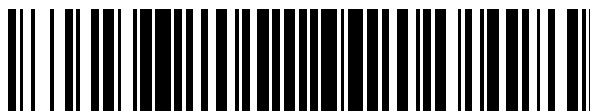


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 892**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/12** (2006.01) **A61K 31/4439** (2006.01)  
**C07D 403/10** (2006.01) **A61K 31/497** (2006.01)  
**C07D 403/12** (2006.01) **A61P 25/00** (2006.01)  
**C07D 403/14** (2006.01)  
**C07D 405/14** (2006.01)  
**C07D 409/14** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**C07D 491/107** (2006.01)  
**A61K 31/4192** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.11.2011 E 11778911 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.09.2014 EP 2638029**

54 Título: **Derivados triazol y utilización de los mismos para trastornos neurológicos**

30 Prioridad:

**09.11.2010 EP 10190415**

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

**02.12.2014**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HERNANDEZ, MARIA-CLEMENCIA;  
LUCAS, MATTHEW C. y  
THOMAS, ANDREW**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 523 892 T3

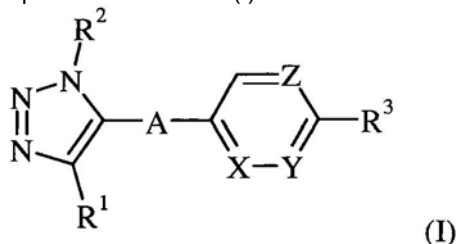
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 triazol y utilización de los mismos para trastornos neurológicos

- 5 La presente invención se refiere a derivados triazol que presentan afinidad y selectividad para el receptor GABA A  $\alpha 5$ , a su preparación, a composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos y a su utilización como medicamentos.

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



- 10 en la que A, X, Y, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son tal como se indica posteriormente en la presente memoria y en las reivindicaciones, así como sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 15 Los receptores para el principal neurotransmisor inhibitorio, el ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), se dividen en dos clases principales: (1) receptores GABA A, que son miembros de la superfamilia de canales iónicos dependientes de ligando, y (2) receptores GABA B, que son miembros de la familia de receptores ligados a proteína G. El complejo de receptor GABA A, que es un polímero de proteína heteropentamérica unida a membrana, está compuesto principalmente de subunidades  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ . En la actualidad se han clonado y secuenciado un total de 21 subunidades del receptor GABA A. Resultan necesarios tres tipos de subunidades ( $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ ) para la construcción de receptores GABA A recombinantes que imiten más estrechamente las funciones bioquímicas, electrofisiológicas y farmacológicas de los receptores GABA A nativos obtenidos a partir de células cerebrales de mamífero. Existen pruebas convincentes de que el sitio de unión de las benzodiazepinas se encuentra situado entre las subunidades  $\alpha$  y  $\gamma$ . Entre los receptores GABA A recombinantes,  $\alpha 1\beta 2\gamma 2$  imita muchos efectos de los subtipos clásicos de receptor de benzodiazepina de tipo I (BzR), mientras que los canales iónicos  $\alpha 2\beta 2\gamma 2$ ,  $\alpha 3\beta 2\gamma 2$  y  $\alpha 5\beta 2\gamma 2$  se denominan BzR de tipo II (R.M. McKernan, P.J. Whiting, in *Recombinant Cell Surface Receptors Focal Point for Therapeutic Intervention*, M.J. Browne (Ed.) (1997), capítulo 8:155-173, R.G. Landes Co., Austin, TX).

- 30 McNamara y Skelton, *Psychobiology* 21:101-108, 1993, han demostrado que el agonista inverso de receptor de benzodiazepina  $\beta$ -CCM potencia el aprendizaje espacial en el laberinto acuático de Morris. Sin embargo,  $\beta$ -CCM y otros agonistas inversos de receptor de benzodiazepina convencionales son proconvulsivos o convulsivos, impidiendo su utilización como agentes potenciadores de la cognición en el ser humano. Además, estos compuestos son no selectivos entre las subunidades de receptor GABA A, mientras que el agonista inverso parcial o total del receptor GABA A  $\alpha 5$ , que se encuentra relativamente libre de actividad en los sitios de unión de los receptores GABA A  $\alpha 1$  y/o  $\alpha 2$  y/o  $\alpha 3$ , puede utilizarse para proporcionar un medicamento que resulte útil para potenciar la cognición con una actividad proconvulsiva reducida o nula. También resulta posible utilizar agonistas inversos de GABA A  $\alpha 5$  que no se encuentren libres de actividad en los sitios de unión de los receptores GABA A  $\alpha 1$  y/o  $\alpha 2$  y/o  $\alpha 3$  pero que sea funcionalmente selectivo para las subunidades que contienen  $\alpha 5$ . Sin embargo, los agonistas inversos que son selectivos para las subunidades GABA A  $\alpha 5$  y que se encuentran relativamente libres de actividad en los sitios de unión de los receptores GABA A  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  y  $\alpha 3$  resultan preferentes.

- 45 Se ha publicado literatura que establece una asociación entre las subunidades GABA A  $\alpha 5$  y el tratamiento de diversas enfermedades del sistema nervioso central (*Neuroscience Letts.* 381:108-13, 2005; *Neuropsychobiology* 43(3):141-44, 2001; *Amer. J. Med. Genetics* 131B:51-9, 2004; *Autism* 11(2):135-47, 2007; *Investigación Clínica* 48:529-41, 2007; *Nature Neuroscience* 10:411-13, 2007; *Neuroscience Letts.* (2008) 433: 22-7; *Cell* 135:549-60, 2008). El documento n° WO 2009/154300 da a conocer derivados triazol para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

- 50 Los objetivos de la presente invención son compuestos de fórmula I y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, la preparación de los compuestos anteriormente indicados, medicamentos que los contienen y la preparación de los mismos, así como la utilización de los compuestos anteriormente indicados en el tratamiento o la prevención de enfermedades relacionadas con el receptor GABA A  $\alpha 5$ . Los compuestos de la presente invención preferentemente son agonistas inversos de GABA A  $\alpha 5$ .

Los compuestos de la presente invención y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden utilizarse, solos o en combinación con otros fármacos, como potenciadores cognitivos o para el tratamiento o la prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, déficits de memoria, esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados a la esquizofrenia, trastornos bipolares, autismo, síndrome de Down, neurofibromatosis de tipo I, trastornos del sueño, trastornos de los ritmos circadianos, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), demencia causada por SIDA, trastornos psicóticos, trastorno psicótico inducido por el abuso de sustancias, trastornos de ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno delirante, trastorno obsesivo/compulsivo, trastorno de estrés agudo, adicciones farmacológicas, trastornos del movimiento, enfermedad de Parkinson, síndrome de las piernas inquietas, trastornos de deficiencia de la cognición, demencia multiinfarto, trastornos del humor, depresión, condiciones neuropsiquiátricas, psicosis, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, dolor neuropático, ictus y trastornos de la atención.

A menos que se indique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria presentan los mismos significados entendidos por el experto ordinario en la materia a la que se refiere la presente invención. Aunque pueden utilizarse métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente memoria en la práctica o ensayo de la invención, se describen posteriormente métodos y materiales adecuados.

La nomenclatura utilizada en la presente solicitud se basa en la nomenclatura sistemática de la IUPAC, a menos que se indique lo contrario.

Cualquier valencia abierta que aparezca en un átomo de carbono, oxígeno, azufre o nitrógeno en las estructuras en la presente memoria indica la presencia de un átomo de hidrógeno a menos que se indique lo contrario.

Las definiciones indicadas en la presente memoria resultan aplicables con independencia de si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación. Se encuentra contemplado que las definiciones indicadas en la presente memoria puedan enlazarse para formar combinaciones químicamente relevantes, tales como, por ejemplo, "heterocicloalquil-arilo", "haloalquil-heteroarilo", "aril-alquil-heterocicloalquilo" o "alcoxi-alquilo". El último elemento de la combinación es un radical que se sustituye con los demás elementos de la combinación en orden inverso.

Al indicar el número de sustituyentes, la expresión "uno o más" se refiere a entre uno y el número más alto posible de sustitución, es decir la sustitución de un hidrógeno hasta la sustitución con sustituyentes de todos los hidrógenos.

El término "opcional" u "opcionalmente" se refiere a que el suceso o circunstancia seguidamente indicado puede no producirse y que la descripción incluye casos en los que el suceso o circunstancia se produce y casos en los que no se produce.

El término "sustituyente" se refiere a un átomo o a un grupo de átomos que sustituyen un átomo de hidrógeno en la molécula parental.

El término "sustituido" se refiere a que un grupo especificado porta uno o más sustituyentes. En el caso de que cualquier grupo porte múltiples sustituyentes y se proporcione una diversidad de posibles sustituyentes, estos se seleccionan independientemente y no son necesariamente iguales. El término "no sustituido" se refiere a que el grupo especificado no porta sustituyentes. La expresión "opcionalmente sustituido" se refiere a que el grupo especificado no se encuentra sustituido o se encuentra sustituido con uno o más sustituyentes, seleccionados independientemente de entre el grupo de posibles sustituyentes. Al indicar el número de sustituyentes, la expresión "uno o más" se refiere a entre uno y el número más alto posible de sustitución, es decir la sustitución de un hidrógeno hasta la sustitución con sustituyentes de todos los hidrógenos.

