2O (50 ml) y K_2CO_3 (13 g, 94 mmol). Se agitó la mezcla resultante y se calentó a 100°C durante 18 h. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se repartió entre H_2O y DCM . Se secaron (MgSO_4) las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 98/4). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío, proporcionando 4,5 g del producto intermedio 55 (52%).

Ejemplo A20

a) Preparación del producto intermedio 56

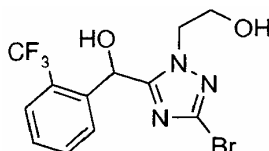


40 A una disolución de 3,5-dibromo-1H-1,2,4-triazol (5,00 g, 22,04 mmol) en CH_3CN (50 ml) se le añadió 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2H-pirano (5,07 g, 24,24 mmol) y DIPEA (4,00 ml, 24,24 mmol). Se calentó la disolución resultante a 90°C durante 3 h. Posteriormente, se enfrió la mezcla y se diluyó con EtOAc (100 ml). Entonces se lavó la disolución resultante con una disolución ac. sat. de NaHCO_3 y salmuera. Se secó (MgSO_4) la fase orgánica y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: $\text{DCM/Me-OH(NH}_3)$ desde 100/0 hasta 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío, proporcionando 6,00 g del producto intermedio 56 (77%).

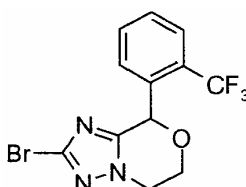
b) Preparación del producto intermedio 57

50

c) Preparación del producto intermedio 58

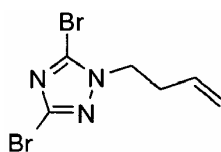


d) Preparación del producto intermedio 59



Ejemplo A21

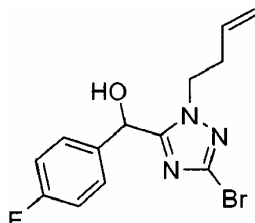
a) Preparación del producto intermedio 60



53

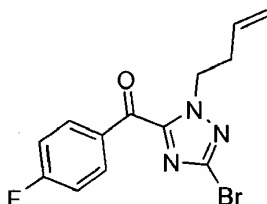
Entonces se enfrió la m.r. y se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con una disolución ac. sat. de NaHCO_3 seguido por salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: heptano/DCM desde 100/0 hasta 0/100). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío, proporcionando 5,55 g del producto intermedio 60 (89%).

b) Preparación del producto intermedio 61



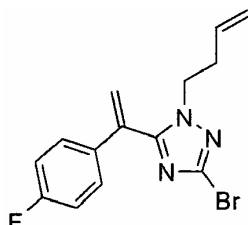
A una disolución del producto intermedio 60 (4,50 g, 16 mmol) en THF (285 ml) a -78°C se le añadió n-butil-litio (6,41 ml, 16 mmol, 2,5 M en hexanos). Se agitó la m.r. durante 20 min. a -78°C . Posteriormente, se añadió 4-fluorobenzaldehído (1,99 g, 16 mmol) en THF (56 ml), y entonces se agitó la disolución a -78°C durante 20 min. Se extinguió la m.r. mediante la adición de una disolución ac. sat. de NH_4Cl (5 ml). Se permitió que se calentara la reacción hasta t.a. y entonces se diluyó mediante la adición de EtOAc (200 ml), se lavó con H_2O (2 x 100 ml). Se secó (MgSO_4) la fase orgánica, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH_3) desde 100/0 hasta 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío, proporcionando 4,20 g del producto intermedio 61 (80%).

c) Preparación del producto intermedio 62



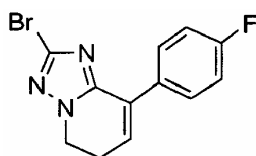
A una disolución del producto intermedio 61 (2,00 g, 6,13 mmol) en DCM (200 ml) a 0°C se le añadieron piridina (0,74 ml, 9,20 mmol) y peryodinato de Dess-Martin (2,73 g, 6,44 mmol). Se agitó la m.r. durante 1 h a 0°C . Entonces se diluyó la m.r. con DCM (200 ml) y se lavó con una disolución ac. sat. de NaHCO_3 . Se secó (MgSO_4) la fase orgánica y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/Me-OH(NH_3) desde 100/0 hasta 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío, proporcionando 1,65 g del producto intermedio 62 (83%).

d) Preparación del producto intermedio 63



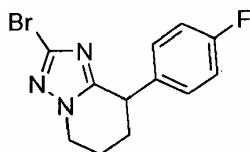
A una disolución del producto intermedio 62 (1,00 g, 3,09 mmol) en THF (50 ml) a t.a. se le añadió reactivo de Tebbes (6,17 ml, 3,085 mmol). Entonces se agitó la m.r. durante 18 h. Se diluyó la m.r. mediante la adición de Et_2O (400 ml) y se extinguió mediante la adición de una disolución ac. de NaOH (30,8 ml, 0,5 M). Se filtró la mezcla a través de un lecho de tierra de diatomeas y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH_3) desde 100/0 hasta 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío, proporcionando 660 mg del producto intermedio 63 (66%).

e) Preparación del producto intermedio 64



A una disolución del producto intermedio 63 (550 mg, 1,71 mmol) en DCE (55 ml) se le añadió catalizador de Grubbs de segunda generación (145 mg, 0,17 mmol). Entonces se calentó la m.r. a 60°C durante 2 h y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH₃) desde 100/0 hasta 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío, proporcionando 350 mg del producto intermedio 64 (69%).

f) Preparación del producto intermedio 5

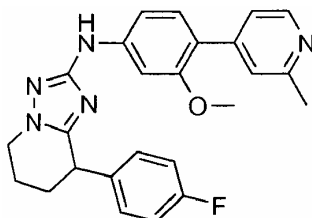


A una disolución del producto intermedio 64 (250 mg, 0,85 mmol) en MeOH (55 ml) se le añadió borohidruro de sodio (322 mg, 8,50 mmol). Se agitó la m.r. a t.a. durante 2 h. Se concentró la m.r. a presión reducida. Entonces se disolvió el residuo en DCM y se lavó con una disolución ac. de HCl (0,5 M), se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH₃) desde 100/0 hasta 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío, proporcionando 220 mg del producto intermedio 5 (87%).

B. PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS

Ejemplo B1

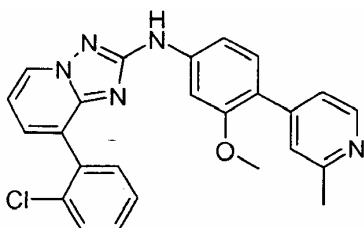
Preparación del compuesto 1



Se añadieron el producto intermedio 49 (176 mg, 0,825 mmol), Pd₂(dba)₃ (75 mg, 0,0825 mmol), X-Phos (86 mg, 0,182 mmol) y Cs₂CO₃ (806 mg, 2,47 mmol) a una disolución del producto intermedio 5 (280 mg, 0,908 mmol) en 2-metil-2-propanol (5 ml) bajo una atmósfera de N₂. Se calentó la m.r. a 110°C durante 20 h. Entonces se enfrió la m.r. hasta t.a., se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM. Se secaron (MgSO₄) las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa de FI [RP Vydac Denali C 18-10 µm, 250 g, D.I. 5 cm]; fase móvil: gradiente de (disolución de NH₄HCO₃ al 0,25% en agua)/MeOH + CH₃CN]. Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final. Rendimiento: 115 mg del compuesto 1 (20%).

Ejemplo B2

Preparación del compuesto 2

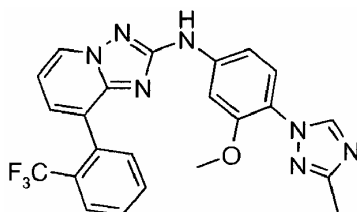


Se añadieron el producto intermedio 49 (200 mg, 0,933 mmol), Pd₂(dba)₃ (85 mg, 0,0933 mmol), X-Phos (98 mg,

0,205 mmol) y Cs_2CO_3 (912 mg, 2,8 mmol) a una disolución del producto intermedio 9 (300 mg, 0,933 mmol) en 2-metil-2-propanol (5 ml) bajo una atmósfera de N_2 . Se calentó la m.r. a 110°C durante 20 h. Entonces, se enfrió la m.r. hasta t.a., se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM. Se secaron (MgSO_4) las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: $\text{DCM}/\text{MeOH}(\text{NH}_3)$ desde 100/0 hasta 98/2). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío, proporcionando 0,160 g del compuesto 2 (39%).

Ejemplo B3

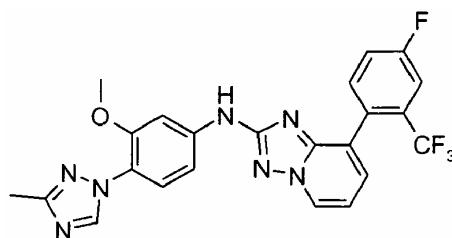
Preparación del compuesto 3



Se añadieron el producto intermedio 39 (360 mg, 0,925 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (85 mg, 0,0925 mmol), X-Phos (88 mg, 0,185 mmol) y Cs_2CO_3 (904 mg, 2,78 mmol) a una disolución del producto intermedio 11 (189 mg, 0,925 mmol) en 2-metil-2-propanol (5 ml) bajo una atmósfera de N_2 . Se calentó la m.r. a 110°C durante 20 h. Entonces, se enfrió la m.r. hasta t.a., se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM. Se secaron (MgSO_4) las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: $\text{DCM}/\text{MeOH}(\text{NH}_3)$ desde 100/0 hasta 98/2), proporcionando 0,175 g del compuesto 3 (41%).

Ejemplo B4

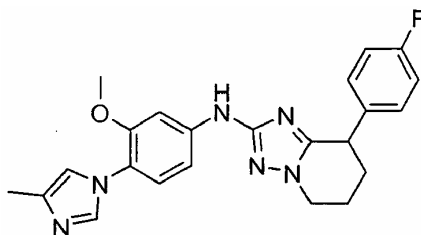
Preparación del compuesto 4



Se añadieron el producto intermedio 39 (50 mg, 0,139 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (24 mg, 0,18 mmol), X-Phos (7 mg, 0,014 mmol) y Cs_2CO_3 (135 mg, 0,417 mmol) a una disolución del producto intermedio 14 (28 mg, 0,139 mmol) en 2-metil-2-propanol (5 ml) bajo una atmósfera de N_2 . Se calentó la m.r. a 110°C durante 20 h. Entonces, se enfrió la m.r. hasta t.a., se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM. Se secaron (MgSO_4) las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa de FI [RP Vydac Denali C18 – 10 μm , 250 g, D.I. 5 cm]; fase móvil: un gradiente de (disolución de NH_4HCO_3 al 0,25% en H_2O)/ $\text{MeOH}+\text{CH}_3\text{CN}$. Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final. Rendimiento: 10 mg del compuesto 4 (15%).

Ejemplo B5

Preparación del compuesto 5

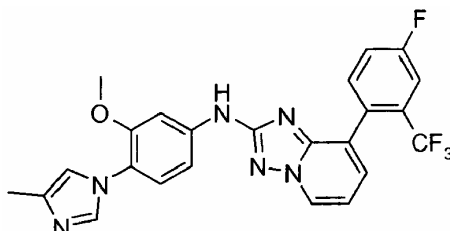


Se añadieron el producto intermedio 42 (120 mg, 0,52 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (47 mg, 0,052 mmol), X-Phos (49 mg, 0,10 mmol) y Cs_2CO_3 (673 mg, 2,07 mmol) a una disolución del producto intermedio 4 (157 mg, 0,52 mmol) en 2-metil-2-propanol (5 ml) bajo una atmósfera de N_2 . Se calentó la m.r. a 110°C durante 20 h. Entonces, se enfrió la m.r.

hasta t.a., se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM. Se secaron (MgSO_4) las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 98/2). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío. Se trituró el residuo en DIPE, proporcionando 0,038 g del compuesto 5 (18%).

Ejemplo B6

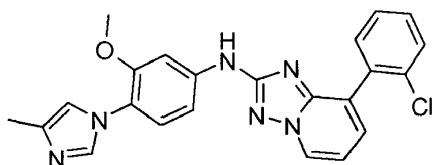
Preparación del compuesto 6



Se añadieron el producto intermedio 42 (100 mg, 0,34 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (31 mg, 0,034 mmol), X-Phos (32 mg, 0,068 mmol) y Cs_2CO_3 (440 mg, 1,35 mmol) a una disolución del producto intermedio 13 (102 mg, 0,34 mmol) en 2-metil-2-propanol (5 ml) bajo una atmósfera de N_2 . Se calentó la m.r. a 110°C durante 20 h. Entonces, se enfrió la m.r. hasta t.a., se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM. Se secaron (MgSO_4) las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 98/2). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío. Se trituró el residuo en DIPE, proporcionando 0,027 g del compuesto 6 (17%).

Ejemplo B7

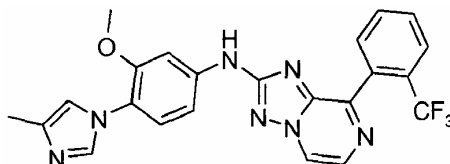
Preparación del compuesto 7



Se añadieron el producto intermedio 42 (176 mg, 0,72 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (66 mg, 0,072 mmol), X-Phos (69 mg, 0,14 mmol) y Cs_2CO_3 (937 mg, 2,88 mmol) a una disolución del producto intermedio 8 (218 mg, 0,72 mmol) en 2-metil-2-propanol (10 ml) bajo una atmósfera de N_2 . Se calentó la m.r. a 110°C durante 20 h. Entonces, se enfrió la m.r. hasta t.a., se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM. Se secaron (MgSO_4) las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 98/2). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío. Se trituró el residuo en DIPE, proporcionando 0,140 g del compuesto 7 (45%).