La expresión "uno o más compuestos de la presente invención" se refiere a compuestos de fórmula (I) y a estereoisómeros, tautómeros, solvatos y sales (por ejemplo sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que no son biológicamente o de otro modo no deseables. Entre las sales farmacéuticamente aceptables se incluyen sales de adición tanto de ácido como de base. La expresión "sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales farmacéuticamente aceptables formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido fosfórico, y ácidos orgánicos seleccionados de entre los ácidos alifático, cicloalifático, aromático, aralifático, heterocíclico, carboxílico, y clases sulfónicas de ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido maleico, ácido maloneico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido aspártico, ácido ascórbico, ácido glutámico, ácido antranílico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido embónico, ácido fenilacético, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido salicílico. La expresión "sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales farmacéuticamente aceptables formadas con una base orgánica o inorgánica. Entre los ejemplos de bases

- 5 inorgánicas aceptables se incluyen las sales de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso y aluminio. Entre las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables se incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como isopropilamina, trietilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dietilaminoetanol, trimetamina, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperizina, piperidina, N-etilpiperidina y resinas poliamina.
- 10 El término "solvato" se refiere a formas cristales que presentan cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un solvente incorporadas en la red cristalina. En el caso de que el solvente incorporado sea agua, el solvato formado es un hidrato. En el caso de que el solvente incorporado sea alcohol, el solvato formado es un alcoholato.
- 15 El término "estereoisómero" se refiere a un compuesto que presenta idéntica conectividad molecular y multiplicidad de enlaces pero que difiere en la disposición de sus átomos en el espacio.
- Los términos "halo", "halógeno" y "haluro", que pueden utilizarse intercambiamente en la presente memoria, se refieren a flúor, cloro, bromo o yodo. Son ejemplos particulares de halo, flúor y cloro.
- 20 El término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado monovalente con 1 a 12 átomos de carbono, en particular con 1 a 7 átomos de carbono, más particularmente con 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo. Son ejemplos particulares de alquilo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y terc-butilo, particularmente metilo e isopropilo.
- 25 El término "alcoxi" se refiere a un grupo de fórmula  $-O-R'$ , en la que  $R'$  es un grupo alquilo. Entre los ejemplos de fracciones alcoxi se incluyen metoxi, etoxi, isopropoxi y terc-butoxi. Son ejemplos particulares de alcoxi, metoxi y etoxi.
- 30 El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo ha sido sustituido por los mismos o diferentes átomos de halógeno, particularmente átomos de flúor. Entre los ejemplos de haloalquilo se incluyen monofluoro-, difluoro- o trifluoro-metilo, -etilo o -propilo, por ejemplo 3,3,3-trifluoropropilo, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, fluorometilo o trifluorometilo. El término "perhaloalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que todos los átomos de hidrógeno del grupo alquilo han sido sustituido por los mismos o diferentes átomos de halógeno.
- 35 El término "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo ha sido sustituido por un grupo hidroxilo. Entre los ejemplos de hidroxialquilo se incluyen hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilopropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxipropilo, 2-hidroxio-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxibutilo, 3,4-dihidroxibutilo ó 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropilo. Son ejemplos particulares de hidroxialquilo, hidroxietilo e hidroxio-terc-butilo, particularmente hidroxio-terc-butilo.
- 40 El término "halohidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo ha sido sustituido por un grupo halo y por lo menos uno adicional de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo ha sido sustituido por un grupo hidroxilo. Entre los ejemplos de hidroxialquilo se incluyen 3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropilo.
- 45 El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo monocíclico o bicíclico saturado monovalente con 3 a 10 átomos de carbono anulares, particularmente un grupo hidrocarburo monocíclico saturado monovalente con 3 a 8 átomos de carbono anulares. El término bíclico se refiere a que consiste de dos carbociclos saturados que presentan dos átomos de carbono en común, es decir, el puente que separa los dos anillos es un enlace sencillo o una cadena con uno o dos átomos de carbono. Algunos grupos cicloalquilo particulares son monocíclicos. Son ejemplos de cicloalquilo monocíclico, ciclopropilo, ciclobutano, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Son ejemplos de cicloalquilo bicíclico, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano o adamantano. Un ejemplo particular de cicloalquilo incluye ciclopropilo.
- 50 El término "cicloalquilalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo ha sido sustituido por un grupo cicloalquilo. Entre los ejemplos de cicloalquilalquilo se incluyen ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilpropilo y ciclopentilbutilo. Un ejemplo particular de cicloalquilo incluye ciclopropilmetilo.
- 55 El término "heterocicloalquilo" se refiere a un sistema de anillos mono- o bi-cíclico saturado o parcialmente insaturado monovalente con 4 a 9 átomos anulares, que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos anulares seleccionados de entre N, O y S, siendo los átomos anulares restantes de carbono. El término bíclico se refiere a que consiste de
- 60

dos ciclos que presentan dos átomos anulares en común, es decir, el puente que separa los dos anillos es un enlace sencillo o una cadena con uno o dos átomos anulares. Son ejemplos de heterocicloalquilo saturado monocíclico, azetidino, pirrolidino, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotienilo, pirazolidino, imidazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, tiazolidino, piperidino, tetrahydropiranilo, tetrahydrotiopiranilo, piperazino, morfolino, tiomorfolino, 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, azepano, diazepano, homopiperazino u oxazepano. Son ejemplos de heterocicloalquilo saturado bicíclico, 8-aza-biciclo[3.2.1]octilo, quinuclidino, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]octilo, 9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo, 3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo o 3-tia-9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo. Son ejemplos de heterocicloalquilo parcialmente insaturado, dihydrofurilo, imidazolino, dihydrooxazolilo, tetrahydropiridinilo o dihydropiranilo. Entre los ejemplos particulares de heterocicloalquilo se incluyen oxetano, oxetano sustituido con metilo, tetrahydro-1,6-tiofenilo, 1,1-dioxo-tetrahydro-1,6-tiofenilo, tetrahydropiranilo, morfolino, tiomorfolino, dioxo-tiomorfolino y 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano. Entre los ejemplos particulares de heterocicloalquilo se incluyen oxetano sustituido con metilo, tetrahydro-piranilo y morfolino.

El término "arilo" se refiere a un sistema de anillos mono- o bi-cíclico carbocíclico aromático monovalente que comprende 6 a 10 átomos anulares de carbono. Entre los ejemplos de fracciones arilo se incluyen fenilo y naftilo. Un ejemplo particular de arilo incluye fenilo.

El término "ariloxi" se refiere a un grupo de fórmula  $-O-R'$ , en la que  $R'$  es arilo. Un ejemplo de ariloxi es fenoxi.

El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos mono- o bi-cíclico heterocíclico aromático monovalente con 5 a 12 átomos anulares, que comprende 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos anulares seleccionados de entre N, O y S, siendo los átomos anulares restantes de carbono. Entre los ejemplos de fracciones heteroarilo se incluyen pirrolilo, furano, thienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, azepinilo, diazepinilo, isoxazolilo, benzofuranilo, isotiazolilo, benzotienilo, indolilo, isoindolilo, isobenzofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzooxadiazolilo, benzothiadiazolilo, benzotriazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, carbazolilo o acridinilo. Un ejemplo particular de heteroarilo incluye piridinilo.

El término "alquileo" se refiere a un grupo hidrocarburo divalente saturado lineal con 1 a 7 átomos de carbono o un grupo hidrocarburo divalente saturado ramificado divalente con 3 a 7 átomos de carbono. Entre los ejemplos de grupos alquileo se incluyen metileno, etileno, propileno, 2-metilpropileno, butileno, 2-etilbutileno, pentileno y hexileno. Un ejemplo particular de alquileo incluye metileno.

El término "amino" se refiere a un grupo de fórmula  $-NR'R''$ , en la que  $R'$  y  $R''$  son, independientemente, hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo. Alternativamente,  $R'$  y  $R''$ , conjuntamente con el nitrógeno al que se encuentran unidos, pueden formar un heterocicloalquilo. La expresión "amino primario" se refiere a un grupo en el que tanto  $R'$  como  $R''$  son hidrógenos. La expresión "amino secundario" se refiere a un grupo en el que tanto  $R'$  es hidrógeno y  $R''$  no lo es. La expresión "amino terciario" se refiere a un grupo en el que tanto  $R'$  como  $R''$  no son hidrógenos. Son aminas secundarias y terciarias particulares, metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, fenilamina, bencilamina, dimetilamina, dietilamina, dipropilamina y diisopropilamina. Un ejemplo particular de amino incluye dimetilamina.

La expresión "ingrediente farmacéutico activo" (o "IFA") se refiere al compuesto en una composición farmacéutica que presenta una actividad biológica particular.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a un atributo de un material que resulta útil para preparar una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y que no resulta deseable biológicamente o de otro modo y que resulta aceptable para el uso farmacéutico veterinario así como humano.

La expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier ingrediente que no presenta actividad terapéutica y que resulta no tóxico, tal como desintegradores, ligantes, rellenos, solventes, tampones, agentes de tonicidad, estabilizadores, antioxidantes, surfactantes o lubricantes utilizados en la formulación de productos farmacéuticos.

La expresión "composición farmacéutica" (o "composición") se refiere a una mezcla o solución que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un ingrediente farmacéutico activo conjuntamente con excipientes farmacéuticamente aceptables destinado a la administración en un mamífero, por ejemplo un ser humano que los requiere.

La expresión "constante de inhibición" ( $K_i$ ) se refiere a la afinidad de unión absoluta de un inhibidor particular para un receptor. Se mide utilizando ensayos de unión competitiva y es igual a la concentración en la que el inhibidor particular ocuparía 50% de los receptores en caso de no hallarse presente ningún ligando competidor (por ejemplo

un ligando radioactivo). Los valores de  $K_i$  pueden convertirse logarítmicamente en valores de  $pK_i$  ( $-\log K_i$ ), en los que los valores más altos indican una potencia exponencialmente más alta.

5 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de la presente invención que, administrada en un sujeto, (i) trata o previene la enfermedad, condición o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, condición o trastorno particular, o (iii) evita o retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, condición o trastorno particular indicado en la presente memoria. La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo del compuesto, estado de enfermedad bajo tratamiento, la severidad o la enfermedad tratada, la edad y salud relativa del sujeto, la vía y forma de administración, el criterio del médico o profesional veterinario responsable, y otros factores.

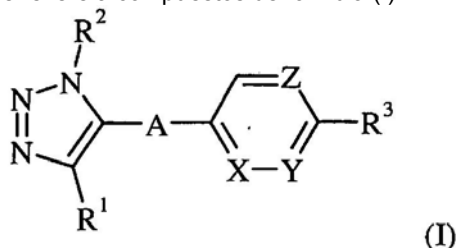
15 El término "tratando" o "tratamiento" de un estado de enfermedad incluye (1) prevenir el estado de enfermedad, es decir, causar que los síntomas clínicos del estado de enfermedad no se desarrollen en un sujeto que puede encontrarse expuesto o predispuesto al estado de enfermedad pero que todavía no experimenta o manifiesta los síntomas del estado de enfermedad, (2) inhibir el estado de enfermedad, es decir, detener el desarrollo del estado de enfermedad o sus síntomas clínicos, o (3) aliviar el estado de enfermedad, es decir, causar una regresión temporal o permanente del estado de enfermedad o de sus síntomas clínicos.

20 El término "sujeto" se refiere a un vertebrado. En determinadas realizaciones el vertebrado es un mamífero. Entre los mamíferos se incluyen seres humanos, primates no humanos tales como chimpancés y otras especies de simio y mono; animales de granja, tales como vacas, caballos, ovejas, cabras y cerdos; animales domésticos, tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio, incluyendo roedores, tales como ratas, ratones y cobayas. En determinadas realizaciones un mamífero es un ser humano. El término sujeto no se refiere a ninguna edad o sexo en particular.

25

### **Descripción detallada de la invención**

En particular, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I):



30

en la que:

A es  $-\text{CH}_2\text{-O}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$  o  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ;

X es N o CH;

Y es N o  $\text{CR}^9$ ;

Z es N o  $\text{CR}^{10}$ ;

$\text{R}^1, \text{R}^2$  son alquilo, arilo sustituido opcionalmente con un halo o heteroarilo sustituido opcionalmente con un halo, en el que uno de entre  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  es alquilo;

$\text{R}^3$  es halo, ciano, haloalquilo,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$  o  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ ;

$\text{R}^4$  es H, hidroxí, alcoxi o ariloxi;

$\text{R}^5$  Es H, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, halohidroxialquilo,  $-(\text{CH}_2)_n$ -cicloalquilo,  $-(\text{CH}_2)_n$ -heterocicloalquilo, o  $-(\text{CH}_2)_n$ - $\text{NR}^7\text{R}^8$ , en los que cicloalquilo y heterocicloalquilo se sustituyen opcionalmente con uno o más de entre halo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi u oxo;

$\text{R}^6$  es H, alquilo o es alquileno conjuntamente con  $\text{R}^9$  o  $\text{R}^{10}$ ;

o  $\text{R}^5$  y  $\text{R}^6$  conjuntamente con el nitrógeno al que se encuentran unidos forman un heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más oxos;

$\text{R}^7, \text{R}^8$  son independientemente H, alquilo o arilo;

$\text{R}^9, \text{R}^{10}$  son H, o uno de entre  $\text{R}^9$  y  $\text{R}^{10}$  es alquileno conjuntamente con  $\text{R}^6$ ;

n es un número entero entre 0 y 6;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Son realizaciones particulares de la presente invención los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Una realización particular de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

- 5  
 A es -CH<sub>2</sub>-O-, -CH=CH- o -C≡C-;  
 X es N o CH;  
 Y es N o CR<sup>9</sup>;  
 Z es N o CR<sup>10</sup>;  
 10 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> son alquilo, arilo sustituido opcionalmente con un halo o heteroarilo sustituido opcionalmente con un halo, en el que uno de entre R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es alquilo;  
 R<sup>3</sup> es halo, -C(O)R<sup>4</sup> o -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>;  
 R<sup>4</sup> es alcoxi;  
 15 R<sup>5</sup> es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, halohidroxialquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterocicloalquilo, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, en el que heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o dos alquilos u oxos;  
 R<sup>6</sup> es H, o es alquileo conjuntamente con R<sup>9</sup> o R<sup>10</sup>;  
 o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> conjuntamente con el nitrógeno al que se encuentran unidos forman un heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más oxos;  
 20 R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> son independientemente alquilo;  
 R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> son H, o uno de entre R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> es alquileo conjuntamente con R<sup>6</sup>;  
 n es un número entero entre 0 y 1;

y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 25 Además, debe entenderse que cada realización referente a un residuo específico A, X, Y, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> o R<sup>10</sup> tal como se da a conocer en la presente memoria puede combinarse con cualquier otra realización referente a otro residuo A, X, Y, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> o R<sup>10</sup> tal como se da a conocer en la presente memoria.

- 30 En una realización particular de la invención, A se une al anillo triazol mediante un átomo de carbono.

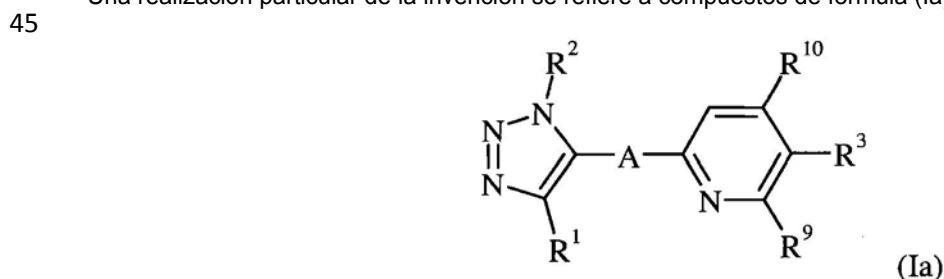
En una realización particular de la invención, A es -CH<sub>2</sub>-O-.

- 35 En una realización particular de la invención por lo menos uno de entre X o Y es N.

En una realización particular de la invención, X es N, Y es CR<sup>9</sup> y Z es CR<sup>10</sup>; o X es CH, Y es N y Z es CR<sup>10</sup>; o X es N, Y es CR<sup>9</sup> y Z es N; o X es N, Y es N y Z es CR<sup>10</sup>.

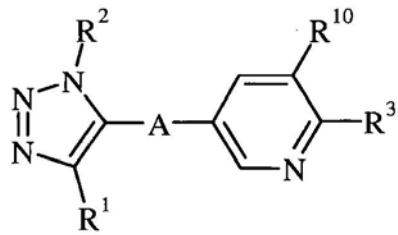
- 40 En una realización particular de la invención, X, Y y Z conjuntamente con los átomos de carbono a los que se encuentran unidos forman un heteroarilo seleccionado de entre pirazinilo, piridazinilo y piridinilo, más particularmente pirazinilo y piridinilo.

Una realización particular de la invención se refiere a compuestos de fórmula (Ia):



en las que A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son tal como se ha definido anteriormente.

- 50 Una realización particular de la invención se refiere a compuestos de fórmula (Ib):

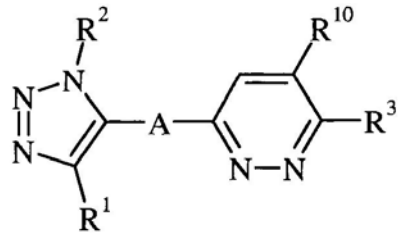


(Ib)

en la que A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>10</sup> son tal como se ha definido anteriormente.

5

Una realización particular de la invención se refiere a compuestos de fórmula (Ic):

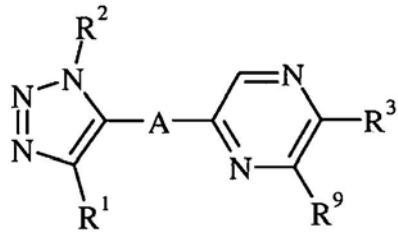


(Ic)

en la que A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>10</sup> son tal como se ha definido anteriormente.

10

Una realización particular de la invención se refiere a compuestos de fórmula (Id):

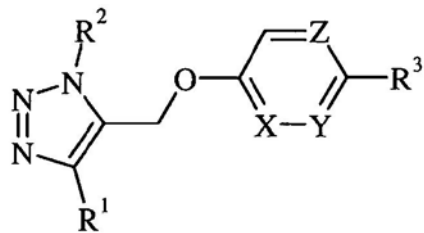


(Id)

en la que A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>9</sup> son tal como se ha definido anteriormente.

15

Una realización particular de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I'):

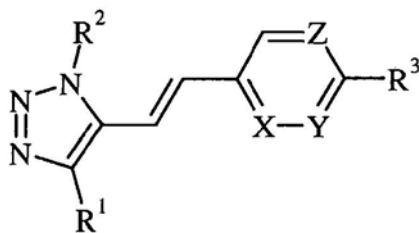


(I')

en la que X, Y, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son tal como se ha definido anteriormente.

20

Una realización particular de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I''):

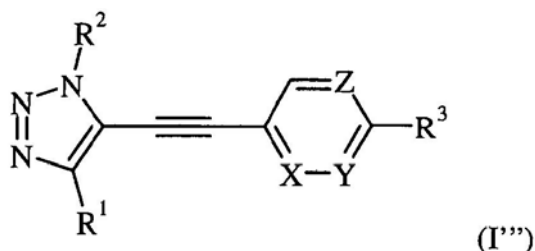


(I'')



en la que X, Y, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son tal como se ha definido anteriormente.

Una realización particular de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I'''):



5 en la que X, Y, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son tal como se ha definido anteriormente.

10 En una realización particular de la invención, uno de entre R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es alquilo y el otro es arilo sustituido opcionalmente con un halo o heteroarilo sustituido opcionalmente con un halo.

15 En una realización particular de la invención, uno de entre R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo, etilo o butilo y el otro es fenilo sustituido opcionalmente con un halo o piridinilo sustituido opcionalmente con un halo.

20 En una realización particular de la invención, uno de entre R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo y el otro es fenilo, fenilo sustituido con un flúor, piridinilo o piridinilo sustituido con un flúor.

25 En una realización particular de la invención, uno de entre R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es metilo y el otro es fenilo, fenilo sustituido con un flúor en posición orto o para, piridinilo o piridinilo sustituido con un flúor.

30 En una realización particular de la invención, R<sup>1</sup> es alquilo y R<sup>2</sup> es arilo, o arilo sustituido con un halo. En una realización particular de la invención, R<sup>1</sup> es metilo y R<sup>2</sup> es fenilo, o fenilo sustituido con un flúor, más particularmente en posición para.

35 En una realización particular de la invención, R<sup>1</sup> es metilo y R<sup>2</sup> es fenilo, 2-fluorofenilo ó 4-fluorofenilo.

40 En una realización particular de la invención, R<sup>2</sup> es alquilo y R<sup>1</sup> es arilo, arilo sustituido con un halo, heteroarilo o heteroarilo sustituido con un halo.

45 En una realización particular de la invención, R<sup>2</sup> es metilo y R<sup>1</sup> es fenilo, fenilo sustituido con un flúor, más particularmente en posición para, piridinilo o piridinilo sustituido con un flúor.

50 En una realización particular de la invención, R<sup>2</sup> es metilo y R<sup>1</sup> es fenilo, 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, piridín-2-ilo ó 5-fluoropiridín-2-ilo. En una realización particular de la invención R<sup>3</sup> es halo, -C(O)R<sup>4</sup>, o -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>.

55 En una realización particular de la invención R<sup>3</sup> es Cl, -C(O)R<sup>4</sup>, o -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>.

En una realización particular de la invención, R<sup>3</sup> es -C(Q)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>.

En una realización particular de la invención, R<sup>3</sup> es -C(O)R<sup>4</sup>.

En una realización particular de la invención, R<sup>4</sup> es alcoxi no sustituido, particularmente metoxi o etoxi.

En una realización particular de la invención, R<sup>3</sup> es -C(O)R<sup>4</sup> y R<sup>4</sup> es alcoxi.

En una realización particular de la invención, R<sup>5</sup> es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, halohidroxialquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido con alquilo, o NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>. En una realización particular de la invención, R<sup>5</sup> es isopropilo, trifluoroetilo, hidroxietilo, 2-hidroxi-1,1-dimetiletilo, 3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropilo, ciclopropilmetilo, ciclopropilo, metil-oxetanilo, dioxo-tetrahidrotiofenilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, o N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

En una realización particular de la invención, R<sup>6</sup> es H.