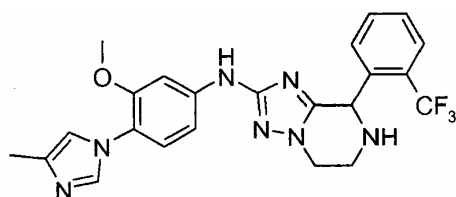
Ejemplo B8

a) Preparación del compuesto 8



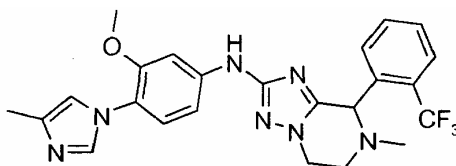
Se añadieron el producto intermedio 42 (502 mg, 1,8 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (165 mg, 0,18 mmol), X-Phos (172 mg, 0,36 mmol) y Cs_2CO_3 (2,35 g, 7,2 mmol) a una disolución del producto intermedio 12 (546 mg, 1,8 mmol) en 2-metil-2-propanol (20 ml) bajo una atmósfera de N_2 . Se calentó la m.r. a 110°C durante 20 h y entonces se enfrió hasta t.a. Se añadió H_2O y se extrajo la mezcla con DCM. Se secaron (MgSO_4) las fases orgánicas, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 98/2). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío, proporcionando 403 mg del compuesto 8 (48%).

b) Preparación del compuesto 9



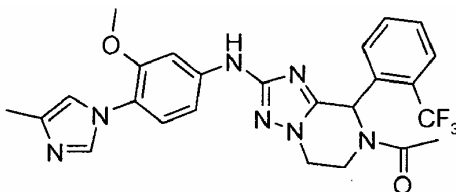
Se añadió MeOH (40 ml) a Pt/C al 5% (50 mg) bajo una atmósfera de N₂. Posteriormente, se añadió el compuesto 8 (350 mg, 0,75 mmol) en una mezcla de HCl/isopropanol (6 N) (0,376 ml, 2,26 mmol). Se agitó la m.r. a 25°C bajo atmósfera de H₂ hasta que se absorbieron 2 eq. de H₂. Se retiró el catalizador por filtración sobre tierra de diatomeas y se evaporó el filtrado. Se suspendió el residuo en DIPE, se filtró y se secó, proporcionando 200 mg del compuesto 9 (57%).

c) Preparación del compuesto 13



Se disolvieron el compuesto 9 (75 mg, 0,16 mmol) y formaldehído (disolución ac. al 37% p/p; 155 mg, 0,19 mmol) en MeOH (2 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante 45 min. Posteriormente, se añadió 1 gota de ácido acético a la m.r. seguid por cianoborohidruro de sodio (15 mg, 0,224 mmol). Se agitó la m.r. a t.a. durante 20 h. Se añadió 1 gota de agua y entonces se evaporó la m.r. a presión reducida. Se repartió el residuo entre DCM/H₂O. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida. Se precipitó el residuo a partir de una mezcla de DIPE y CH₃CN. Se filtró el sólido resultante y se secó a vacío para proporcionar 51 mg del compuesto 13 (66%).

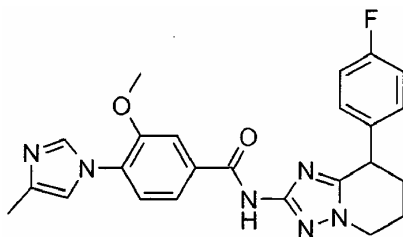
d) Preparación del compuesto 14



Se añadió cloruro de acetilo (25 mg, 0,32 mmol) a una mezcla del compuesto 9 (75 mg, 0,16 mmol) y Et₃N (0,066 ml, 0,48 mmol) en DCM (3 ml) a t.a. Entonces se agitó la m.r. a t.a. durante 20 h. Entonces se añadió una disolución de NH₄OH al 37% (1 ml) a la m.r. Se repartió la m.r. entre DCM y H₂O. Se separaron las fases orgánicas, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 99/1). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío, proporcionando 35 mg del compuesto 14 (43%).

Ejemplo B9

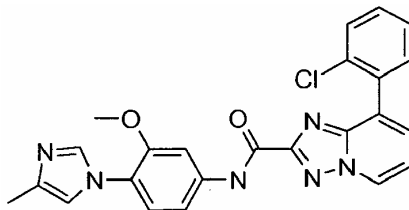
Preparación del compuesto 36



A una mezcla del producto intermedio 4 (60 mg, 0,26 mmol) en piridina (0,06 ml, 0,78 mmol) y DCM (5 ml) se le añadió el producto intermedio 43 (87 mg, 0,35 mmol) gota a gota a 0°C. Se agitó la m.r. a t.a. durante 1 h. Se lavó la m.r. con una disol. ac. de NaOH (1 M). Se secaron (MgSO₄) las fases orgánicas, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH₃) desde 100/0 hasta 98/1). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío, proporcionando 15 mg del compuesto 36 (13%).

Ejemplo B10Preparación del compuesto 72

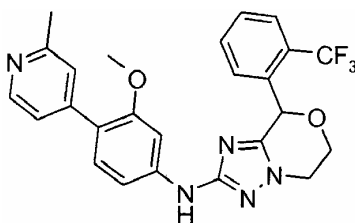
5



Se presurizó una mezcla del producto intermedio 9 (127 mg, 0,41 mmol), el producto intermedio 41 (99 mg, 0,41 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2 mg, 0,01 mmol), XantPhos (5 mg, 0,01 mmol) y Et_3N (125 mg, 1,20 mmol) en tolueno (40 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno hasta 20 bar de CO en un autoclave, y se hizo reaccionar la mezcla durante 18 h a 110°C. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en DCM, se lavó con agua, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa de FI [RP Vydac Denali C18 - 10 μm , 250 g, D.I. 5 cm]; fase móvil: un gradiente de (disolución de NH_4HCO_3 al 0,25% en H_2O)/MeOH]. Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final. Rendimiento: 9 mg del compuesto 72 (5%).

Ejemplo B11Preparación del compuesto 65

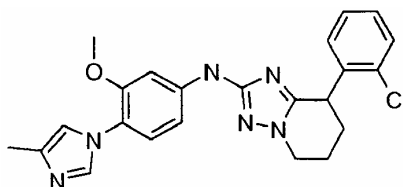
20



Se añadieron el producto intermedio 59 (135 mg, 0,39 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (36 mg, 0,039 mmol), X-Phos (37 mg, 0,078 mmol) y Cs_2CO_3 (379 mg, 1,16 mmol) a una disolución del producto intermedio 49 (79 mg, 0,37 mmol) en 2-metil-2-propanol (5 ml) bajo una atmósfera de N_2 . Se calentó la m.r. a 110°C durante 20 h. Entonces, se enfrió la m.r. hasta t.a., se añadió H_2O y se extrajo la mezcla con DCM. Se secaron (MgSO_4) las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH_3) desde 100/0 hasta 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo adicionalmente mediante HPLC preparativa de FI [RP Vydac Denali C18 - 10 μm , 250 g, D.I. 5 cm]; fase móvil: un gradiente de (disolución de NH_4HCO_3 al 0,25% en H_2O)/ CH_3CN . Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final. Rendimiento: 30 mg del compuesto 65 (16%).

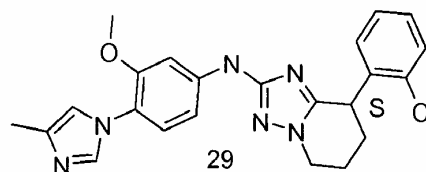
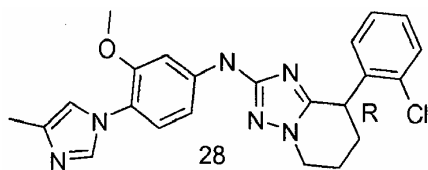
Ejemplo B12

35

a) Preparación del compuesto 27

Se añadieron el producto intermedio 42 (350 mg, 1,40 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (128 mg, 0,14 mmol), X-Phos (134 mg, 0,28 mmol) y Cs_2CO_3 (1,37 g, 4,22 mmol) a una disolución del producto intermedio 23 (478 mg, 1,41 mmol) en 2-metil-2-propanol (5 ml) bajo una atmósfera de N_2 . Se calentó la m.r. a 110°C durante 20 h. Entonces, se enfrió la m.r. hasta t.a., se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM. Se secaron (MgSO_4) las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío. Se trituró el residuo en DIPE, proporcionando 0,400 g del compuesto 27 (62%).

b) Preparación de los compuestos 28 y 29

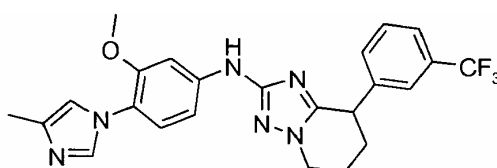


- 5 Se separó el compuesto 27 (330 mg) en sus enantiómeros mediante CFS preparativa (Chiralpak Diacel OJ 20 x 250 mm). Fase móvil (CO₂, MeOH con el 0,2% de 2-propilamina), para dar el compuesto 28 (80 mg, enantiómero R) y el compuesto 29 (70 mg, enantiómero S).

Ejemplo B14

10

Preparación del compuesto 34

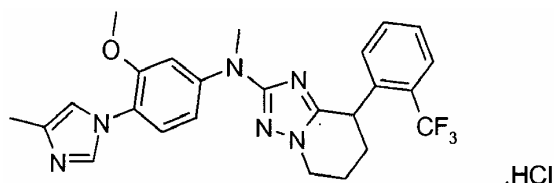


- 15 Se añadió MeOH (30 ml) a Pt/C al 5% (100 mg) bajo una atmósfera de N₂. Posteriormente, se añadió el compuesto 20 (165 mg, 0,36 mmol) en una mezcla de HCl/isopropanol (6 N) (0,178 ml, 1,1 mmol). Se agitó la m.r. a 50°C bajo una atmósfera de H₂ hasta que se absorbieron 2 eq. de H₂. Se retiró el catalizador por filtración sobre tierra de diatomeas y se evaporó el filtrado. Entonces se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 99/1). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío, proporcionando 21 mg del compuesto 34 (56%).

Ejemplo B15

Preparación del compuesto 33

25

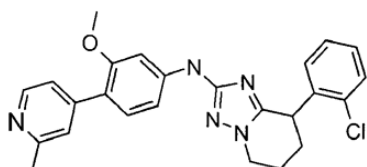


- Al compuesto 31 (110 mg, 0,24 mmol) en DMF (5 ml) a 0°C se le añadió NaH (al 60% en aceite mineral; 9,4 mg, 0,24 mmol). Entonces se agitó la m.r. a 0°C durante 10 min. Entonces se añadió yoduro de metilo (33,3 mg, 0,24 mmol) a la m.r., y entonces se permitió que se calentara la m.r. hasta t.a. Entonces se diluyó la m.r. con agua y se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH₃) desde 100/0 hasta 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío. Se disolvió el residuo en dietil éter (5 ml) y se añadió gota a gota una disol. de HCl 6 N en 2-propanol (1 ml) a la disolución con agitación. Entonces se recogió mediante filtración la sal de HCl y se secó el producto a vacío para proporcionar 75 mg del compuesto 33 (.HCl; 66%).

Ejemplo B17

Preparación de los compuestos 66, 77 y 78

40



N.º comp. 78

RO: +19,43°, 589 nm, 20°C, 0,211% p/v, MeOH

N.º comp. 77

RO: -20,33°, 589 nm, 20°C, 0,231% p/v, MeOH

Se añadieron el producto intermedio 55 (2,477 g, 7,9 mmol), Pd₂(dba)₃ (687 mg, 0,75 mmol), X-Phos (715 mg, 1,5 mmol) y Cs₂CO₃ (7,33 g, 22,5 mmol) a una disolución del producto intermedio 23 (2,06 g, 8,3 mmol) en 2-metil-2-propanol (100 ml) bajo una atmósfera de N₂. Se calentó la m.r. a 110°C durante 20 h. Entonces, se enfrió la m.r.

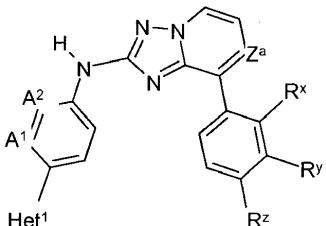
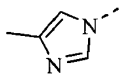
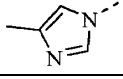
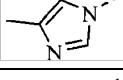
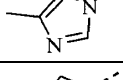
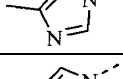
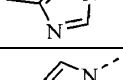
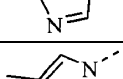
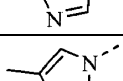
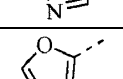
hasta t.a., se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM. Se secaron (MgSO₄) las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH₃) desde 100/0 hasta 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío. Se trituro el residuo en DIPE, se filtró y se secó, proporcionando 3,00 g del compuesto 66 (rac). Se separó el compuesto 66 en sus enantiómeros mediante CFS preparativa (Chiralpak Diacel OJ 20 x 250 mm; fase móvil: CO₂, MeOH con el 0,2% de 2-propilamina), para dar 1,00 g del compuesto 78 y 1,01 g del compuesto 77.

Las tablas 1a, 1b, 1c y 1d enumeran los compuestos que se prepararon de manera análoga a uno de los ejemplos anteriores. 'Pr.' se refiere al número de ejemplo según mediante qué protocolo se sintetizó el compuesto. 'N.º comp.' significa número del compuesto.

En el caso de que no se indique estereoquímica específica para un centro estereogénico de un compuesto, significa que el compuesto se obtuvo como mezcla de las formas R y S (RS).