En una realización particular de la invención, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> conjuntamente con el nitrógeno al que se encuentran unidos forman un heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más oxos;

En una realización particular de la invención, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> conjuntamente con el nitrógeno al que se encuentran unidos forman dioxo-tiomorfolinilo y 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptán-6-ilo.

En una realización particular de la invención, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son ambos alquilos, particularmente metilos.

En una realización particular de la invención, R<sup>9</sup> es H.

En una realización particular de la invención, R<sup>10</sup> es H.

En una realización particular de la invención, R<sup>6</sup> conjuntamente con R<sup>10</sup> son alquilenos, particularmente metilenos.

Una realización particular de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) tal como se describe en los ejemplos en forma de compuestos individuales, así como de sales farmacéuticamente aceptables, y también como ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además, los sustituyentes tal como se encuentran en los ejemplos específicos proporcionados posteriormente, constituyen individualmente realizaciones particulares separadas de la presente invención.

Son compuestos particulares de fórmula (I) de la presente invención aquellos seleccionados de entre el grupo que consiste de:

- N-Isopropil-6-(3-metil-5-fenil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida;
- 6-((3-Metil-5-fenil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-N-(tetrahidro-pirán-4-il)-nicotinamida;
- 6-((3-Metil-5-fenil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-N-morfolín-4-il)-nicotinamida;
- N-Ciclopropil-6-(3-metil-5-fenil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida;
- N-Ciclopropilmetil-6-(3-metil-5-fenil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida;
- N-(1,1-Dioxo-tetrahydro-1,6-thiophen-3-il)-6-(3-metil-5-fenil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida;
- 6-((3-Metil-5-fenil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-nicotinamida;
- N-(2-Hidroxi-etil)-6-(3-metil-5-fenil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida;
- metil-éster de ácido 6-[5-(4-fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-nicotínico;
- 6-[5-(4-Fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-(tetrahidro-pirán-4-il)-nicotinamida;
- 6-[5-(4-Fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida;
- 6-[5-(4-Fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-nicotinamida;
- 6-[5-(4-Fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-(3-metil-oxetán-3-il)-nicotinamida;
- 6-[5-(4-Fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-morfolín-4-il-nicotinamida;
- 6-[5-(4-Fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-nicotinamida;
- 6-[5-(4-Fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-etil)-nicotinamida;
- 6-(((4-(4-Fluorofenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-2-isopropil-1H-pirrololo[3,4-c]piridín-3(2H)-ona;
- 6-(((4-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)nicotinato de metilo;
- 6-(((4-(2-Fluorofenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-N-(tetrahidro-2H-pirán-4-il)nicotinamida;
- 6-(((4-(2-Fluorofenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-N-isopropilnicotinamida;
- 6-(((4-(2-Fluorofenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-N-(3-metiloxetán-3-il)nicotinamida;
- (1,1-Dioxo-1,6-tiomorfolín-4-il)-{6-[5-(2-fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridín-3-il}-metanona;
- (6-(((4-(2-Fluorofenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridín-3-il)(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptán-6-il)metanona;
- 6-(((4-(2-Fluorofenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-N-morfolín-nicotinamida;
- metil-éster de ácido 6-((3-metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotínico;
- 6-((3-Metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-N-(tetrahidro-pirán-4-il)-nicotinamida;
- N-Isopropil-6-(3-metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida;
- N-(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etil)-6-(3-metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida;
- N-(2-Hidroxi-etil)-6-(3-metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida;
- N-(3-Metil-oxetán-3-il)-6-(3-metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida;
- 6-((3-Metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-N-morfolín-4-il)-nicotinamida;
- N,N'-dimetilhidrazida de ácido 6-((3-metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotínico;
- 6-((3-Metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-nicotinamida;
- metil-éster de ácido 6-[5-(5-fluoro-piridín-2-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-nicotínico;
- 6-[5-(5-Fluoro-piridín-2-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-(tetrahidro-pirán-4-il)-nicotinamida;
- 6-[5-(5-Fluoro-piridín-2-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida;
- 6-[5-(5-Fluoro-piridín-2-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-nicotinamida;
- 6-[5-(5-Fluoro-piridín-2-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-(3-metil-oxetán-3-il)-nicotinamida;
- 6-[5-(5-Fluoro-piridín-2-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-morfolín-4-il-nicotinamida;
- isopropilamida de ácido 5-[5-(5-fluoro-piridín-2-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridíne-2-carboxílico;
- etil-éster de ácido 6-[5-(4-fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazín-3-carboxílico;
- (tetrahidro-pirán-4-il)-amida de ácido 6-[5-(4-fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazín-3-carboxílico;
- isopropilamida de ácido 6-[5-(4-fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazín-3-carboxílico;

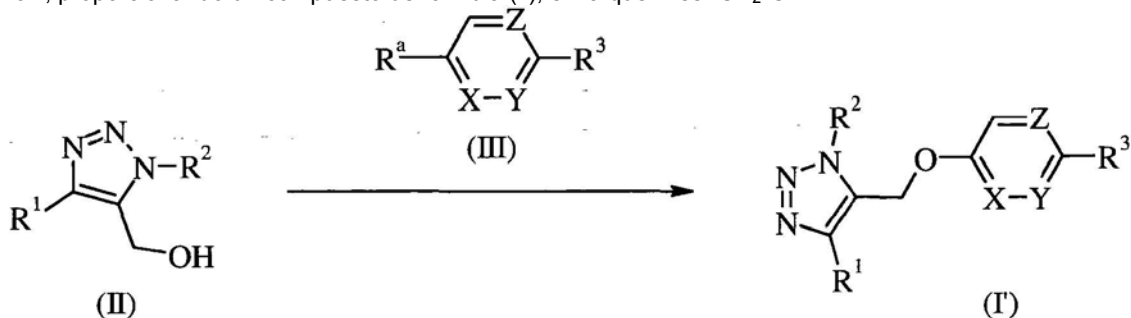
- (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida de ácido 6-[5-(4-fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazín-3-carboxílico;
- morfolín-4-ilamida de ácido 6-[5-(4-fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazín-3-carboxílico;
- 3-Cloro-6-(3-metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-piridazina;
- 5 etil-éster de ácido 6-((3-metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-piridazín-3-carboxílico);
- (tetrahidro-pirán-4-il)-amida de ácido 6-((3-metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-piridazín-3-carboxílico);
- isopropilamida de ácido 6-((3-metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-piridazín-3-carboxílico);
- 3-Chloro-6-[5-(5-fluoro-piridín-2-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazina;
- (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida de ácido 6-[5-(5-fluoro-piridín-2-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazín-3-carboxílico;
- 10 morfolín-4-ilamida de ácido 6-[5-(5-fluoro-piridín-2-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazín-3-carboxílico;
- isopropilamida de ácido 5-[5-(4-fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-pirazín-2-carboxílico;
- (tetrahidro-pirán-4-il)-amida de ácido 5-[5-(4-fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-pirazín-2-carboxílico;
- 15 metil-éster de ácido 6-((E)-2-[5-(4-fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-vinil)-nicotínico;
- 6-((E)-2-[5-(4-Fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-vinil)-N-isopropil-nicotinamida;
- 6-((E)-2-[5-(4-Fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-vinil)-N-(tetrahidro-pirán-4-il)-nicotinamida;
- 6-[5-(4-Fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-iletinil]-N-isopropil-nicotinamida;
- 6-[5-(4-Fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-iletinil]-N-(tetrahidro-pirán-4-il)-nicotinamida;
- 20 metil-éster de ácido 6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-nicotínico;
- 6-[3-(4-Fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-(tetrahidro-pirán-4-il)-nicotinamida;
- 6-[3-(4-Fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida;
- 6-[3-(4-Fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-nicotinamida;
- 6-[3-(4-Fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-morfolín-4-il-nicotinamida;
- 25 6-[3-(4-Fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-(3-metil-oxetán-3-il)-nicotinamida;
- 6-((1-(2-fluorofenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)nicotinato de metilo;
- 6-(((1-(2-Fluorofenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-N-isopropilnicotinamida;
- 6-(((1-(2-Fluorofenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-N-(tetrahidro-2H-pirán-4-il)nicotinamida;
- 6-(((1-(2-Fluorofenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-N-(3-metiloxetán-3-il)nicotinamida;
- 30 6-(((1-(2-Fluorofenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-N-morfolínnicotinamida;
- N-Ciclopropil-6-((1-(2-fluorofenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)nicotinamida;
- N-(Ciclopropilmetil)-6-((1-(2-fluorofenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)nicotinamida;
- 3-Cloro-6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazina;
- etil ester de ácido 6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazín-3-carboxílico;
- 35 isopropilamida de ácido 6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazín-3-carboxílico;
- morfolín-4-ilamida de ácido 6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazín-3-carboxílico;
- (3-metil-oxetán-3-il)-amida de ácido 6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazín-3-carboxílico;
- (tetrahidro-pirán-4-il)-amida de ácido 6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazín-3-carboxílico;
- 40 6-(((1-(4-Fluorofenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-2-isopropil-1H-pirrol[3,4-c]piridín-3(2H)-ona;
- (tetrahidro-pirán-4-il)-amida de ácido 5-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-pirazín-2-carboxílico;
- isopropilamida de ácido 5-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-pirazín-2-carboxílico;
- 45 (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida de ácido 5-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-pirazín-2-carboxílico;
- morfolín-4-ilamida de ácido 5-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-pirazín-2-carboxílico;
- (3-metil-oxetán-3-il)-amida de ácido 5-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-pirazín-2-carboxílico;
- y
- 50 sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- Son compuestos particulares de fórmula (I) de la presente invención aquellos seleccionados de entre el grupo que consiste de:
- N-Ciclopropil-6-(3-metil-5-fenil-3H-[1,2,3] triazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida;
- 6-[5-(4-Fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida;
- 55 6-[5-(4-Fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-morfolín-4-il-nicotinamida;
- N-(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etil)-6-(3-metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida;
- 6-((3-Metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotínico acid N,N'-dimetilhidrazida;
- 6-[5-(5-Fluoro-piridín-2-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-nicotinamida;
- 6-[5-(5-Fluoro-piridín-2-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-morfolín-4-il-nicotinamida;
- 60 6-[5-(4-Fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-iletinil]-N-(tetrahidro-pirán-4-il)-nicotinamida;
- 6-[3-(4-Fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-nicotinamida;
- 6-[3-(4-Fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-(3-metil-oxetán-3-il)-nicotinamida;
- 6-(((1-(2-Fluorofenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-N-(tetrahidro-2H-pirán-4-il)nicotinamida;

6-(((1-(2-Fluorofenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-N-(3-metiloxetán-3-il)nicotinamida; y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

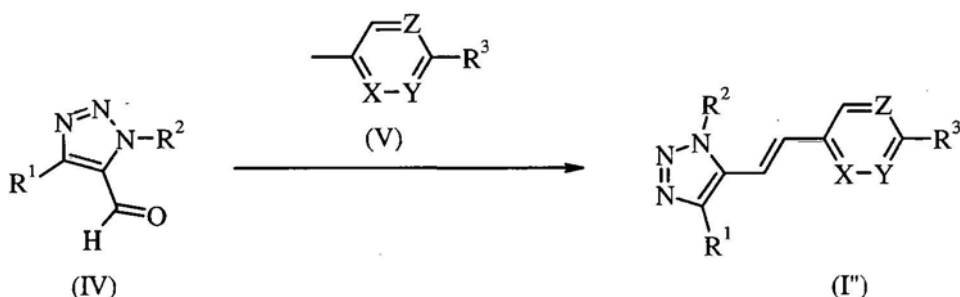
5 Asimismo, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, que comprende:

a) la reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III), en la que R<sup>a</sup> es cloro o hidroxilo, proporcionando un compuesto de fórmula (I'), en la que A es -CH<sub>2</sub>-O-



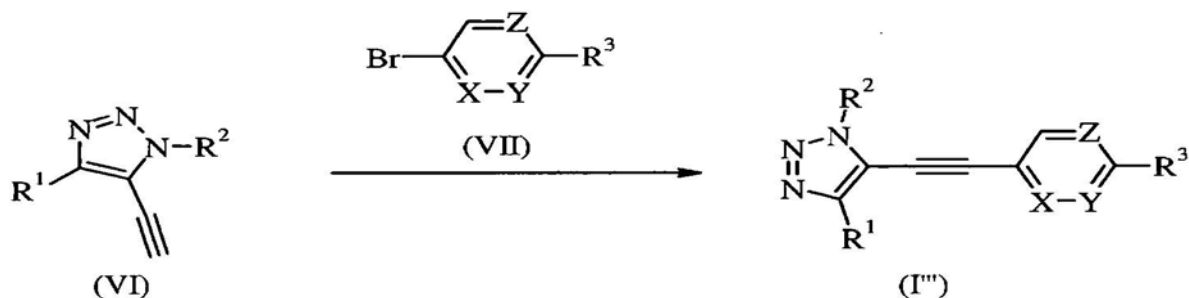
10 O

b) la reacción de un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V), proporcionando un compuesto de fórmula (I''), en la que A es -CH=CH-



15

o c) la reacción de un compuesto de fórmula (VI) con un compuesto de fórmula (VII), proporcionando un compuesto de fórmula (I'''), en la que A es -CH≡CH-



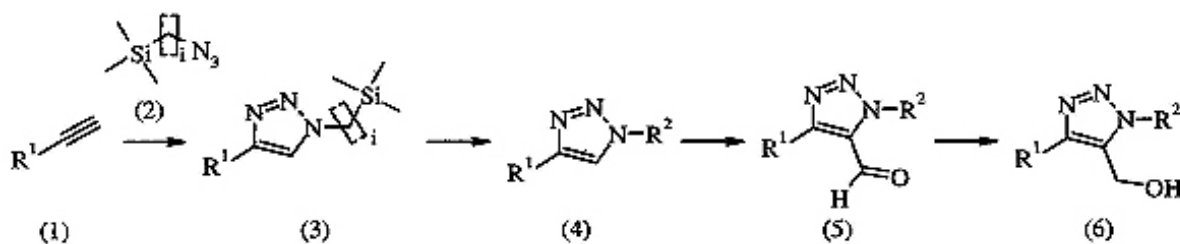
20

en la que X, Y, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

Asimismo, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente obtenibles mediante un procedimiento tal como se ha descrito anteriormente.

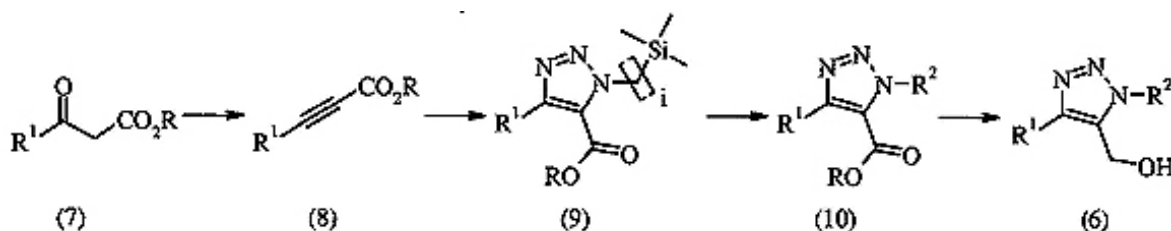
25 Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse siguiendo métodos estándares tal como se describe posteriormente, en los que A, X, Y, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son tal como se ha indicado anteriormente y en las reivindicaciones, a menos que se indique lo contrario.

Los presentes compuestos de fórmula (I'), en los que A es -CH<sub>2</sub>-O- y R<sup>2</sup> es alquilo y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden prepararse según los Esquemas 1, 2 y 3.



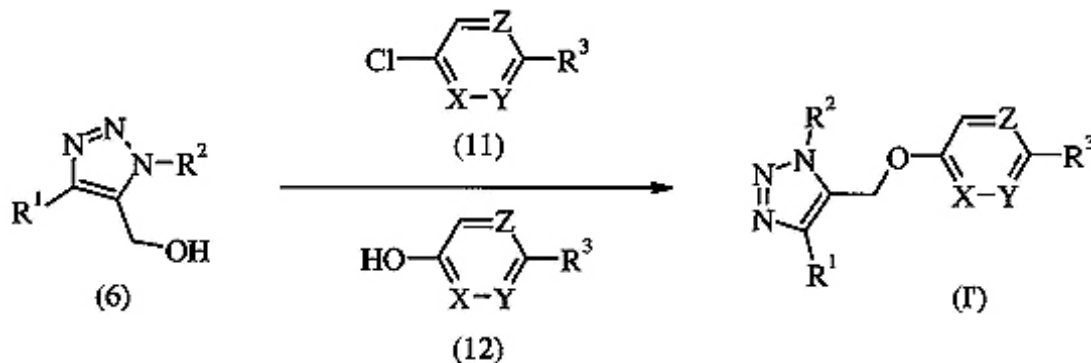
Esquema 1

En una primera etapa, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (1) con un compuesto de fórmula (2), en el que  $i$  es un número entero entre 1 y 7, particularmente 1, en presencia de Cu(I) en un solvente adecuado, tal como DMF, en presencia de una base tal como DIPEA, proporcionando un compuesto de fórmula (3) que seguidamente puede tratarse con TBAF en un solvente adecuado, tal como THF en agua, proporcionando un compuesto de fórmula (4). Alternativamente, un compuesto de fórmula (1) puede tratarse con Cu(I) con azida sódica y un compuesto de fórmula IR<sup>2</sup> en presencia de ácido ascórbico bajo condiciones activadoras, tal como la sonicación, proporcionando un compuesto de fórmula (4). A continuación, los compuestos de fórmula (4) pueden tratarse con una base fuerte, tal como BuLi en un solvente adecuado, tal como THF y después hacerse reaccionar con DMF, proporcionando un compuesto de fórmula (5). El tratamiento de compuestos de fórmula (5) con un agente reductor, tal como borohidruro sódico, en un solvente adecuado, tal como metanol, proporciona un compuesto de fórmula (6).



Esquema 2

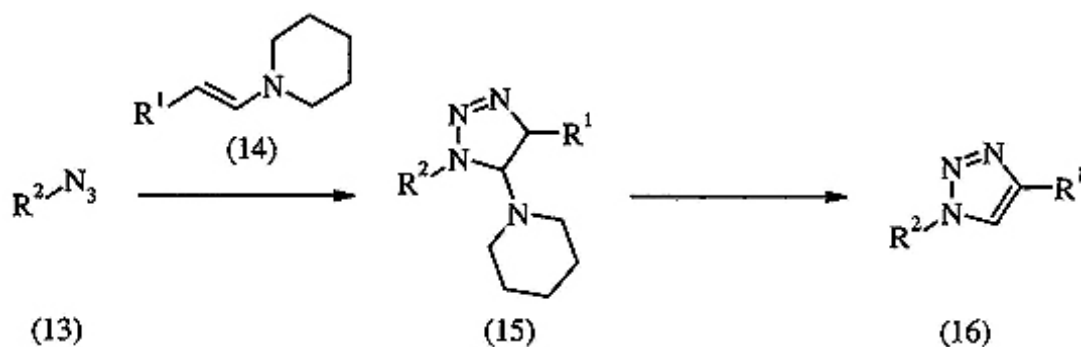
En otro caso (Esquema 2), pueden hacerse reaccionar compuestos de fórmula (7), en la que R es alquilo, con óxido de trifetilfosfina y Tf<sub>2</sub>O en presencia de una base tal como trietilamina en un solvente adecuado, tal como 1,2-dicloroetano, proporcionando un compuesto de fórmula (8). Alternativamente, los compuestos de fórmula (1) pueden tratarse con una base fuerte, tal como BuLi, en presencia de clorofornato de etilo en un solvente adecuado, proporcionando compuestos de fórmula (8). Los compuestos de fórmula (8) pueden hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula (2), en la que  $i$  es un número entero entre 1 y 7, particularmente 1, en un solvente adecuado, tal como benceno, con el calentamiento, proporcionando un compuesto de fórmula (9). Los compuestos de fórmula (9) pueden tratarse con TBAF en un solvente adecuado, tal como THF en agua, proporcionando un compuesto de fórmula (10) que puede tratarse con un agente reductor, tal como hidruro de litio-aluminio en un solvente adecuado, tal como THF, proporcionando un compuesto de fórmula (6), o clorofornato de etilo en presencia de borohidruro sódico en un solvente adecuado, tal como THF, proporcionando un compuesto de fórmula (6).