En el caso de que no se indique forma de sal, se obtuvo el compuesto como base libre. Pueden obtenerse fácilmente las formas de sal de las bases libres tales como, por ejemplo, formas de sal de HCl, usando procedimientos típicos conocidos por los expertos en la técnica. En un procedimiento típico para la conversión en una forma de sal de HCl, por ejemplo, se disolvió la base libre en un disolvente tal como, por ejemplo, DIPE o Et₂O, y posteriormente se añadió gota a gota una disolución de HCl en un disolvente tal como 2-propanol o Et₂O. La agitación durante un periodo de tiempo determinado, normalmente de aproximadamente 10 min, podría potenciar la velocidad de las reacciones.

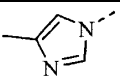
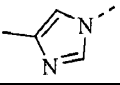
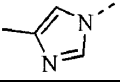
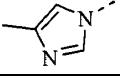
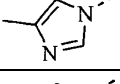
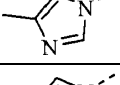
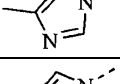
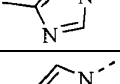
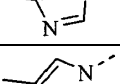
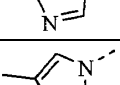
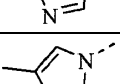
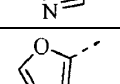
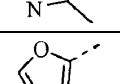
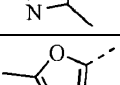
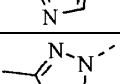
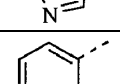
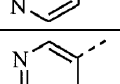
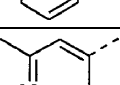
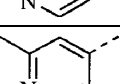
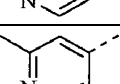
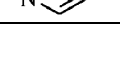
Tabla 1a

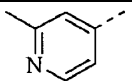
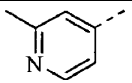
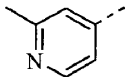
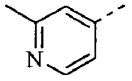
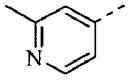
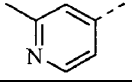
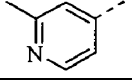
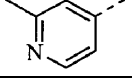
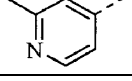
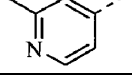
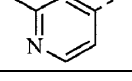
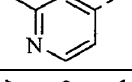
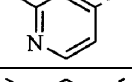
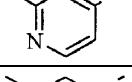
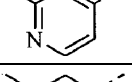
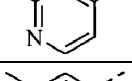
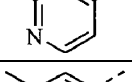
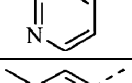
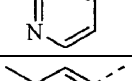
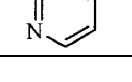
									
N.º comp.	Pr.	Het ¹	A ¹	A ²	Z ^a	R ^x	R ^y	R ^z	Formas de sal
7	B7		COCH ₃	CH	CH	Cl	H	H	
19	B7		COCH ₃	CH	CH	CH ₃	H	F	
6	B6		COCH ₃	CH	CH	CF ₃	H	F	
10	B3		COCH ₃	CH	N	CH ₃	H	F	
20	B7		COCH ₃	CH	CH	H	CF ₃	H	
8	B3		COCH ₃	CH	N	CF ₃	H	H	
22	B8.a		COCH ₃	CH	N	H	CF ₃	H	
11	B3		COCH ₃	N	N	CH ₃	H	F	
186	B3		COCH ₃	N	N	CH ₃	H	F	.HCl
23	B7		COCH ₃	CH	CH	CF ₃	H	H	

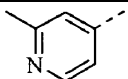
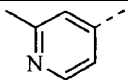
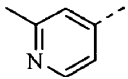
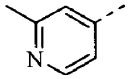
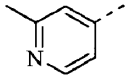
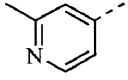
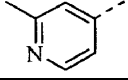
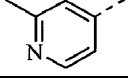
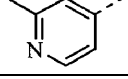
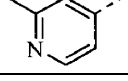
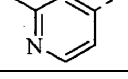
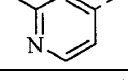
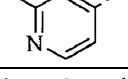
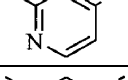
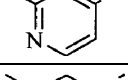
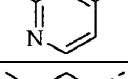
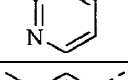
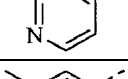
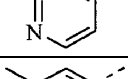
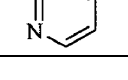
24	B3		CH	CH	CH	CF ₃	H	H	
3	B3		COCH ₃	CH	CH	CF ₃	H	H	
4	B4		COCH ₃	CH	CH	CF ₃	H	F	
2	B2		COCH ₃	CH	CH	Cl	H	H	
12	B2		COCH ₃	N	N	CH ₃	H	F	
187	B2		COCH ₃	N	N	CH ₃	H	F	.HCl
74	B2		COCH ₃	CH	C-CH ₃	H	H	F	
25	B2		CF	CH	CH	Cl	H	H	
26	B2		CH	CH	CH	Cl	H	H	

Tabla 1b (RO significa rotación óptica)

N. ^o comp.	Pr.	Het ¹	A ¹	A ²	L ¹	Z ^b	R ^x	R ^y	R ^z	Formas de sal / Estereoquímica / RO
5	B5		COCH ₃	CH	NH	CH ₂	H	H	F	
27	B12.a		CONCH ₃	CH	NH	CH ₂	Cl	H	H	
28	B12.b		COCH ₃	CH	NH	CH ₂	Cl	H	H	(R)
29	B12.b		COCH ₃	CH	NH	CH ₂	Cl	H	H	(S)
30	B1		COCH ₃	CH	NH	CH ₂	H	F	H	
49	B5		COCH ₃	CH	NH	CH ₂	F	H	H	
31	B5		COCH ₃	CH	NH	CH ₂	CF ₃	H	H	

17	B5		COCH ₃	N	NH	CH ₂	CF ₃	H	H	
18	B5		COCH ₃	N	NH	CH ₂	Cl	H	H	
32	B14		COCH ₃	CH	NH	CH ₂	CH ₃	H	F	
33	B15		COCH ₃	CH	NCH ₃	CH ₂	CF ₃	H	H	.HCl
9	B8.b		COCH ₃	CH	NH	NH	CF ₃	H	H	
13	B8.c		COCH ₃	CH	NH	N-CH ₃	CF ₃	H	H	
14	B8.d		COCH ₃	CH	NH	N-C(=O)CH ₃	CF ₃	H	H	
47	B11		COCH ₃	CH	NH	O	CF ₃	H	H	
34	B14		COCH ₃	CH	NH	CH ₂	H	CF ₃	H	
35	B5		COCH ₃	CH	NH	CH ₂	H	OCH ₃	H	.2HCl .H ₂ O
50	B5		COCH ₃	CH	NH	CH ₂	H	H	CF ₃	
36	B9		COCH ₃	CH	(C=O)NH	CH ₂	H	H	F	
37	B5		CH	CH	NH	CH ₂	CF ₃	H	H	
38	B5		COCH ₃	CH	NH	CH ₂	CF ₃	H	H	
39	B5		CH	CH	NH	CH ₂	CF ₃	H	H	
15	B5		COCH ₃	CH	NH	CH ₂	CF ₃	H	H	
75	B1		CH	CH	NH	CH ₂	CF ₃	H	H	
46	B1		CH	CH	NH	CH ₂	CF ₃	H	H	
40	B5		COCH ₃	CH	NH	CH ₂	H	OCH ₃	H	.1,8HCl .0,9 H ₂ O
76	B11		CH	CH	NH	O	Cl	H	H	
66	B12.a o B17		COCH ₃	CH	NH	CH ₂	Cl	H	H	

77	B17		COCH ₃	CH	NH	CH ₂	Cl	H	H	RO: -20,33°
78	B17		COCH ₃	CH	NH	CH ₂	Cl	H	H	RO: +19,43°
87	B11		COCH ₃	CH	NH	O	Cl	H	H	
79	B11		COCH ₃	CH	NH	O	Cl	H	H	Enantiómero B
80	B11		COCH ₃	CH	NH	O	Cl	H	H	Enantiómero A
81	B17		CH	CH	NH	CH ₂	F	H	F	
86	B11		CF	CH	NH	O	CF ₃	H	H	
65	B11		COCH ₃	CH	NH	O	CF ₃	H	H	
83	B11		COCH ₃	CH	NH	O	CF ₃	H	H	Enantiómero B
84	B11		COCH ₃	CH	NH	O	CF ₃	H	H	Enantiómero A
85	B11		CH	CH	NH	O	CF ₃	H	H	
41	B5		CH	CH	NH	CH ₂	Cl	H	H	
68	B12.b		CH	CH	NH	CH ₂	Cl	H	H	RO: +23,74°
73	B12.b		CH	CH	NH	CH ₂	Cl	H	H	RO: -18,39°
88	B11		CF	CH	NH	O	Cl	H	H	
43	B5		COCH ₃	CH	NH	CH ₂	CF ₃	H	H	
44	B5		COCH ₃	CH	NH	CH ₂	H	F	H	
89	B17		COCH ₃	CH	NH	CH ₂	H	H	CF ₃	
91	B17		COCH ₃	CH	NH	CH ₂	CH ₃	H	F	
92	B11		COCH ₃	CH	NH	O	CH ₃	H	F	

90	B17		CH	CH	NH	CH ₂	CH ₃	H	F	
93	B17		CH	CH	NH	CH ₂	CH ₃	H	F	(R)
94	B17		CH	CH	NH	CH ₂	CH ₃	H	F	(S)
82	B17		COCH ₃	CH	NH	CH ₂	F	H	F	
95	B17		COCH ₃	CH	NH	CH ₂	F	H	F	Enantiómero B
96	B17		COCH ₃	CH	NH	CH ₂	F	H	F	Enantiómero A
42	B5		CH	CH	NH	CH ₂	CF ₃	H	H	
97	B17		CH	CH	NH	CH ₂	CF ₃	H	H	RO: -42,07°
98	B17		CH	CH	NH	CH ₂	CF ₃	H	H	RO: +40,65°
99	B17		COCH ₃	CH	NH	CH ₂	F	H	H	
100	B11		COCH ₃	CH	NH	O	F	H	F	
1	B1		COCH ₃	CH	NH	CH ₂	H	H	F	
16	B1		COCH ₃	N	NH	CH ₂	H	H	F	
101	B17		COCH ₃	CH	NH	CH-CH ₃	H	H	F	CIS (rac)
102	B17		CF	CH	NH	CH ₂	H	OCH ₃	H	
103	B17		CH	CH	NH	CH ₂	H	OCH ₃	H	
104	B17		CaCH ₃	CH	NH	CH ₂	H	F	OCH ₃	1,3 HCl 2,3 H ₂ O
105	B6		CH	CH	NH	CH ₂	H	F	OCH ₃	1,6 HCl 2,4 H ₂ O
106	B17		CH	CH	NH	CH ₂	H	OCH ₃	F	
107	B17		COCH ₃	CH	NH	CH ₂	H	OCH ₃	F	

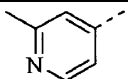
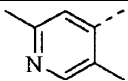
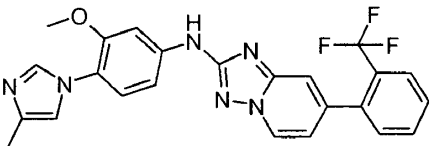
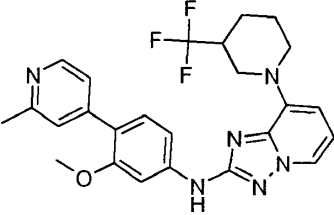
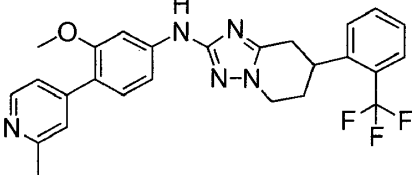
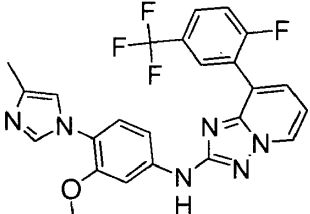
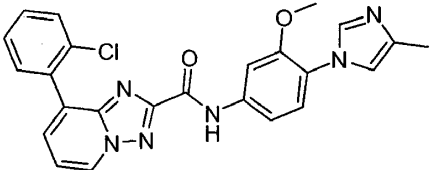
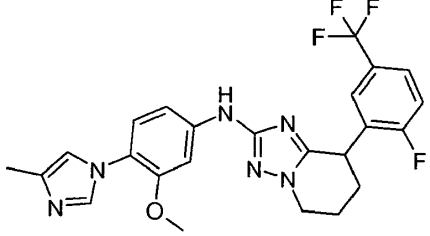
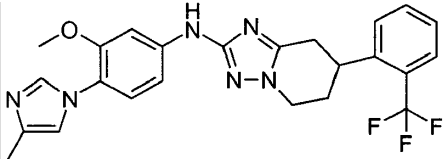
111	B17		COCH ₃	CH	NH	CH ₂	H		H	
45	B1		CH	CH	NH	CH ₂	CF ₃	H	H	

Tabla 1c

N.º comp.	Pr.	Estructura	Forma de sal
21	B7		
181	B2		1,5 HCl 1,7 H ₂ O
62	BB1		.HCl
63	B7		
72	B10		
48	B5		
51	B5		

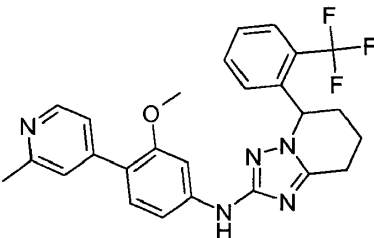
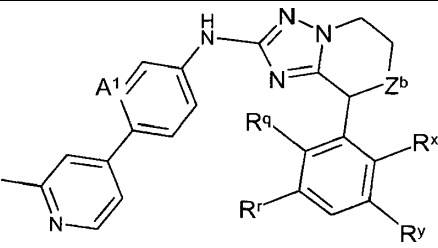
52	B17		1,8 HCl 3 H ₂ O
----	-----	--	-----------------------------------