Esquema 3

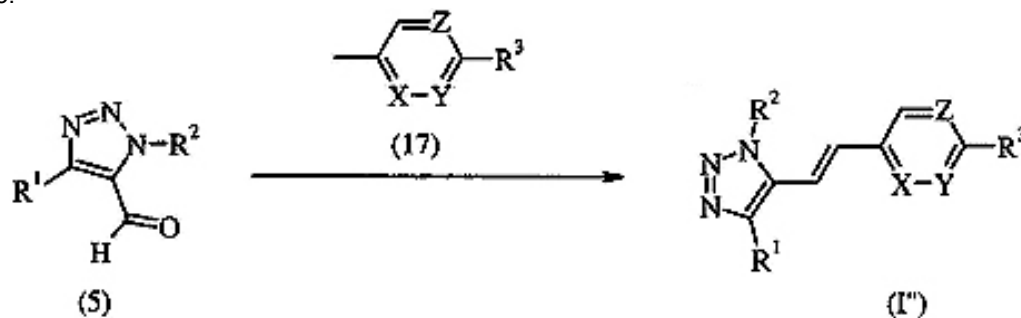
Según el Esquema 3, los compuestos de fórmula (6) pueden hacerse reaccionar con compuestos de fórmula (11) en presencia de una base adecuada, tal como hidruro sódico, en un solvente adecuado, tal como THF, o alternativamente los compuestos de fórmula (6) pueden hacerse reaccionar con compuestos de fórmula (12) en presencia de trifenilfosfina y dietilazodicarboxilato, en un solvente adecuado, tal como THF, proporcionando un compuesto de fórmula (I'), en la que A es  $-\text{CH}_2\text{O}-$  y  $\text{R}^2$  es alquilo.

Los presentes compuestos de fórmula (I'), en la que A es  $-\text{CH}_2\text{O}-$  y  $\text{R}^1$  es alquilo y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden prepararse según el Esquema 4.



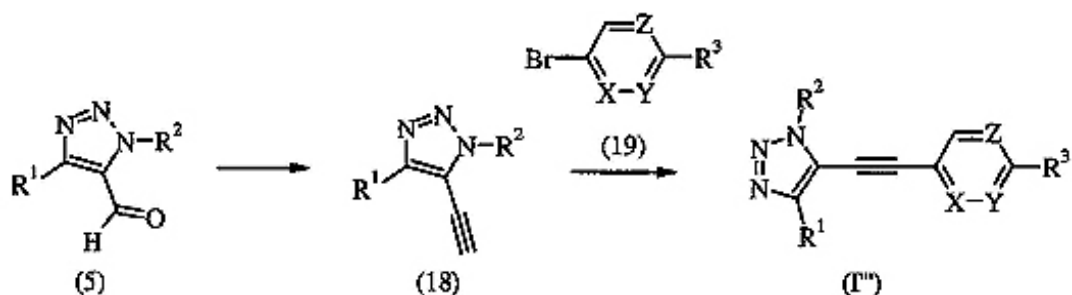
**Esquema 4**

Los compuestos de fórmula (13) pueden tratarse con compuestos de fórmula (14), proporcionando compuestos de fórmula (15), los cuales, al ser tratados con una base, tal como hidróxido potásico en un solvente adecuado, tal como mentaol, proporcionan compuestos de fórmula (16). Los compuestos de fórmula (16) son equivalentes a los compuestos de fórmula (4) en su reactividad posterior y pueden manipularse de acuerdo con ello, tal como se ha mostrado anteriormente, por ejemplo en el Esquema 1. Los presentes compuestos de fórmula (I''), en la que A es  $-\text{CH}=\text{CH}-$  y  $\text{R}^2$  es alquilo y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden prepararse según el Esquema 5.



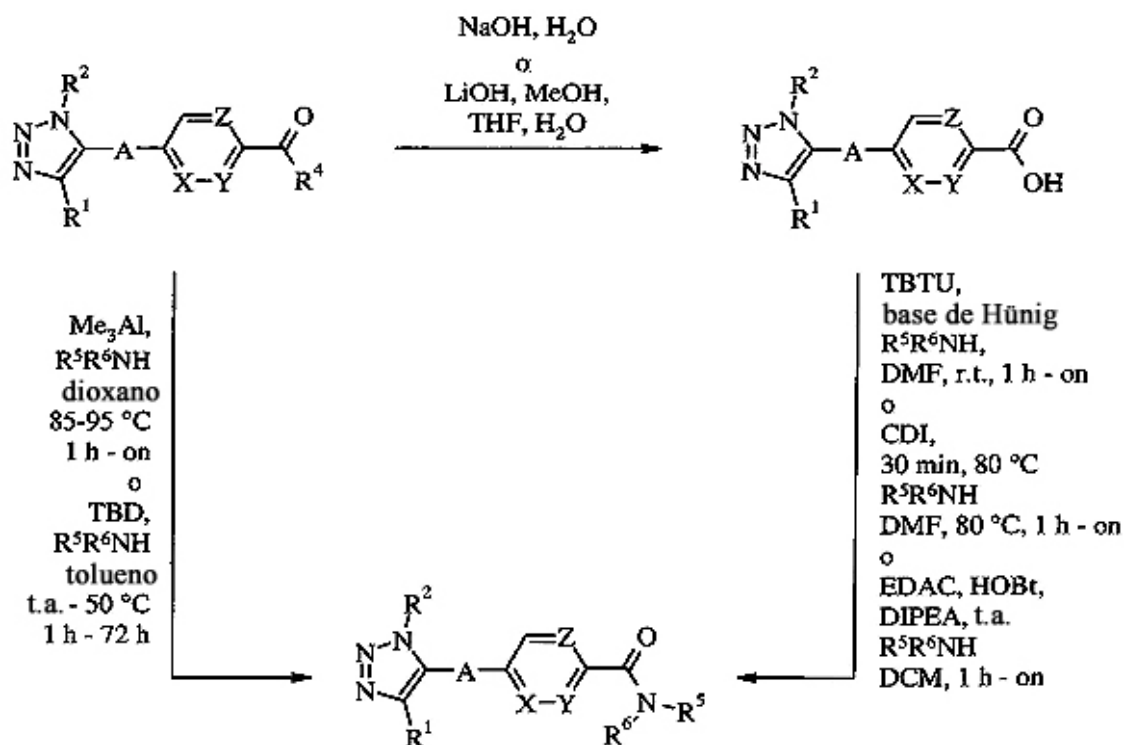
**Esquema 5**

Los compuestos de fórmula (5) pueden tratarse con compuestos de fórmula (17) en presencia de anhídrido acético en anhídrido acético bajo calentamiento a  $120^\circ\text{C}$ , proporcionando compuestos de fórmula (I''). Los presentes compuestos de fórmula (I''), en la que A es  $-\text{CH}=\text{CH}-$  y  $\text{R}^1$  es alquilo y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden prepararse según los Esquemas 1, 4 y 5. Los compuestos de fórmula (16) son equivalentes a los compuestos de fórmula (4) en su reactividad posterior y pueden manipularse de acuerdo con ello, tal como se ha mostrado anteriormente. Los presentes compuestos de fórmula (I'''), en la que A es  $-\text{CH}=\text{CH}-$  y  $\text{R}^2$  es alquilo y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden prepararse según el Esquema 6.



**Esquema 6**

Los compuestos de fórmula (5) pueden tratarse con el reactivo de Bestmann-OHira, proporcionando compuestos de fórmula (18) que seguidamente se hacen reaccionar bajo condiciones de reacción de Songashira con compuestos de fórmula (19), proporcionando compuestos de fórmula (I'''). Los presentes compuestos de fórmula (I'''), en la que A es -CH=CH- y R<sup>1</sup> es alquilo y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden prepararse según los Esquemas 1, 4 y 6. Los compuestos de fórmula (16) son equivalentes a los compuestos de fórmula (4) en su reactividad posterior y pueden manipularse de acuerdo con ello, tal como se ha mostrado anteriormente. Según el Esquema 7, los compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>3</sup>=-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, pueden prepararse siguiendo métodos estándares a partir de compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>3</sup>=-C(O)R<sup>4</sup>.



**Esquema 7**

En la medida en que su preparación no se describe en los ejemplos, los compuestos de fórmula (I), así como todos los productos intermedarios, pueden prepararse de acuerdo con métodos análogos o de acuerdo con los métodos proporcionados anteriormente. Los materiales de partida se encuentran comercialmente disponibles, son conocidos de la técnica o pueden prepararse mediante métodos conocidos de la técnica o análogos a los mismos.

Asimismo, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, en el caso de que se preparen mediante un procedimiento tal como el descrito anteriormente.

BuLi=n-butil-litio

CDI = 1,1'-carbonildiimidazol

DCM = diclorometano  
 DIPEA = N,N-diisopropiletilamina (base de Hünigs)  
 DMF = dimetilformamida  
 EDAC = hidrocioruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida  
 5 HOBt = hidroxibenzotriazol  
 av = alto vacío  
 dn = durante la noche  
 t.a. = temperatura ambiente  
 TBD = 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno  
 10 TBTU = tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio  
 Tf<sub>2</sub>O = anhídrido trifluorometanosulfónico  
 THF = tetrahidrofurano

15 Otra realización proporciona composiciones farmacéuticas o medicamentos que comprenden los compuestos de la invención y un portador, diluyente o excipiente terapéuticamente inerte, así como métodos de utilización de los compuestos de la invención para preparar dichas composiciones y medicamentos.

20 Las composiciones se formulan, dosifican y administran de un modo consistente con la buena práctica médica. Entre los factores a considerar en el presente contexto se incluyen el trastorno particular bajo tratamiento, el mamífero particular bajo tratamiento, la condición clínica del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de administración del agente, el método de administración, el programa de administración y otros factores conocidos por el profesional médico.

25 Los compuestos de la invención pueden administrarse mediante cualesquiera medios adecuados, incluyendo la administración oral, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal, transdérmica, parenteral, subcutánea, intraperitoneal, intrapulmonar, intradérmica, intratecal y epidural e intranasal, y, si se desea para el tratamiento local, la administración intralesional. Entre las infusiones parenterales se incluye la administración intramuscular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal o subcutánea.

30 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en cualquier forma de administración conveniente, por ejemplo tabletas, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, sprays, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Dichas composiciones pueden comprender componentes convencionales en las preparaciones farmacéuticas, por ejemplo diluyentes, portadores, modificadores del pH, conservantes, solubilizadores, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para modificar la presión osmótica, tampones, agentes enmascaradores, antioxidantes y agentes activos adicionales. También pueden comprender todavía otras sustancias terapéuticamente valiosas.

35 Una formulación típica se prepara mediante la mezcla de un compuesto de la presente invención y un portador o excipiente. Los portadores y excipientes adecuados son bien conocidos por el experto en la materia y se describen en detalle en, por ejemplo, Ansel H.C. *et al.*, *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004; Gennaro A.R. *et al.*, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000; y Rowe R.C, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Pharmaceutical Press, Chicago, 2005. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizadores, surfactantes, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificadores, glidantes, adyuvantes de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes, diluyentes y otros aditivos conocidos, proporcionando una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo) o adyuvante en la preparación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

40 La dosis a la que pueden administrarse compuestos de la invención puede variar dentro de amplios límites y evidentemente se adaptará a los requisitos individuales en cada caso particular. En general, en el caso de la administración oral, debería resultar apropiada una dosis diaria de entre aproximadamente 0,1 y 1.000 mg por persona de un compuesto de fórmula general (I), aunque el límite superior anteriormente indicado también puede excederse en caso necesario.