Tabla 1d

								
N.º comp.	Pr.	A ¹	Z ^b	R ^x	R ^y	R ^q	R ^r	Formas de sal/ estereoquímica
184	B17	CF	CH ₂	F	H	H	OCH ₃	
185	B17	CH	CH ₂	H	F	H	OCH ₃	
110	B17	COCH ₃	CH ₂	Cl	H	F	H	
116	B17	CH	CH ₂	Cl	H	F	H	
144	B17	CH	CH ₂	CH ₃	H	H	CF ₃	
151	B17	COCH ₃	CH ₂	CH ₃	H	H	CF ₃	
183	B17	CH	CH ₂	F	H	H	OCH ₃	
172	B17	COCH ₃	CH ₂	F	H	H	OCH ₃	1,7 HCl
182	B17	COCH ₃	CH ₂	F	H	H	CF ₃	
114	B17	CH	CH ₂	F	H	H	CF ₃	
115	B17	COCH ₃	CH ₂	H	OCR ₃	H	F	

PARTE ANALÍTICA

5

CL-EM (cromatografía de líquidos/espectrometría de masas)*Procedimiento general A*

- 10 Se realizó la medición de CL usando un sistema Acquity UPLC (cromatografía de líquidos de resolución ultra-alta) (Waters) que comprende una bomba binaria, un organizador de muestras, un calentador de columna (fijado a 55°C), un detector de red de diodos (DAD) y una columna tal como se especifica en los métodos respectivos a continuación. Se fraccionó el flujo de la columna a un espectrómetro EM. Se configuró el detector de EM con una fuente de ionización por electropulverización. Se adquirieron los espectros de masas mediante barrido desde 100 hasta 1000 en 0,18 segundos (s) usando un tiempo de permanencia de 0,02 s. El voltaje de la aguja capilar era de 3,5 kV y se mantuvo la temperatura de fuente a 140°C. Se usó N₂ como gas nebulizador. Se realizó la adquisición de datos con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Procedimiento general B

- 20 Se realizó la medición de HPLC usando un sistema Alliance HT 2790 (Waters) que comprende una bomba cuaternaria con desgasificador, un inyector automático, un horno de columna (fijado a 40°C, a menos que se indique lo contrario), un DAD y una columna tal como se especifica en los métodos respectivos a continuación. Se fraccionó el flujo de la columna a un espectrómetro EM. Se configuró el detector de EM con una fuente de ionización por electropulverización. Se adquirieron los espectros de masas mediante barrido desde 100 hasta 1000 en 1 s usando un tiempo de permanencia de 0,1 s. El voltaje de la aguja capilar era de 3 kV y se mantuvo la temperatura de fuente a 140°C. Se usó N₂ como gas nebulizador. Se realizó la adquisición de datos con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Procedimiento general C

Se realizó la medición de HPLC usando un módulo 1100 de Agilent que comprende una bomba, un DAD (longitud de onda de 220 nm), un calentador de columna y una columna tal como se especifica en los métodos respectivos a continuación. Se fraccionó el flujo de la columna a un aparato MSD serie G1946C y G1956A de Agilent. Se configuró el detector de EM con API-ES (ionización por electropulverización a presión atmosférica). Se adquirieron los espectros de masas mediante barrido desde 100 hasta 1000. El voltaje de la aguja capilar era de 2500 V para el modo de ionización positiva y de 3000 V para el modo de ionización negativa. El voltaje de fragmentación era de 50 V. Se mantuvo la temperatura del gas de secado a 350°C a un flujo de 10 l/min.

Método de CL-EM 1

Además del procedimiento general A: Se llevó a cabo UPLC de fase inversa en una columna C18 híbrida con puente de etilsiloxano/sílice (BEH) (1,7 µm, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con una velocidad de flujo de 0,8 ml/minuto (min). Se usaron 2 fases móviles (acetato de amonio (NH₄OAc) 25 mM CH₃CN 95/5; fase móvil B: CH₃CN) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 95% de A y el 5% de B hasta el 5% de A y el 95% de B en 1,3 minutos y se mantuvo durante 0,3 min. Se usó un volumen de inyección de 0,5 µl. El voltaje de cono era de 30 V para el modo de ionización positiva y de 30 V para el modo de ionización negativa.

Método de CL-EM 2

Además del procedimiento general B: Se fijó el calentador de columna a 40°C. Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Xterra MS C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 1,6 ml/min. Se emplearon 3 fases móviles (fase móvil A: el 95% de NH₄OAc 25 mM + el 5% de CH₃CN; fase móvil B: CH₃CN; fase móvil C: MeOH) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 100% de A hasta el 1% de A, el 49% de B y el 50% de C en 6,5 min, hasta el 1% de A y el 99% de B en 1 min y se mantuvieron estas condiciones durante 1 min y se reequilibró con el 100% de A durante 1,5 min. Se usó un volumen de inyección de 10 µl. El voltaje de cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa.

Método de CL-EM 3

Además del procedimiento general B: Se fijó el calentador de columna a 40°C. Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Xterra MS C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 1,6 ml/min. Se emplearon 3 fases móviles (fase móvil A: el 95% de NH₄OAc 25 mM + el 5% de CH₃CN; fase móvil B: CH₃CN; fase móvil C: MeOH) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 100% de A hasta el 1% de A, el 49% de B y el 50% de C en 6,5 min, hasta el 1% de A y el 99% de B en 0,5 min y se mantuvieron estas condiciones durante 1 min. Se usó un volumen de inyección de 10 µl. El voltaje de cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa.

Método de CL-EM 4

Además del procedimiento general B: Se fijó el calentador de columna a 45°C. Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Atlantis C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 1,6 ml/min. Se emplearon 2 fases móviles (fase móvil A: el 70% de MeOH + el 30% de H₂O; fase móvil B: ácido fórmico al 0,1% en H₂O/MeOH 95/5) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 100% de B hasta el 5% de B + el 95% de A en 9 min y se mantuvieron estas condiciones durante 3 min. Se usó un volumen de inyección de 10 µl. El voltaje de cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa.

Método de CL-EM 5

Además del procedimiento general A: Se llevó a cabo UPLC de fase inversa en una columna BEH C18 (1,7 µm, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con una velocidad de flujo de 0,8 ml/min. Se usaron 2 fases móviles (ácido fórmico al 0,1% en H₂O/MeOH 95/5; fase móvil B: MeOH) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 95% de A y el 5% de B hasta el 5% de A y el 95% de B en 1,3 min y se mantuvo durante 0,2 min. Se usó un volumen de inyección de 0,5 µl.

El voltaje de cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa.

Puntos de fusión

A menos que se mencione de otro modo, se determinaron los puntos de fusión (p.f.) con un instrumento DSC823e (Mettler-Toledo). Se midieron los puntos de fusión con un gradiente de temperatura de 30°C/minuto. La temperatura máxima fue de 400°C. Los valores son valores máximos.

Se muestran los resultados de las mediciones analíticas en la tabla 2a.

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

N.º comp.	R_t	$[M+H]^+$	Método de CL-EM	p.f. (°C)
1	1,16	430	1	207,1
2	1,25	442	1	186,7
3	5,81	466	2	195,5
4	1,32	484	1	n.d.
5	0,97	419	1	n.d.
6	1,07	483	1	238,4
7	1,04	431	1	235,0
8	1,32	466	1	206,9
9	5,28	470	2	248,0
10	0,99	430	1	n.d.
11	1,01	431	1	278,9
12	1,12	442	1	268,2
13	1,05	484	1	n.d.
14	0,86	512	1	n.d.
15	1,02	470	1	233,2
16	1,06	431	1	n.d.
17	1,08	470	1	n.d.
18	1,04	436	1	n.d.
19	6,20	429	2	n.d.
20	1,15	465	1	175,0
21	1,09	465	1	n.d.
22	1,16	466	1	199,0
23	1,12	466	1	220,3
24	1,14	436	1	n.d.
25	1,12	430	1	251,0
26	1,17	426	1	228,1
27	1,01	435	1	n.d.
28	1,01	435	1	195,0
29	1,02	435	1	193,2
30	0,98	419	1	200,6
31	1,06	469	1	187,9
32	1,01	433	1	249,0
33	1,12	483	1	n.d.
34	1,05	469	1	224,9
35	5,96	431	4	163,0
36	4,70	447	3	n.d.
37	6,07	440	2	207,4

ES 2 512 840 T3

N.º comp.	R _t	[M+H] ⁺	Método de CL-EM	p.f. (°C)
38	1,12	470	1	258,5
39	1,12	440	1	162,0
40	1,04	442	1	n.d.
41	1,10	416	1	227,2
42	1,13	450	1	n.d.
43	1,13	480	1	n.d.
44	1,05	430	1	170,1
45	1,18	464	1	n.d.
46	1,12	436	1	n.d.
47	0,90	471	5	202,9
48	6,72	487	4	204,4
49	0,97	419	1	188,3
50	1,07	469	1	229,7
51	1,05	469	1	n.d.
52	1,03	480	5	n.d.
62	1,13	480	1	n.d.
63	7,15	483	4	n.d.
65	5,93	482	2	n.d.
68	1,10	416	1	n.d.
72	5,79	459	2	n.d.
73	1,10	416	1	n.d.
74	1,14	440	1	n.d.
75	1,10	436	1	240,4
76	1,00	418	1	216,1
77	1,09	446	1	167,9
78	1,09	446	1	169,0
79	1,01	448	1	n.d.
80	1,02	448	1	n.d.
81	1,05	418	1	193,7
82	1,06	448	1	192,7
83	1,07	482	1	139,5
84	1,07	482	1	89,6
85	1,05	452	1	n.d.
86	0,97	470	5	n.d.
87	0,87	448	5	181,3
88	1,05	436	1	n.d.
89	1,14	480	1	n.d.
90	1,08	414	1	153,9
91	1,09	444	1	161,4
92	1,03	446	1	201,9

N.º comp.	R _t	[M+H] ⁺	Método de CL-EM	p.f. (°C)
93	1,07	414	1	n.d.
94	1,07	414	1	n.d.
95	1,06	448	1	n.d.
96	1,06	448	1	n.d.
97	1,14	450	1	n.d.
98	1,14	450	1	157,1
99	1,04	430	1	214,9
100	0,98	450	1	217,2
101	0,98	444	5	122,1
102	1,07	430	1	148,4
103	1,01	412	1	221,6
104	1,03	460	1	n.d.
105	1,01	430	1	n.d.
106	1,03	430	1	150,6
107	1,03	460	1	147,4
110	1,09	464	1	174,0
111	n.d.	n.d.	-	n.d.
114	1,14	468	1	194,4
115	6,61	460	1	n.d.
116	1,08	434	1	234,4
144	1,16	464	1	n.d.
151	1,16	494	1	146,8
172	1,05	460	1	n.d.
181	1,23	483	1	n.d.
182	1,14	496	1	173,1
183	6,22	430	4	204,6
184	1,09	448	1	221,5
185	1,05	430	1	175,1
186	1,02	431	1	n.d.
187	1,12	442	1	n.d.

Para el N.º comp. 66, se detectó el pico de [M-H]⁺: R_t 1,10; [M-H]⁺ 444; método de CL-EM 1; punto de fusión: 176,6°C.

5 Rotación óptica (RO)

Se midió la rotación óptica usando un polarímetro 341 de Perkin Elmer. $[\alpha]_D^{20}$ indica la rotación óptica medida con luz a la longitud de onda (λ) de 365 nm o 589 nm, a una temperatura de 20°C. El camino óptico de la celda es de 1 dm. Detrás del valor real, se mencionan la longitud de onda (λ) en nm, la concentración (conc.) y el disolvente de la disolución que se usó para medir la rotación óptica.

Tabla 2b: Rotación óptica

N.º comp.	$[\alpha]_D^{20}$	λ	Conc.	disolvente
28	+45,94°	365	0,3004% p/v	MeOH

N.º comp.	$[\alpha]_D^{20}$	λ	Conc.	disolvente
29	-42,61 ^º	365	0,3168% p/v	MeOH
68	+23,74 ^º	589	0,4296% p/v	DMF
73	-18,39 ^º	589	0,3806% p/v	DMF
77	-20,33 ^º	589	0,2312% p/v	MeOH
78	+19,43 ^º	589	0,2110% p/v	MeOH
93	-33,53	589	0,3460% p/v	MeOH
94	+33,46	589	0,3586% p/v	MeOH
97	-42,07 ^º	589	0,3518% p/v	MeOH
98	+40,65 ^º	589	0,3616% p/v	MeOH

CFS-EM

5 Para CFS-EM, se usó un sistema de CFS analítico de Berger Instruments (Newark, DE, EE.UU.) que comprende un módulo de control de bomba dual (FCM-1200) para el suministro de CO₂ y modificador, un módulo de control térmico para el calentamiento de columna (TCM2100) con control de temperatura en el intervalo de 1-150°C y válvulas de selección de columna (Valco, VICI, Houston, TX, EE.UU.) para 6 columnas diferentes. El detector de red de fotodiodos (Agilent 1100, Waldbronn, Alemania) está equipado con una celda de flujo de alta presión (hasta 400 bar) y configurado con un inyector automático CTC LC Mini PAL (Leap Technologies, Carrboro, NC, EE.UU.). Un espectrómetro de masas ZQ (Waters, Milford, MA, EE.UU.) con una interfaz de electropulverización Z ortogonal está acoplado con el sistema de CFS. Se realizaron el control de instrumentos, la recogida y el procesamiento de datos con una plataforma integrada que consistía en el software Masslynx y el software ProNTo de CFS.

15 N.º comp. 83-84: Se llevó a cabo CFS-EM en una columna OD-H (500 x 4,6 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd) con una velocidad de flujo de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO₂; fase móvil B: MeOH que contenía el 0,2 % de iPrNH₂). En primer lugar se mantuvo el 25% de B durante 18 min. Luego se aplicó un gradiente desde el 25% de B hasta el 50% de B en 2,5 min y se mantuvo durante 4,1 min. Se fijó la temperatura de columna a 50°C. En estas condiciones, el n.º comp. 84 ('enantiómero A') tenía un R_t más corto en la columna que el n.º comp. 83 ('enantiómero B'). Se comparó la medición frente a la mezcla racémica.

20 N.º comp. 95-96: Se llevó a cabo CFS-EM en una columna OJ-H (500 x 4,6 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd) con una velocidad de flujo de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO₂; fase móvil B: MeOH que contenía el 0,2 % de iPrNH₂). En primer lugar se mantuvo el 25% de B durante 18 min. Luego se aplicó un gradiente desde el 25% de B hasta el 50% de B en 2,5 min y se mantuvo durante 4,1 min. Se fijó la temperatura de columna a 50°C. En estas condiciones, el n.º comp. 96 ('enantiómero A') tenía un R_t más corto en la columna que el n.º comp. 95 ('enantiómero B'). Se comparó la medición frente a la mezcla racémica.

30 N.º comp. 79-80: Se llevó a cabo CFS-EM en una columna OJ-H (500 x 4,6 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd) con una velocidad de flujo de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO₂; fase móvil B: MeOH que contenía el 0,2 % de iPrNH₂). Se mantuvo el 35% de B durante 15 min. Se fijó la temperatura de columna a 50°C. En estas condiciones, el n.º comp. 80 ('enantiómero A') tenía un R_t más corto en la columna que el n.º comp. 79 ('enantiómero B'). Se comparó la medición frente a la mezcla racémica.

RMN

35 Para varios compuestos, se registraron los espectros de ¹H-RMN en un espectrómetro Bruker DPX-360, en un espectrómetro Bruker DPX-400 o en un espectrómetro Bruker Avance 600 con secuencias de pulso convencionales, funcionando a 360 MHz, 400 MHz y 600 MHz respectivamente, usando CLOROFORMO-*d* (cloroformo deuterado, CDCl₃) o DMSO-*d*₆ (DMSO deuterado, dimetil-*d*₆-sulfóxido) como disolventes. Los desplazamientos químicos (δ) se notifican en partes por millón (ppm) en relación con tetrametilsilano (TMS), que se usó como patrón interno.

N.º comp.	Resultado de RMN
1	(360 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1,96-2,14 (m, 2 H) 2,17 - 2,25 (m, 1 H) 2,29 - 2,40 (m, 1 H) 2,58 (s, 3 H) 3,83 (s, 3 H) 4,12-4,27 (m, 3 H) 6,68 (s, 1 H) 6,94 (dd, <i>J</i> =8,23, 2,01 Hz, 1 H) 7,03 (t, <i>J</i> =8,78 Hz, 2 H) 7,16 (dd, <i>J</i> =8,78, 5,12 Hz, 2 H) 7,21-7,35 (m, 4 H) 8,46 (d, <i>J</i> =5,12 Hz, 1 H)

ES 2 512 840 T3

2	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,48 (s, 3 H) 3,77 (s, 3 H) 7,15 (t, $J=7,27$, 6,86 Hz, 1 H) 7,27 (dd, $J=8,07$, 1,61 Hz, 1 H) 7,28-7,39 (m, 3 H) 7,42-7,57 (m, 2 H) 7,60 (dd, $J=7,27$, 1,21 Hz, 1 H) 7,61-7,64 (m, 2 H) 7,66 (d, $J=1,61$ Hz, 1 H) 8,39 (d, $J=4,84$ Hz, 1 H) 8,87 (dd, $J=6,86$, 1,21 Hz, 1 H) 9,96 (s, 1 H)
3	(360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,32 (s, 3 H) 3,78 (s, 3 H) 7,16 (t, $J=6,95$ Hz, 1 H) 7,22 (dd, $J=8,60$, 2,01 Hz, 1 H) 7,43 (d, $J=8,78$ Hz, 1 H) 7,52 (d, $J=6,95$ Hz, 1 H) 7,61 (d, $J=7,32$ Hz, 1 H) 7,66 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H) 7,71 (t, $J=7,68$ Hz, 1 H) 7,80 (t, $J=7,32$ Hz, 1 H) 7,92 (d, $J=7,32$ Hz, 1 H) 8,63 (s, 1 H) 8,87 (dd, $J=6,59$, 1,10 Hz, 1 H) 10,00 (s, 1 H)
4	(360 MHz, CDCl ₃) δ ppm 2,49 (s, 3 H) 3,92 (s, 3 H) 6,96 (dd, $J=8,60$, 2,38 Hz, 1 H) 7,00 (t, $J=6,95$ Hz, 1 H) 7,01 (s, 1 H) 7,32-7,43 (m, 2 H) 7,48 - 7,61 (m, 3 H) 7,65 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H) 8,49 (s, 1 H) 8,51 (dd, $J=6,59$, 0,73 Hz, 1 H)
5	(360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,87-2,11 (m, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 2,17-2,27 (m, 1 H) 3,70 (s, 3 H) 4,13 (t, $J=5,67$ Hz, 2 H) 4,25 (dd, $J=8,97$, 5,67 Hz, 1 H) 6,97 (s, 1 H) 7,07-7,22 (m, 4 H) 7,25-7,33 (m, 2 H) 7,38 (d, $J=1,46$ Hz, 1 H) 7,59 (d, $J=1,10$ Hz, 1 H) 9,37 (s, 1 H)
6	(360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,14 (s, 3 H) 3,75 (s, 3 H) 7,01 (s, 1 H) 7,14 (t, $J=6,95$ Hz, 1 H) 7,19-7,26 (m, 2 H) 7,51 (d, $J=7,32$ Hz, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 7,63 (s, 1 H) 7,65-7,71 (m, 2 H) 7,83 (dd, $J=8,96$, 2,01 Hz, 1 H) 8,89 (dd, $J=6,59$, 0,73 Hz, 1 H) 9,98 (s, 1 H)
7	(600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,14 (s, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 7,01 (s, 1 H), 7,15 (t, $J=7,0$ Hz, 1 H), 7,22 (s, 2 H), 7,44-7,54 (m, 2 H), 7,60 (dd, $J=7,3$, 1,2 Hz, 1 H), 7,61-7,64 (m, 3 H), 7,69 (s, 1 H), 8,86 (dd, $J=6,7$, 1,2 Hz, 1 H), 9,95 (s, 1 H)
8	(360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,14 (s, 3 H) 3,76 (s, 3 H) 7,04 (s, 1 H) 7,23 (dd, $J=8,78$, 1,83 Hz, 1 H) 7,26 (d, $J=8,78$ Hz, 1 H) 7,62 (d, $J=1,83$ Hz, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 7,74-7,89 (m, 3 H) 7,97 (d, $J=7,68$ Hz, 1 H) 8,24 (d, $J=4,39$ Hz, 1 H) 8,98 (d, $J=4,39$ Hz, 1 H) 10,23 (s, 1 H)
9	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,13 (s, 3 H) 3,22-3,32 (m, 1 H) 3,32-3,42 (m, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 4,04 - 4,13 (m, 1 H) 4,13-4,24 (m, 1 H) 5,33 (d, $J=4,04$ Hz, 1 H) 6,98 (s, 1 H) 7,07 (dd, $J=8,48$, 2,02 Hz, 1 H) 7,14 (d, $J=8,48$ Hz, 1 H) 7,36 (d, $J=2,02$ Hz, 1 H) 7,49-7,57 (m, 2 H) 7,61 (d, $J=0,81$ Hz, 1 H) 7,64 (t, $J=8,07$ Hz, 1 H) 7,77 (d, $J=8,07$ Hz, 1 H) 9,34 (s, 1 H)
10	(360 MHz, CDCl ₃) δ ppm 2,30 (s, 3 H) 2,43 (s, 3 H) 3,88 (s, 3 H) 6,87 (s, 1 H) 7,00-7,11 (m, 3 H) 7,17 (s, 1 H) 7,20 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 7,57 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H) 7,63 (s, 1 H) 7,73 (dd, $J=8,42$, 5,85 Hz, 1 H) 8,21 (dd, $J=4,39$, 0,73 Hz, 1 H) 8,41 (dd, $J=4,39$, 0,73 Hz, 1 H)
11	(360 MHz, CDCl ₃) δ ppm 2,30 (d, $J=1,10$ Hz, 3 H) 2,43 (s, 3 H) 3,94 (s, 3 H) 6,89 (t, $J=1,10$ Hz, 1 H) 7,02-7,13 (m, 2 H) 7,58 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 7,66 (d, $J=1,46$ Hz, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 7,73 (dd, $J=8,23$, 6,04 Hz, 1 H) 7,79 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 8,23 (d, $J=4,39$ Hz, 1 H) 8,43 (d, $J=4,39$ Hz, 1 H)
12	(360 MHz, CDCl ₃) δ ppm 2,43 (s, 3 H) 2,60 (s, 3 H) 3,95 (s, 3 H) 7,03-7,13 (m, 2 H) 7,33 (d, $J=5,49$ Hz, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 7,69 (s, 1 H) 7,71-7,76 (m, 2 H) 7,81 (d, 1 H) 8,23 (dd, $J=4,39$, 0,73 Hz, 1 H) 8,44 (dd, $J=4,39$, 0,73 Hz, 1 H) 8,50 (d, $J=5,12$ Hz, 1 H)
13	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,12 (d, $J=0,81$ Hz, 3 H) 2,19 (s, 3 H) 3,05 (td, $J=12,11$, 4,04 Hz, 1 H) 3,34 (dd, $J=12,11$, 4,04 Hz, 1 H) 3,66 (s, 3 H) 4,17 (dd, $J=12,11$, 3,43 Hz, 1 H) 4,30 (td, $J=12,11$, 4,44 Hz, 1 H) 4,69 (s, 1 H) 6,95 (s, 1 H) 7,02 (dd, $J=8,88$, 2,22 Hz, 1 H) 7,12 (d, $J=8,88$ Hz, 1 H) 7,39 (d, $J=2,22$ Hz, 1 H) 7,53 (t, $J=7,47$ Hz, 1 H) 7,57 (d, $J=1,21$ Hz, 1 H) 7,59-7,72 (m, 2 H) 7,76 (d, $J=7,67$ Hz, 1 H) 9,42 (s, 1 H)
14	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,12 (s, 3 H), 2,14 (s, 3 H), 3,70 (s, 3 H), 3,85-3,94 (m, 1 H), 4,22-4,35 (m, 2 H), 4,38 (d, $J=14,9$ Hz, 1 H), 6,81 (s, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 7,07-7,13 (m, 2 H), 7,35 (d, $J=7,7$ Hz, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,49-7,57 (m, 2 H), 7,60 (t, $J=7,3$ Hz, 1 H), 7,76 (d, $J=7,7$ Hz, 1 H), 9,06 (s, 1 H)
15	(360 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1,84-2,00 (m, 1 H) 2,08-2,34 (m, 2 H) 2,39-2,47 (m, 1 H) 2,48 (s, 3 H) 3,86 (s, 3 H) 4,16-4,36 (m, 2 H) 4,57 (dd, $J=9,51$, 5,85 Hz, 1 H) 6,69 (s, 1 H) 6,84 (dd, $J=8,42$, 1,83 Hz, 1 H) 7,11 (d, $J=7,68$ Hz, 1 H) 7,39 (t, $J=7,32$ Hz, 1 H) 7,46 (d, $J=1,83$ Hz, 1 H) 7,47-7,53 (m, 2 H) 7,72 (d, $J=7,68$ Hz, 1 H) 8,44 (s, 1 H)
16	(360 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1,87-2,47 (m, 4 H) 2,59 (s, 3 H) 3,90 (s, 3 H) 4,16-4,27 (m, 3 H) 7,04 (t, $J=8,60$ Hz, 2 H) 7,11-7,19 (m, 2 H) 7,29-7,34 (m, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 7,56 (d, $J=8,05$ Hz, 1 H) 7,68 (d, $J=8,05$ Hz, 1 H) 8,42 - 8,53 (m, 1 H)
19	(360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,14 (s, 3 H) 2,23 (s, 3 H) 3,76 (s, 3 H) 7,02 (s, 1 H) 7,07-7,18 (m, 2 H) 7,19-7,30 (m, 3 H) 7,43 (dd, $J=8,4$, 5,9 Hz, 1 H) 7,51 (dd, $J=7,3$, 1,1 Hz, 1 H) 7,65 (d, $J=7,3$ Hz, 2 H) 8,84 (dd, $J=6,6$, 0,7 Hz, 1 H) 9,96 (s, 1 H)