45 Un ejemplo de una forma de dosificación oral adecuada es una tableta que comprende aproximadamente 100 a 500 mg del compuesto de la invención en un compuesto con aproximadamente 90 a 30 mg de lactosa anhidra, aproximadamente 5 a 40 mg de croscarmelosa sódica, aproximadamente 5 a 30 mg de polivinilpirrolidona (PVP) K30, y aproximadamente 1 a 10 mg de estearato de magnesio. Los ingredientes en polvo en primer lugar se mezclan entre sí y después se mezclan con una solución de PVP. La composición resultante puede secarse, granularse, mezclarse con estearato de magnesio y comprimirse en forma de tableta utilizando equipos convencionales.



Un ejemplo de una formulación de aerosol puede prepararse mediante la disolución del compuesto, por ejemplo 10 a 100 mg de la invención en una solución de tampón adecuada, por ejemplo un tampón fosfato, añadiendo un tonificador, por ejemplo una sal, tal como cloruro sódico, si se desea. La solución puede filtrarse, por ejemplo utilizando un filtro de 0,2 µm, para eliminar impurezas y contaminantes.

Tal como se ha indicado anteriormente, los nuevos compuestos de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos presentan valiosas propiedades farmacológicas y se ha encontrado que son ligandos de los receptores GABA A alfa5. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse, solos o en combinación con otros fármacos, para el tratamiento o la prevención de enfermedades moduladas por ligandos de receptores GABA A que contienen la subunidad α5. Entre estas enfermedades se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, los trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, los trastornos cognitivos, la enfermedad de Alzheimer, los déficits de memoria, la esquizofrenia, los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados a la esquizofrenia, los trastornos bipolares, el autismo, el síndrome de Down, la neurofibromatosis de tipo I, los trastornos del sueño, los trastornos de los ritmos circadianos, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), la demencia causada por el SIDA, los trastornos psicóticos, el trastorno psicótico inducido por el abuso de sustancias, los trastornos de ansiedad, el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de pánico, el trastorno delirante, los trastornos obsesivo/compulsivos, el trastorno de estrés agudo, las adicciones farmacológicas, los trastornos del movimiento, la enfermedad de Parkinson, el síndrome de las piernas inquietas, los trastornos de deficiencia de la cognición, la demencia multiinfarto, los trastornos del humor, la depresión, las condiciones neuropsiquiátricas, la psicosis, el trastorno de hiperactividad por déficit de atención, el dolor neuropático, el ictus, los trastornos de la atención y la necesidad de potenciar la cognición.

Por lo tanto, la invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto tal se ha definido anteriormente y un portador y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

Asimismo, la invención comprende compuestos tales como los indicados anteriormente, para la utilización como sustancias terapéuticamente activas.

Asimismo, la invención comprende compuestos tales como los indicados anteriormente, para la utilización como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento o la prevención de enfermedades que están relacionadas con el receptor GABA A α5.

Asimismo, la invención comprende compuestos tales como los indicados anteriormente, para la utilización como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento o la prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, los trastornos cognitivos, la enfermedad de Alzheimer, los déficits de memoria, la esquizofrenia, los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados a la esquizofrenia, los trastornos bipolares, el autismo, el síndrome de Down, la neurofibromatosis de tipo I, los trastornos del sueño, los trastornos de los ritmos circadianos, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), la demencia causada por SIDA, los trastornos psicóticos, el trastorno psicótico inducido por el abuso de sustancias, los trastornos de ansiedad, el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de pánico, el trastorno delirante, los trastornos obsesivos/compulsivos, el trastorno de estrés agudo, las adicciones farmacológicas, los trastornos del movimiento, la enfermedad de Parkinson, el síndrome de las piernas inquietas, los trastornos de deficiencia de la cognición, la demencia multiinfarto, los trastornos del humor, la depresión, las condiciones neuropsiquiátricas, la psicosis, el trastorno de hiperactividad por déficit de atención, el dolor neuropático, el ictus y los trastornos de la atención o para la preparación de potenciadores cognitivos.

Asimismo, la invención comprende compuestos tales como los indicados anteriormente, para el tratamiento o la prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, los trastornos cognitivos, la enfermedad de Alzheimer, los déficits de memoria, la esquizofrenia, los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados a la esquizofrenia, los trastornos bipolares, el autismo, el síndrome de Down, la neurofibromatosis de tipo I, los trastornos del sueño, los trastornos de los ritmos circadianos, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), la demencia causada por SIDA, los trastornos psicóticos, el trastorno psicótico inducido por el abuso de sustancias, los trastornos de ansiedad, el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de pánico, el trastorno delirante, los trastornos obsesivos/compulsivos, el trastorno de estrés agudo, las adicciones farmacológicas, los trastornos del movimiento, la enfermedad de Parkinson, el síndrome de las piernas inquietas, los trastornos de deficiencia de la cognición, la demencia multiinfarto, los trastornos del humor, la depresión, las condiciones neuropsiquiátricas, la psicosis, el trastorno de hiperactividad por déficit de atención, el dolor neuropático, el ictus y los trastornos de la atención o para la preparación de potenciadores cognitivos.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto para la utilización en un método para el tratamiento o la prevención de enfermedades que están relacionadas con el receptor GABA A α5.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto para la utilización en un método para el tratamiento o la prevención de enfermedades neurológicas agudas y/o crónicas, los trastornos cognitivos, la enfermedad de

5 Alzheimer, los déficits de la memoria, la esquizofrenia, los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados a la esquizofrenia, los trastornos bipolares, el autismo, el síndrome de Down, la neurofibromatosis de tipo I, los trastornos del sueño, los trastornos de los ritmos circadianos, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la demencia causada por el SIDA, los trastornos psicóticos, el trastorno psicótico inducido por el abuso de sustancias, los  
 10 trastornos de ansiedad, el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de pánico, el trastorno delirante, los trastornos obsesivo/compulsivos, el trastorno de estrés agudo, las adicciones farmacológicas, los trastornos del movimiento, la enfermedad de Parkinson, el síndrome de las piernas inquietas, los trastornos de deficiencia de la cognición, la demencia multiinfarto, los trastornos del humor, la depresión, las condiciones neuropsiquiátricas, la psicosis, el trastorno de hiperactividad por déficit de atención, el dolor neuropático, el ictus y los trastornos de la atención o para potenciar la cognición, comprendiendo dicho método administrar un compuesto tal como se ha definido anteriormente en un ser humano o animal.

15 Asimismo, la invención comprende la utilización de compuestos tales como los indicados anteriormente, para el tratamiento o la prevención de enfermedades que están relacionadas con el receptor GABA A  $\alpha 5$ .

20 Asimismo, la invención comprende compuestos tales como los indicados anteriormente, para el tratamiento o la prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, los trastornos cognitivos, la enfermedad de Alzheimer, los déficits de memoria, la esquizofrenia, los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados a la esquizofrenia, los trastornos bipolares, el autismo, el síndrome de Down, la neurofibromatosis de tipo I, los trastornos del sueño, los trastornos de los ritmos circadianos, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), la demencia causada por SIDA, los trastornos psicóticos, el trastorno psicótico inducido por el abuso de sustancias, los trastornos de ansiedad, el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de pánico, el trastorno delirante, los trastornos obsesivos/compulsivos, el trastorno de estrés agudo, las adicciones farmacológicas, los trastornos del movimiento, la enfermedad de Parkinson, el síndrome de las piernas inquietas, los trastornos de deficiencia de la cognición, la demencia multiinfarto, los trastornos del humor, la depresión, las condiciones neuropsiquiátricas, la psicosis, el trastorno de hiperactividad por déficit de atención, el dolor neuropático, el ictus y los trastornos de la atención o para la preparación de potenciadores cognitivos.

30 Asimismo, la invención se refiere a la utilización de compuestos tal como se ha indicado anteriormente, para la preparación de medicamentos para el tratamiento o la prevención de enfermedades que están relacionadas con el receptor GABA A  $\alpha 5$ , particularmente para el tratamiento o la prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, los trastornos cognitivos, la enfermedad de Alzheimer, los déficits de la memoria, la esquizofrenia, los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados a la esquizofrenia, los trastornos bipolares, el autismo, el síndrome de Down, la neurofibromatosis de tipo I, los trastornos del sueño, los trastornos de los ritmos circadianos, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la demencia causada por el SIDA, los trastornos psicóticos, el trastorno psicótico inducido por el abuso de sustancias, los trastornos de ansiedad, el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de pánico, el trastorno delirante, los trastornos obsesivo/compulsivos, el trastorno de estrés agudo, las adicciones farmacológicas, los trastornos del movimiento, la enfermedad de Parkinson, el síndrome de las piernas inquietas, los trastornos de deficiencia de la cognición, la demencia multiinfarto, los trastornos del humor, la depresión, las condiciones neuropsiquiátricas, la psicosis, el trastorno de hiperactividad por déficit de atención, el dolor neuropático, el ictus y los trastornos de la atención o para la preparación de potenciadores cognitivos. Dichos medicamentos comprenden un compuesto tal como se ha indicado anteriormente.

45 Más particularmente, la presente invención se refiere a la utilización de compuestos tales como los indicados anteriormente para el tratamiento, la prevención y/o el retraso del avance de las condiciones del SNC causados por defectos del desarrollo neurológico que resultan en una excesiva inhibición GABAérgica en el córtex y el hipocampo, en las que la condición del SNC se selecciona de entre los déficits cognitivos en el síndrome de Down, en el autismo, en la neurofibromatosis de tipo I, o después de un ictus.

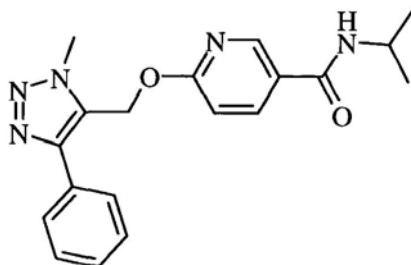
50 El tratamiento o la prevención de trastornos cognitivos, la enfermedad de Alzheimer, la esquizofrenia, los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados a la esquizofrenia, el síndrome de Down y la neurofibromatosis de tipo I, son realizaciones particulares de la presente invención.

55 [0125] Una realización particular de la invención comprende el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer.

[0126] Una realización particular de la invención comprende el tratamiento o la prevención del síndrome de Down.

60 [0127] Una realización particular de la invención comprende el tratamiento o la prevención de la neurofibromatosis de tipo I.

[0128] La invención se entenderá más completamente haciendo referencia a los ejemplos siguientes. Sin embargo, no deben interpretarse como limitativos del alcance de la invención.