ES 2 512 840 T3

28	(360 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1,99-2,25 (m, 3 H) 2,29 (s, 3 H) 2,31-2,42 (m, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 4,22 (t, J=5,9 Hz, 2 H) 4,64 (t, J=6,6 Hz, 1 H) 6,65 (s, 1 H) 6,84 (s, 1 H) 6,90 (dd, J=8,4, 2,2 Hz, 1 H) 6,95-7,04 (m, 1 H) 7,12 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 7,17-7,25 (m, 2 H) 7,34 (d, J=2,2 Hz, 1 H) 7,38-7,46 (m, 1 H) 7,59 (s, 1 H)
31	(360 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1,85-2,00 (m, 1 H) 2,08 - 2,23 (m, 1 H) 2,23-2,34 (m, 4 H) 2,39-2,51 (m, 1 H) 3,80 (s, 3 H) 4,15-4,33 (m, 2 H) 4,57 (dd, J=9,5, 5,9 Hz, 1 H) 6,67 (s, 1 H) 6,83 (t, J=1,1 Hz, 1 H) 6,87 (dd, J=8,6, 2,4 Hz, 1 H) 7,06-7,15 (m, 2 H) 7,33 (d, J=2,2 Hz, 1 H) 7,39 (t, J=7,5 Hz, 1 H) 7,50 (t, J=7,1 Hz, 1 H) 7,58 (d, J=1,1 Hz, 1 H) 7,71 (d, J=8,1 Hz, 1 H)
41	(360 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1,97-2,25 (m, 3 H) 2,30-2,41 (m, 1 H) 2,60 (s, 3 H) 4,23 (t, J=5,85 Hz, 2 H) 4,65 (t, J=6,40 Hz, 1 H) 6,70 (s, 1 H) 6,92-7,02 (m, 1 H) 7,17-7,25 (m, 2 H) 7,29 (dd, J=5,49, 1,46 Hz, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,38-7,46 (m, 1 H) 7,52 (m, 2 H) 7,59 (m, 2 H) 8,49 (d, J=5,49 Hz, 1 H)
42	(360 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1,85-1,99 (m, 1 H) 2,08-2,22 (m, 1 H) 2,22-2,33 (m, 1 H) 2,38-2,50 (m, 1 H) 2,60 (s, 3 H) 4,18-4,36 (m, 2 H) 4,58 (dd, J=9,1, 5,9 Hz, 1 H) 6,69 (s, 1 H) 7,11 (d, J=7,7 Hz, 1 H) 7,29 (dd, J=5,1, 1,8 Hz, 1 H) 7,34 (d, J=1,8 Hz, 1 H) 7,39 (t, J=7,7 Hz, 1 H) 7,45-7,54 (m, 3 H) 7,55-7,63 (m, 2 H) 7,72 (d, J=7,7 Hz, 1 H) 8,49 (d, J=5,1 Hz, 1 H)
43	(360 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1,86-2,00 (m, 1 H) 2,06-2,22 (m, 1 H) 2,22-2,35 (m, 1 H) 2,38-2,51 (m, 1 H) 2,58 (s, 3 H) 3,82 (s, 3 H) 4,16-4,36 (m, 2 H) 4,58 (dd, J=9,1, 5,9 Hz, 1 H) 6,66 (s, 1 H) 6,92 (dd, J=8,4, 2,2 Hz, 1 H) 7,11 (d, J=7,7 Hz, 1 H) 7,24 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 7,26 - 7,29 (m, 1 H) 7,29-7,33 (m, 2 H) 7,39 (t, J=7,7 Hz, 1 H) 7,50 (t, J=7,7 Hz, 1 H) 7,72 (d, J=7,3 Hz, 1 H) 8,46 (d, J=5,1 Hz, 1 H)
62	(360 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,01-2,19 (m, 1 H) 2,39-2,48 (m, 1 H) 2,74 (s, 3 H) 3,03 (dd, J=16,6, 4,9 Hz, 1 H) 3,14 (dd, J=16,6, 11,2 Hz, 1 H) 3,40-3,58 (m, 1 H) 3,87 (s, 3 H) 4,09-4,21 (m, 1 H) 4,22-4,31 (m, 1 H) 7,39 (dd, J=8,6, 2,0 Hz, 1 H) 7,46-7,55 (m, 2 H) 7,63 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 7,69-7,80 (m, 2 H) 7,80-7,87 (m, 1 H) 8,05 (dd, J=6,4, 1,6 Hz, 1 H) 8,09 (d, J=1,6 Hz, 1 H) 8,63 (d, J=6,6 Hz, 1 H) 9,86 (s, 1 H)
65	(360 MHz, CDCl ₃) δ ppm 2,58 (s, 3 H) 3,83 (s, 3 H) 4,14-4,31 (m, 2 H) 4,35-4,55 (m, 2 H) 6,14 (s, 1 H) 6,69 (s, 1 H) 6,92 (dd, J=8,2, 2,0 Hz, 1 H) 7,19-7,35 (m, 4 H) 7,40 (d, J=7,3 Hz, 1 H) 7,45-7,64 (m, 2 H) 7,77 (d, J=7,0 Hz, 1 H) 8,46 (d, J=5,1 Hz, 1 H)
66	(360 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1,98-2,25 (m, 3 H) 2,27-2,45 (m, 1 H) 2,58 (s, 3 H) 3,83 (s, 3 H) 4,22 (t, J=5,9 Hz, 2 H) 4,65 (t, J=6,6 Hz, 1 H) 6,66 (s, 1 H) 6,95 (dd, J=8,4, 1,5 Hz, 1 H) 6,98-7,04 (m, 1 H) 7,18-7,35 (m, 6 H) 7,36-7,46 (m, 1 H) 8,46 (d, J=5,1 Hz, 1 H)
68	(360 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1,98-2,24 (m, 3 H) 2,28-2,42 (m, 1 H) 2,60 (s, 3 H) 4,23 (t, J=5,85 Hz, 2 H) 4,65 (t, J=6,40 Hz, 1 H) 6,78 (s, 1 H) 6,92 - 7,02 (m, 1 H) 7,18-7,25 (m, 2 H) 7,29 (dd, J=5,49, 1,46 Hz, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,38 - 7,45 (m, 1 H) 7,51 (m, 2 H) 7,59 (m, 2 H) 8,48 (d, J=5,49 Hz, 1 H)
73	(360 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1,98-2,24 (m, 3 H) 2,28-2,45 (m, 1 H) 2,61 (s, 3 H) 4,23 (t, J=5,85 Hz, 2 H) 4,66 (t, J=6,40 Hz, 1 H) 6,70 (s, 1 H) 6,93-7,04 (m, 1 H) 7,17-7,25 (m, 2 H) 7,29 (dd, J=5,49, 1,46 Hz, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 7,38-7,45 (m, 1 H) 7,52 (m, 2 H) 7,59 (m, 2 H) 8,49 (d, J=5,49 Hz, 1 H)
75	(360 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1,83-2,00 (m, 1 H) 2,06-2,23 (m, 1 H) 2,23-2,35 (m, 1 H) 2,37-2,52 (m, 1 H) 4,17-4,36 (m, 2 H) 4,58 (dd, J=9,1, 5,9 Hz, 1 H) 6,72 (s, 1 H) 7,11 (d, J=7,7 Hz, 1 H) 7,35-7,42 (m, 1 H) 7,45-7,54 (m, 5 H) 7,57-7,65 (m, 2 H) 7,72 (d, J=7,7 Hz, 1 H) 8,60 (d, J=5,5 Hz, 2 H)
78	(360 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1,99-2,26 (m, 3 H) 2,28-2,44 (m, 1 H) 2,58 (s, 3 H) 3,83 (s, 3 H) 4,22 (t, J=5,9 Hz, 2 H) 4,65 (t, J=6,6 Hz, 1 H) 6,69 (s, 1 H) 6,95 (dd, J=8,4, 2,2 Hz, 1 H) 6,97-7,04 (m, 1 H) 7,19-7,25 (m, 3 H) 7,28 (dd, J=5,1, 1,5 Hz, 1 H) 7,30-7,34 (m, 2 H) 7,36-7,46 (m, 1 H) 8,46 (d, J=5,1 Hz, 1 H)
81	(360 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1,91-2,07 (m, 1 H) 2,08-2,27 (m, 2 H) 2,27-2,39 (m, 1 H) 2,60 (s, 3 H) 4,09-4,33 (m, 2 H) 4,41 (dd, J=8,2, 6,0 Hz, 1 H) 6,68 (s, 1 H) 6,79-6,90 (m, 2 H) 6,98-7,09 (m, 1 H) 7,29 (d, J=5,5 Hz, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,45-7,55 (m, 2 H) 7,55-7,63 (m, 2 H) 8,49 (d, J=5,1 Hz, 1 H)
82	(360 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1,94-2,07 (m, 1 H) 2,07-2,26 (m, 2 H) 2,27-2,39 (m, 1 H) 2,58 (s, 3 H) 3,83 (s, 3 H) 4,08-4,30 (m, 2 H) 4,41 (dd, J=8,4, 5,9 Hz, 1 H) 6,66 (s, 1 H) 6,80-6,89 (m, 2 H) 6,95 (dd, J=8,4, 2,2 Hz, 1 H) 6,98-7,11 (m, 1 H) 7,24 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 7,26-7,29 (m, 1 H) 7,29-7,33 (m, 2 H) 8,46 (d, J=5,1 Hz, 1 H)
87	(360 MHz, CDCl ₃) δ ppm 2,58 (s, 3 H) 3,84 (s, 3 H) 4,14-4,28 (m, 2 H) 4,33-4,46 (m, 2 H) 6,20 (s, 1 H) 6,69 (s, 1 H) 6,94 (dd, J=8,2, 2,0 Hz, 1 H) 7,22-7,39 (m, 7 H) 7,47 (d, J=7,7 Hz, 1 H) 8,46 (d, J=5,1 Hz, 1 H)
90	(360 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1,84-1,99 (m, 1 H) 2,00-2,15 (m, 1 H) 2,15-2,34 (m, 2 H) 2,38 (s, 3 H) 2,60 (s, 3 H) 4,23 (t, J=5,9 Hz, 2 H) 4,31-4,40 (m, 1 H) 6,71 (s, 1 H) 6,81-6,88 (m, 2 H) 6,92 (d, J=9,5 Hz, 1 H) 7,29 (dd, J=5,5, 1,1 Hz, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,46-7,55 (m, 2 H) 7,55-7,63 (m, 2 H) 8,49 (d, J=5,1 Hz, 1 H)
91	(360 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1,82-1,99 (m, 1 H) 1,99-2,16 (m, 1 H) 2,16-2,35 (m, 2 H) 2,38 (s, 3 H) 2,58 (s, 3 H) 3,84 (s, 3 H) 4,22 (t, J=5,9 Hz, 2 H) 4,35 (dd, J=7,7, 5,9 Hz, 1 H) 6,66 (s, 1 H) 6,83-6,88 (m, 2 H) 6,89-6,98 (m, 2 H) 7,19-7,34 (m, 4 H) 8,46 (d, J=5,5 Hz, 1 H)

98	(360 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1,80-2,02 (m, 1 H) 2,05-2,22 (m, 1 H) 2,22-2,34 (m, 1 H) 2,36-2,51 (m, 1 H) 2,60 (s, 3 H) 4,10-4,36 (m, 2 H) 4,58 (dd, J=8,8, 5,9 Hz, 1 H) 6,71 (s, 1 H) 7,11 (d, J=7,7 Hz, 1 H) 7,28 (dd, J=5,1, 1,8 Hz, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,39 (t, J=7,7 Hz, 1 H) 7,45 - 7,53 (m, 3 H) 7,54-7,62 (m, 2 H) 7,72 (d, J=7,7 Hz, 1 H) 8,49 (d, J=5,5 Hz, 1 H)
181	(360 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,42-1,60 (m, 1 H) 1,65-1,81 (m, 1 H) 1,81-1,91 (m, 1 H) 1,96-2,09 (m, 1 H) 2,61-2,73 (m, 1 H) 2,74 (s, 3 H) 2,76-2,87 (m, 2 H) 3,92 (s, 3 H) 4,14-4,23 (m, 1 H) 4,35-4,46 (m, 1 H) 6,89-7,01 (m, 2 H) 7,43 (dd, J=8,6, 2,0 Hz, 1 H) 7,63 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 7,78 (d, J=1,8 Hz, 1 H) 8,06 (dd, J=6,6, 1,8 Hz, 1 H) 8,10 (d, J=1,8 Hz, 1 H) 8,39 (dd, J=5,9, 1,5 Hz, 1 H) 8,64 (d, J=6,6 Hz, 1 H) 10,18 (s, 1 H)

FARMACOLOGÍA

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

5 Se llevó a cabo el examen usando células SKNBE2 que llevaban la APP 695 – silvestre, hechas crecer en medio de Eagle modificado por Dulbecco/mezcla de nutrientes F-12 (DMEM/NUT-mix F-12) (HAM) proporcionado por Invitrogen (n.º de cat. 10371-029) que contenía suero al 5%/Fe complementado con el 1% de aminoácidos no esenciales, 1-glutamina 2 mM, Hepes 15 mM, penicilina 50 U/ml (unidades/ml) en estreptomycin 50 µg/ml. Se hicieron crecer las células hasta casi la confluencia.

10 Se realizó el examen usando una modificación del ensayo descrito en Citron *et al.* (1997) Nature Medicine 3: 67. En resumen, se sembraron en placa células en una placa de 384 pocillos a 10⁴ células/pocillo en Ultraculture (Lonza, BE12-725F) complementado con el 1% de glutamina (Invitrogen, 25030-024), el 1% de aminoácidos no esenciales (NEAA), penicilina 50 U/ml en estreptomycin 50 µg/ml en presencia de compuesto de prueba a diferentes concentraciones de prueba. Se incubó la mezcla de células/compuesto durante la noche a 37°C, el 5% de CO₂. El siguiente día se sometieron a ensayo los medios mediante dos inmunoensayos de tipo sándwich, para determinar Aβ₄₂ y Aβ total.

20 Se cuantificaron las concentraciones de Aβ total y Aβ₄₂ en el sobrenadante celular usando la tecnología AlphaLISA (Perkin Elmer). AlphaLISA es un ensayo de tipo sándwich que usa anticuerpo biotinilado unido a perlas donadoras recubiertas con estreptavidina y anticuerpo conjugado con perlas aceptoras. En presencia de antígeno, las perlas entran en proximidad estrecha. La excitación de las perlas donadoras provoca la liberación de moléculas de oxígeno singlete que desencadenan una cascada de transferencia de energía en las perlas aceptoras, dando como resultado emisión de luz. Para cuantificar la cantidad de Aβ₄₂ en el sobrenadante celular, se acopló anticuerpo monoclonal específico frente al extremo C-terminal de Aβ₄₂ (JRF/cAβ₄₂/26) a las perlas receptoras y se usó anticuerpo biotinilado específico frente al extremo N-terminal de Aβ (JRF/AβN/25) para reaccionar con las perlas donadoras. Para cuantificar la cantidad de Aβ total en el sobrenadante celular, se acopló anticuerpo monoclonal específico frente al extremo N-terminal de Aβ (JRF/AβN/25) a las perlas receptoras y se usó anticuerpo biotinilado específico frente a la región media de Aβ (4G8 biotinilado) para reaccionar con las perlas donadoras.

35 Para obtener los valores notificados en la tabla 3, se calcularon los datos como el porcentaje de la cantidad máxima de amiloide beta 42 medida en ausencia del compuesto de prueba. Se analizaron las curvas de dosis-respuesta sigmoideas usando análisis de regresión no lineal representándose gráficamente el porcentaje del control frente al log de la concentración del compuesto. Se usó una ecuación de 4 parámetros para determinar la CI₅₀.

Tabla 3

N.º comp.	CI ₅₀ de Aβ ₄₂ (µM)	CI ₅₀ de Aβ total (µM)
1	0,016	7,762
2	0,007	> 10
3	0,019	> 10
4	0,022	> 10
5	0,018	> 10
6	0,007	7,41
7	0,007	> 10
8	0,032	7,59
9	0,065	> 10
10	0,009	> 10

ES 2 512 840 T3

N.º comp.	Cl ₅₀ de Aβ42 (µM)	Cl ₅₀ de Aβ total (µM)
11	n.d.	n.d.
12	n.d.	n.d.
13	0,009	7,762
14	0,066	> 10
15	0,079	> 10
16	0,363	> 10
17	0,295	> 10
18	0,112	> 10
19	0,004	3,72
20	0,005	5,89
21	0,115	> 10
22	0,040	7,586
23	0,013	> 10
24	0,126	> 10
25	0,015	> 10
26	0,043	> 10
27	0,014	8,51
28	0,016	5,13
29	0,025	> 10
30	0,049	> 10
31	0,013	5,75
32	0,012	9,333
33	4,467	> 10
34	0,010	7,586
35	0,031	> 10
36	0,501	> 10
37	0,174	6,31
38	0,029	> 10
39	0,110	8,13
40	0,039	> 10
41	0,028	> 10
42	0,023	> 10
43	0,016	7,08
44	0,039	> 10
45	0,145	> 10
46	5,248	> 10
47	0,055	> 10
48	0,030	5,75
49	0,029	> 10
50	0,019	8,13

N.º comp.	Cl ₅₀ de Aβ42 (µM)	Cl ₅₀ de Aβ total (µM)
51	0,062	> 10
52	0,182	10
62	0,123	> 10
63	0,019	8,13
65	0,052	> 10
66	0,035	9,12
68	0,043	> 10
72	0,023	4,571
73	0,044	> 10
74	0,015	7,41
75	0,257	> 10
76	0,046	> 10
77	0,040	> 10
78	0,032	> 10
79	0,071	> 10
80	0,036	> 10
81	0,069	> 10
82	0,039	> 10
83	0,095	> 10
84	0,042	> 10
85	0,044	> 10
86	0,048	> 10
87	0,035	> 10
88	0,036	9,33
89	0,032	9,12
90	0,056	> 10
91	0,025	8,51
92	0,021	> 10
93	0,043	> 10
94	0,056	> 10
95	0,045	> 10
96	0,022	> 10
97	0,046	> 10
98	0,047	> 10
99	0,050	> 10
100	0,036	> 10
101	0,044	> 10
102	0,029	> 10
103	0,059	> 10
104	0,056	> 10

N.º comp.	CI ₅₀ de Aβ42 (μM)	CI ₅₀ de Aβ total (μM)
105	0,056	> 10
106	0,040	> 15
107	0,032	> 15
110	0,050	> 10
111	0,056	> 10
114	0,041	> 10
115	0,041	> 10
116	0,071	> 10
144	0,028	> 10
151	0,031	7,08
172	0,038	> 10
181	0,016	3,98
182	0,044	> 10
183	0,041	> 10
184	0,023	> 10
185	0,028	> 10
186	1,096	> 10
187	1,622	> 10

B) Demostración de la eficacia *in vivo*

- 5 Pueden usarse agentes que reducen Aβ42 de la invención para tratar EA en mamíferos tales como seres humanos o alternativamente que demuestran eficacia en modelos animales tales como, pero sin limitarse a, el ratón, la rata o la cobaya. Al mamífero puede no habersele diagnosticado EA, o puede no tener una predisposición genética para EA, pero puede ser transgénico de manera que sobreproduce y finalmente deposita Aβ de una manera similar a la observada en seres humanos aquejados de EA.
- 10 Pueden administrarse agentes que reducen Aβ42 de cualquier forma convencional usando cualquier método convencional. Por ejemplo, pero sin limitarse a, agentes que reducen Aβ42 pueden estar en forma de líquido, comprimidos o cápsulas que se toman por vía oral o mediante inyección. Pueden administrarse agentes que reducen Aβ42 a cualquier dosis que sea suficiente para reducir significativamente los niveles de Aβ42 en la sangre, el plasma sanguíneo, el suero, el líquido cefalorraquídeo (LCR) o el cerebro.
- 15 Para determinar si la administración aguda de un agente que reduce Aβ42 reduciría los niveles de Aβ42 *in vivo*, se usaron roedores no transgénicos, por ejemplo ratones o ratas. Se examinaron los animales tratados con el agente que reduce Aβ42 y se compararon los no tratados o tratados con vehículo y se cuantificaron los niveles cerebrales de Aβ42 soluble y Aβ total mediante técnicas convencionales, por ejemplo, usando ELISA. Los periodos de
- 20 tratamiento variaron desde horas hasta días y se ajustaron basándose en los resultados de la reducción de Aβ42 una vez que pudo establecerse un transcurso de tiempo del comienzo del efecto.
- Se muestra un protocolo típico para medir la reducción de Aβ42 *in vivo* pero es sólo una de las muchas variaciones que podrían usarse para optimizar los niveles de Aβ detectable. Por ejemplo, se formularon compuestos que
- 25 reducen Aβ42 en el 20% de Captisol® (un sulfobutil éter de β-ciclodextrina) en agua o hidroxipropil-β-ciclodextrina al 20%. Se administraron los agentes que reducen Aβ42 como una única dosis oral o por cualquier vía de administración aceptable a animales en ayuno durante la noche. Tras 4 h, se sacrificaron los animales y se analizaron los niveles de Aβ42.
- 30 Se recogió sangre mediante decapitación y desangrado en tubos de recogida tratados con EDTA. Se centrifugó la sangre a 1900 g durante 10 minutos (min) a 4°C y se recuperó el plasma y se congeló instantáneamente para su análisis posterior. Se extirpó el cerebro del cráneo y el rombencéfalo. Se extirpó el cerebelo y se separaron el hemisferio izquierdo y derecho. Se almacenó el hemisferio izquierdo a -18°C para el análisis cuantitativo de los niveles de compuesto de prueba. Se enjuagó el hemisferio derecho con tampón de solución salina tamponada con

fosfato (PBS) y se congeló inmediatamente en nieve carbónica y se almacenó a -80°C hasta su homogeneización para los ensayos bioquímicos.

Se resuspendieron los cerebros de ratón de animales no transgénicos en 8 volúmenes de DEA (dietilamina) al 0,4%/NaCl 50 mM que contenía inhibidores de proteasas (Roche-11873580001 o 04693159001) por gramo de tejido, por ejemplo para 0,158 g de cerebro, se añaden 1,264 ml de DEA al 0,4%. Se homogeneizaron todas las muestras en el sistema FastPrep-24 (MP Biomedicals) usando matriz de lisis D (MPBio n.º 6913-100) a 6 m/s durante 20 segundos. Se centrifugaron los homogeneizados a 221.300 x g durante 50 min. Entonces se transfirieron los sobrenadantes de alta velocidad resultantes a tubos Eppendorf nuevos. Se neutralizaron nueve partes del sobrenadante con 1 parte de Tris-HCl 0,5 M pH 6,8 y se usó para cuantificar A β total y A β 42.

Para cuantificar la cantidad de A β total y A β 42 en la fracción soluble de los homogeneizados cerebrales, se usaron kits de ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas. En resumen, se prepararon los patrones (una dilución de A β 1-40 y A β 1-42 sintéticos, Bachem) en un tubo Eppendorf de 1,5 ml en Ultraculture, oscilando las concentraciones finales entre 10000 y 0,3 pg/ml. Se incubaron conjuntamente las muestras y los patrones con anticuerpo N-terminal marcado con HRPO para la detección de A β 42 y con el anticuerpo frente a dominio central biotinilado 4G8 para la detección de A β total. Entonces se añadieron 50 μ l de las mezclas de conjugado/muestra o conjugado/patrones a la placa recubierta con anticuerpo (el anticuerpo de captura reconoce selectivamente el extremo C-terminal de A β 42, anticuerpo JRF/cA β 42/46, para la detección de A β 42 y el extremo N-terminal de A β , anticuerpo JRF/rA β /2, para la detección de A β total). Se dejó incubar la placa durante la noche a 4°C con el fin de permitir la formación del complejo anticuerpo-amiloide. Tras esta incubación y etapas de lavado posteriores, se terminó el ELISA para la cuantificación de A β 42 mediante la adición de sustrato de peroxidasa fluorogénico Quanta Blu según las instrucciones del fabricante (Pierce Corp., Rockford, IL). Se realizó una lectura cinética después de 10 a 15 min (excitación 320 nm /emisión 420 nm).

Para la detección de A β total, se añadió un conjugado de estreptavidina-peroxidasa, seguido 60 min después por una etapa de lavado adicional y la adición de sustrato de peroxidasa fluorogénico Quanta Blu según las instrucciones del fabricante (Pierce Corp., Rockford, IL). Se realizó una lectura cinética después de 10 a 15 min (excitación 320 nm /emisión 420 nm).

En este modelo, sería ventajosa al menos una reducción del 20% de A β 42 en comparación con animales no tratados.

Se muestran los resultados en la tabla 4 (dosificación oral de dosis de 30 mg/kg) (valor para animales no tratados como control (Ctrl) se fijó a 100):

N.º comp.	Media de A β 42 (% frente al Ctrl)	Media de A β total (% frente al Ctrl)
3	75	95
13	93	100
14	101	119
43	71	87
42	58	83
31	83	96
52	45	112
46	61	98
41	54	102
58	88	89
54	46	88
28	81	93
29	99	98
59	69	94
65	64	101
66	54	92
67	60	89

N.º comp.	Media de A β 42 (% frente al Ctrl)	Media de A β total (% frente al Ctrl)
68	51	90
73	55	99
69	63	97
82	47	89
81	41	84
140	83	86
141	78	98
185	52	96
90	38	83
91	51	92
105	51	99
160	77	83
133	67	94
87	48	89
108	70	94
109	85	117
78	46	103

C) Ejemplos de composición

- 5 “Principio activo (p.a.)” tal como se usa a lo largo de todos estos ejemplos se refiere a un compuesto de fórmula (I), incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo, a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o a un solvato del mismo; en particular a uno cualquiera de los compuestos mostrados a modo de ejemplo.

Ejemplos típicos de recetas para la formulación de la invención son los siguientes:

10 1. Comprimidos

Principio activo	de 5 a 50 mg
Fosfato de dicalcio	20 mg
Lactosa	30 mg
Talco	10 mg
Estearato de magnesio	5 mg
Almidón de patata	hasta 200 mg

2. Suspensión

- 15 Se prepara una suspensión acuosa para administración oral de modo que cada mililitro contiene de 1 a 5 mg de principio activo, 50 mg de carboximetilcelulosa sódica, 1 mg de benzoato de sodio; 500 mg de sorbitol y agua hasta 1 ml.

3. Composición inyectable

- 20 Se prepara una composición parenteral agitando el 1,5% (peso/volumen) de principio activo en disolución de NaCl al 0,9% o en propilenglicol al 10% en volumen en agua.

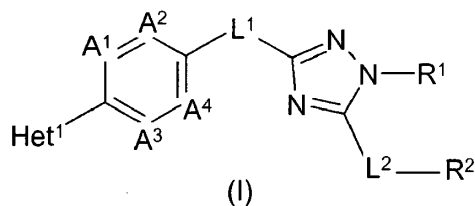
4. Pomada

- 25
- | | |
|---------------------|----------------|
| Principio activo | de 5 a 1000 mg |
| Alcohol estearílico | 3 g |
| Lanolina | 5 g |
| Vaselina blanca | 15 g |
| Agua | hasta 100 g |

En este ejemplo, puede reemplazarse el principio activo por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos según la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos mostrados a modo de ejemplo.

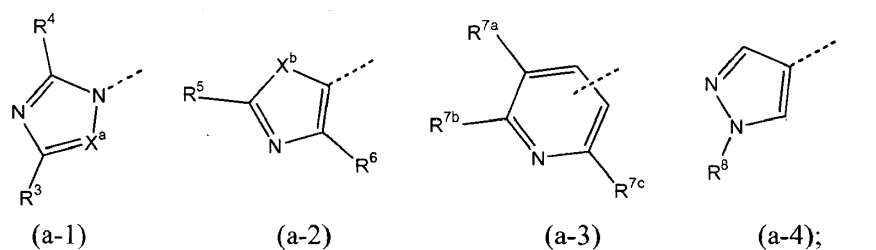
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



o una forma estereoisomérica del mismo, en la que:

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



R³ es alquilo C₁₋₄;

R⁴, R⁵, R⁶ y R⁸ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

R⁷ᵃ es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₄;

R⁷ᵇ y R⁷ᶜ son cada uno independientemente hidrógeno, halo, ciano, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇ o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

Xᵃ es CH o N;

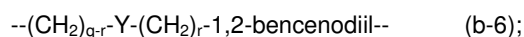
Xᵇ es O o S;

A¹ es CR⁹ o N; en el que R⁹ es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₄;

A², A³ y A⁴ son cada uno independientemente CH o N; siempre que como máximo dos de A¹, A², A³ y A⁴ sean N;

L¹ es O, carbonilo, NR¹⁰, NH-(C=O) o (C=O)-NH; en el que R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R¹ y --L²-R² se toman juntos para formar un radical bivalente --R¹-R²-L²-- que tiene la fórmula (b-1), (b-2), (b-3), (b-4), (b-5), (b-6) o (b-7)



en las que (b-1) o (b-2) puede contener un enlace insaturado;

en las que (b-1), (b-2) o el radical que contiene un enlace insaturado, puede estar sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o, cuando sea posible, dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en arilo¹, (C=O)-arilo¹, O-arilo¹, NR^{13d}-arilo¹, alquilcarbonilo C₁₋₄, halo, hidroxilo y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

en las que (b-3), (b-4) o (b-5) puede estar sustituida, cuando sea posible, con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en arilo¹, 1-piperidinilo, 1-pirrolidinilo, 4-morfolinilo, (C=O)-arilo¹, O-arilo¹, NR^{13f}-arilo¹, alquilcarbonilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

en las que dicho 1-piperidinilo, 1-pirrolidinilo o 4-morfolinilo puede estar sustituido con uno o más grupos trifluorometilo;

en las que (b-6) o (b-7) puede estar sustituida en uno o más grupos CH₂ con uno o, cuando sea posible, dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en arilo¹, (C=O)-arilo¹, O-arilo¹, NR^{13e}-arilo¹, alquilcarbonilo C₁₋₄, halo, hidroxilo y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; y

en las que (b-6) o (b-7) puede estar sustituida en el resto 1,2-bencenodiilo con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₄, ciano, NR^{11d}R^{12d}, morfolinilo y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; Y representa un enlace directo, NR¹⁴ u O; en el que R¹⁴ es hidrógeno, arilo¹, (C=O)-arilo¹, alquilcarbonilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

m representa 3 ó 4;

n representa 1;

q representa 3, 4, 5 ó 6;

r representa 0, 1, 2 ó 3; en la que cada arilo¹ representa independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₄, ciano, NR^{11e}R^{12e}, morfolinilo y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en furanilo, tiofenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, en el que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₄, ciano, NR^{11f}R^{12f}, morfolinilo y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

cada R^{11d}, R^{11e} y R^{11f} es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o alquilcarbonilo C₁₋₄;

cada R^{12d}, R^{12e} y R^{12f} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

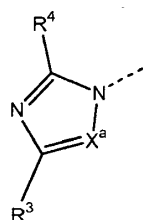
cada R^{13d}, R^{13e} y R^{13f} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y cicloalquilo C₃₋₇;

o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo;

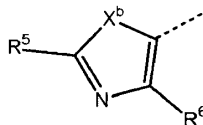
siempre que el compuesto no sea 5-(4-metoxifenil)-N-[4-(5-oxazolil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina, 5-(4-metoxifenil)-N-[4-(3-piridinil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina o 5-(4-metoxifenil)-N-[6-(1H-pirazol-4-il)-3-piridinil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

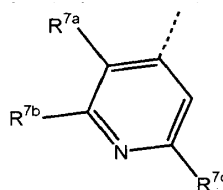
Het¹ es un heterociclo, que tiene la fórmula (a-1), (a-2), (a-3a) o (a-4)



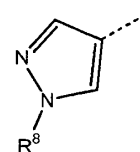
(a-1)



(a-2)



(a-3a)

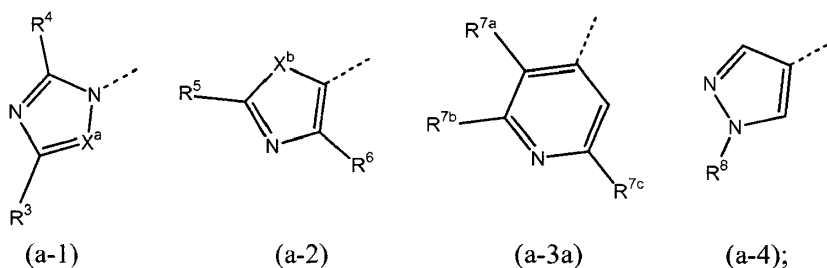


(a-4);

arilo¹ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₄, ciano, NR^{11e}R^{12e}, morfolinilo y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en furanilo, tiofenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, en el que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₄, ciano, NR^{11f}R^{12f}, morfolinilo y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo.

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

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



R⁴, R⁵, R⁶ y R⁸ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

R^{7a} es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₄;

R^{7b} y R^{7c} son cada uno independientemente hidrógeno, halo, ciano, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇ o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

X^a es CH o N;

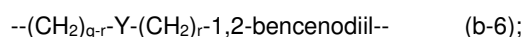
X^b es O o S;

A¹ es CR⁹ o N; en el que R⁹ es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₄;

A², A³ y A⁴ son cada uno independientemente CH o N; siempre que como máximo dos de A¹, A², A³ y A⁴ sean N;

L¹ es O, carbonilo, NR¹⁰, NH-(C=O) o (C=O)-NH; en el que R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R¹ y --L²-R² se toman juntos para formar un radical bivalente --R¹-R²-L²-- que tiene la fórmula (b-1), (b-2), (b-3), (b-4), (b-5), (b-6) o (b-7)



en las que (b-1) o (b-2) puede contener un enlace insaturado;

en las que (b-1), (b-2) o el radical que contiene un enlace insaturado, puede estar sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o, cuando sea posible, dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en arilo¹, (C=O)-arilo¹, O-arilo¹, NR^{13d}-arilo¹, alquilcarbonilo C₁₋₄, halo, hidroxilo y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

en las que (b-3), (b-4) o (b-5) puede estar sustituida, cuando sea posible, con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en arilo¹, (C=O)-arilo¹, O-arilo¹, NR^{13f}-arilo¹, alquilcarbonilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; en las que (b-6) o (b-7) puede estar sustituida en uno o más grupos CH₂ con uno o, cuando sea posible, dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en arilo¹, (C=O)-arilo¹, O-arilo¹, NR^{13e}-arilo¹, alquilcarbonilo C₁₋₄, halo, hidroxilo y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; y en las que (b-6) o (b-7) puede estar sustituida en el resto 1,2-bencenodiilo con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo C₁₋₄, ciano, NR^{11d}R^{12d}, morfolinilo y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

Y representa un enlace directo, NR¹⁴ u O; en el que R¹⁴ es hidrógeno, arilo¹, (C=O)-arilo¹, alquilcarbonilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

m representa 3 ó 4;

n representa 1;

q representa 3, 4, 5 ó 6;

r representa 0, 1, 2 ó 3;

arilo¹ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo C₁₋₄, ciano, NR^{11e}R^{12e}, morfolinilo y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en furanilo, tiofenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, en el que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo C₁₋₄, ciano, NR^{11f}R^{12f}, morfolinilo y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

cada R^{11d}, R^{11e} y R^{11f} es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o alquilcarbonilo C₁₋₄;

cada R^{12d}, R^{12e} y R^{12f} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

cada R^{13d}, R^{13e} y R^{13f} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo y cicloalquilo C₃₋₇.

4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

Het¹ es un heterociclo, que tiene la fórmula (a-1), (a-2) o (a-3);

R³ es alquilo C₁₋₄;

R⁴ es hidrógeno;

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R^{7a} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R^{7b} es hidrógeno, alquiloxilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

R^{7c} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

X^a es CH o N;

X^b es O;

A¹ es CR⁹, en el que R⁹ es hidrógeno, halo o alquiloxilo C₁₋₄;

A² es CH o N;

A³ y A⁴ son CH;

L¹ es carbonilo, NR¹⁰, NH-(C=O) o (C=O)-NH; en el que R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R^1 y $-L^2-R^2$ se toman juntos para formar un radical bivalente $-R^1-R^2-L^2-$, en el que $-R^1-R^2-L^2-$ se selecciona del grupo que consiste en $-CH=CH-CH=C(aril^1)-$, $-CH=CH-N=C(aril^1)-$, $-CH=CH-C(alquilo\ C_{1-4})=C(aril^1)-$, $-(CH_2)_2-CH_2-CH(aril^1)-$, $-(CH_2)_2-CH(alquilo\ C_{1-4})-CH(aril^1)-$, $-(CH_2)_2-NR^{14}-CH(aril^1)-$, $-(CH_2)_2-O-CH(aril^1)-$, $-CH=CH-C(aril^1)=CH-$, $-CH=CH-CH=C(1-piperidinil)-$ y $-(CH_2)_2-CH(aril^1)-CH_2-$; en los que 1-piperidinilo puede estar sustituido con uno o más grupos trifluorometilo; en el que R^{14} es hidrógeno, alquilcarbonilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} ;

$aril^1$ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C_{1-4} , $NR^{11e}R^{12e}$ y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

R^{11e} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

cada R^{12e} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} .

5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

Het^1 es un heterociclo, que tiene la fórmula (a-1), (a-2) o (a-3a)

R^3 es alquilo C_{1-4} ;

R^4 , R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^{7a} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^{7b} y R^{7c} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

X^a es CH o N;

X^b es O;

A^1 es CR^9 ; en el que R^9 es hidrógeno, halo o alquioxilo C_{1-4} ;

A^2 , A^3 y A^4 son cada uno independientemente CH o N; siempre que como máximo dos de A^1 , A^2 , A^3 y A^4 sean N;

L^1 es NR^{10} , carbonilo o $(C=O)-NH$; en el que R^{10} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^1 y $-L^2-R^2$ se toman juntos para formar un radical bivalente $-R^1-R^2-L^2-$ que tiene la fórmula (b-1), (b-2), (b-3) o (b-4)

$-(CH_2)_m-n-Y-(CH_2)_n-$ (b-1);

$-(CH_2)_n-Y-(CH_2)_{m-n}-$ (b-2);

$-CH=CH-CH=CH-$ (b-3);

$-CH=CH-N=CH-$ (b-4);

en las que (b-1) o (b-2) puede estar sustituida en un átomo de carbono con un sustituyente $aril^1$;

en las que (b-3) o (b-4) puede estar sustituida, cuando sea posible, con un sustituyente $aril^1$;

Y representa un enlace directo, O o NR^{14} ; en el que R^{14} es hidrógeno, alquilcarbonilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} ;

m representa 3 ó 4;

n representa 1;

$aril^1$ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo.

6. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que:

R^1 y $-L^2-R^2$ se toman juntos para formar un radical bivalente $-R^1-R^2-L^2-$ que tiene la fórmula (b-1), (b-2), (b-3), (b-4) o (b-5);

en las que (b-1) o (b-2) puede contener un enlace insaturado;

en las que (b-1), (b-2) o el radical que contiene un enlace insaturado, puede estar sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o, cuando sea posible, dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en arilo¹, (C=O)-arilo¹, O-arilo¹, NR^{13d}-arilo¹, alquilcarbonilo C₁₋₄, halo, hidroxilo y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

en las que (b-3), (b-4) o (b-5) puede estar sustituida, cuando sea posible, con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en arilo¹, 1-piperidinilo, 1-pirrolidinilo, 4-morfolinilo, (C=O)-arilo¹, O-arilo¹, NR^{13f}-arilo¹, alquilcarbonilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

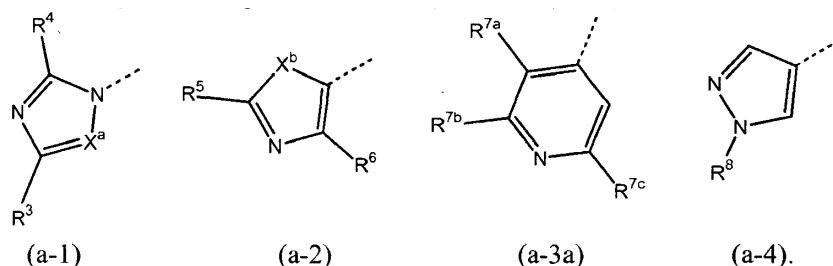
en las que dicho 1-piperidinilo, 1-pirrolidinilo o 4-morfolinilo puede estar sustituido con uno o más grupos trifluorometilo.

7. Compuesto según la reivindicación 1, 2, 3, 4 ó 5, en el que:

en el que R¹ y --L²-R² tomados juntos forman un radical bivalente --R¹-R²-L²-- seleccionado del grupo que consiste en --(CH₂)₃-CH(aril¹)--, --(CH₂)₂-NH-CH(aril¹)--, --(CH₂)₂-N(CH₃)-CH(aril¹)--, --(CH₂)₂-N(COCH₃)-CH(aril¹)--, --(CH₂)₂-O-CH(aril¹)--, --CH=CH-CH=C(aril¹)-- y --CH=CH-N=C(aril¹)--.

8. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

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



9. Compuesto según la reivindicación 1, 2, 3 ó 5, en el que:

A¹ es CR⁹; en el que R⁹ es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₄; A² es CH o N; y A³ y A⁴ son CH.

10. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es 5,6,7,8-tetrahidro-N-[4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-8-[2-(trifluorometil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina, 8-(2-clorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-N-[4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina u 8-(2-clorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-N-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina, una forma estereoisomérica de los mismos, o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos.

11. Composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

12. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso como medicamento.

13. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un estado seleccionado de enfermedad de Alzheimer, lesión cerebral traumática, deterioro cognitivo leve, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía amiloide cerebral, demencia por múltiples infartos, demencia pugilística, síndrome de Down, demencia asociada con enfermedad de Parkinson y demencia asociada con beta-amiloide.

14. Compuesto según la reivindicación 13, en el que la enfermedad es enfermedad de Alzheimer.

15. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para la fabricación de un medicamento para la modulación de la actividad gamma-secretasa.