**Ejemplo 1****N-Isopropil-6-(3-metil-5-fenil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida****a) 4-Fenil-1-trimetilsilanilmetil-1H-[1,2,3]triazol**

10 A una suspensión de yoduro de cobre (I) (19 mg, 0,1 mmoles) en DMF (10 ml) se añadió DIPEA (171 ml, 1,00 mmol) y fenilacetileno (110 ml, 1,00 mmol) a temperatura ambiente y después se añadió trimetil(triazometil)silano (646 mg, 5,00 mmoles). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se vertió en agua:solución hipersalina (1:1) y después se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos agrupados seguidamente se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía (sílice, 0 a 50% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el compuesto del título (179 mg, 77%) en forma de un sólido amarillo. EM: m/e = 231,0 [M]<sup>+</sup>.

**b) 1-Metil-4-fenil-1H-[1,2,3]triazol**

20 Método A: una mezcla de fenilacetileno (549 ml, 5,00 mmoles), azida sódica (325 mg, 5,00 mmoles), yodometano (311 ml, 5,00 mmoles), yoduro de cobre (I) (190 mg, 1,00 mmol) y ácido ascórbico (176 mg, 1,00 mmol) en agua (12,5 ml) se sonicó durante 6 h a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (25 ml) y se separaron mediante filtración los sólidos. La capa acuosa del filtrado se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos agrupados se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía (sílice, 0 a 100% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el compuesto del título (118 mg, 15%) en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 160,1 [M+H]<sup>+</sup>.

30 Método B: A una solución de 4-fenil-1-trimetilsilanilmetil-1H-[1,2,3]triazol (153 mg, 0,66 mmoles) en THF (11 ml) se añadió agua (23 ml, 1,32 mmoles) y después se añadió gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, 394 ml, 0,79 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla resultante se vertió en agua y después se evaporó el THF. La capa acuosa del filtrado seguidamente se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos agrupados se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía (sílice, 0 a 100% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el compuesto del título (98 mg, 93%) en forma de un sólido marrón pálido. EM: m/e = 160,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**c) 3-Metil-5-fenil-3H-[1,2,3]triazol-4-carbaldehído**

40 A una solución de 1-metil-4-fenil-1H-[1,2,3]triazol (165 mg, 1,04 mmoles) en THF (5,2 ml) se añadió n-BuLi (1,6 M en hexano, 777 ml, 1,24 mmoles) gota a gota a -75°C bajo argón. La solución naranja resultante se agitó a -75°C durante 40 min.; después se añadió DMF (104 ml, 1,35 mmoles) gota a gota a -75°C y la mezcla de reacción se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, la mezcla se vertió en solución saturada de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos agrupados lavados con solución hipersalina se evaporaron. La purificación mediante cromatografía (sílice, 0 a 50% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el compuesto del título (131 mg, 68%) en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 187,0 [M]<sup>+</sup>.

**d) (3-Metil-5-fenil-3H-[1,2,3]triazol-4-il)-metanol**

50 Método A: A una solución de 3-metil-5-fenil-3H-[1,2,3]triazol-4-carbaldehído (102 mg, 0,545 mmoles) en MeOH (10 ml) se añadió borohidruro sódico (41 mg, 1,09 mmoles) bajo argón a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, la mezcla se vertió en solución saturada de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos agrupados se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía (sílice, 0 a 100% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el compuesto del título (85 mg, 82%) en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 190,3 [M+H]<sup>+</sup>.

e) Metil-éster de ácido 6-(3-metil-5-fenil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotínico

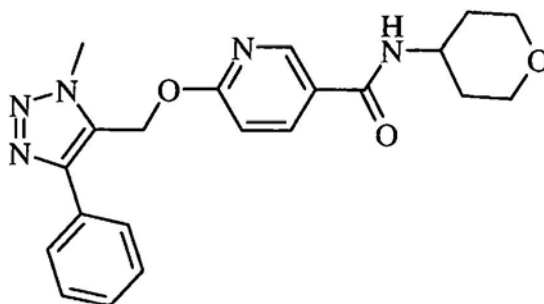
5 Una solución de (3-metil-5-fenil-3H-[1,2,3]triazol-4-il)-metanol (189 mg, 1,0 mmol) en THF (3 ml) se añadió gota a gota a 0°C a una suspensión de NaH (al 55% en aceite, 48 mg, 1,1 mmoles) en THF (1,5 ml) y la mezcla de reacción seguidamente se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se añadió gota a gota a 0°C una solución de 6-cloronicotinato de metilo (189 mg, 1,1 mmoles) en THF (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Seguidamente la mezcla se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos agrupados se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía (sílice, 0 a 100% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el compuesto del título (203 mg, 63%) en forma de un sólido blanquecino. EM: m/e = 325,2 [M+H]<sup>+</sup>.

f) N-Isopropil-6-(3-metil-5-fenil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

15 A una solución de isopropilamina (95 ml, 1,11 mmoles) en dioxano (5,5 ml) se añadió gota a gota trimetil-aluminio (2 M en heptano, 600 ml, 1,11 mmoles). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se añadió una solución de metil-éster de ácido 6-(3-metil-5-fenil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (90 mg, 0,28 mmoles) en dioxano (2,8 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 5 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se vertió en una solución de Na-K-tartrato, se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos agrupados se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron, proporcionando el compuesto del título (83 mg, 85%) en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 352,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 2**

25

**6-(3-Metil-5-fenil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-N-(tetrahidro-pirán-4-il)-nicotinamida**e) Ácido 6-(3-metil-5-fenil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotínico

30 Una solución de monohidrato de hidróxido de litio (40 mg, 0,96 mmoles) en agua (1,2 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de metil-éster de ácido 6-(3-metil-5-fenil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (156 mg, 0,96 mmoles) en THF (1,2 ml) y MeOH (0,3 ml). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Seguidamente la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se disolvió en agua, se acidificó con HCl (1 N), y el precipitado resultante se separó mediante filtración, proporcionando el producto del título (129 mg, 86%) en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 309,4 [M-H]<sup>-</sup>.

b) 6-(3-Metil-5-fenil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-N-(tetrahidro-pirán-4-il)-nicotinamida

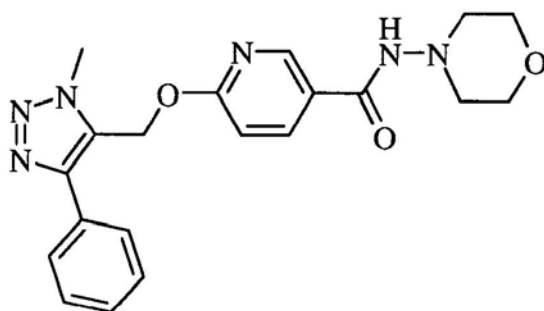
40

A una solución de ácido 6-(3-metil-5-fenil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (155 mg, 0,50 mmoles) y TBTU (177 mg, 0,55 mmoles) en DMF (2,5 ml) se añadió DIPEA (428 ml, 2,50 mmoles). A continuación, se añadió 4-aminotetrahidropirano (56 mg, 0,55 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo Ar durante 1 h. Seguidamente, la mezcla se evaporó y la purificación mediante cromatografía (sílice, 0 a 100% de acetato de etilo en heptano, seguido de metanol al 5% en diclorometano) proporcionó el compuesto del título (43 mg, 22%) en forma de un sólido blanco tras la recristalización a partir de acetato de etilo/heptano. EM: m/e = 394,1 [M+H]<sup>+</sup>.

45

**Ejemplo 3****6-(3-Metil-5-fenil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-N-morfolín-4-il-nicotinamida**

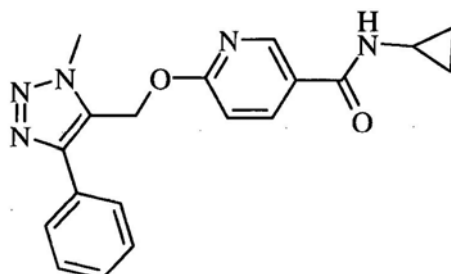
50



5 Tal como se ha indicado en el Ejemplo 2b, el ácido 6-(3-metil-5-fenil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (155 mg, 0,5 mmoles) se convirtió, utilizando N-aminomorfolina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (165 mg, 84%), que se obtuvo en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 395,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 4

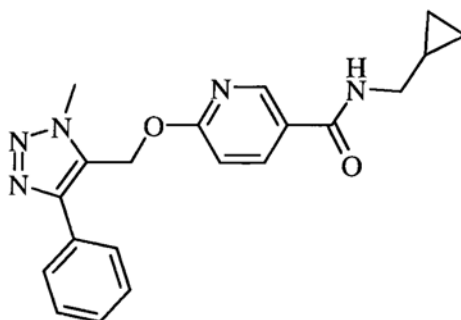
10 **N-Ciclopropil-6-(3-metil-5-fenil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida**



15 Tal como se ha indicado en el Ejemplo 2b, el ácido 6-(3-metil-5-fenil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (155 mg, 0,5 mmoles) se convirtió, utilizando ciclopropilamina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (167 mg, 96%), que se obtuvo en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 350,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 5

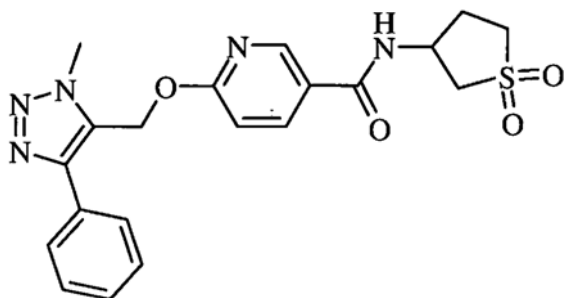
20 **N-Ciclopropilmetil-6-(3-metil-5-fenil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida**



25 Tal como se ha indicado en el Ejemplo 2b, el ácido 6-(3-metil-5-fenil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (155 mg, 0,5 mmoles) se convirtió, utilizando aminometilciclopropano en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (143 mg, 79%), que se obtuvo en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 364,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 6

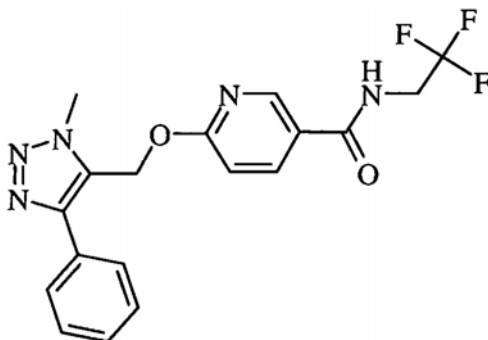
30 **N-(1,1-Dioxo-tetrahidro-1,6-tiofén-3-il)-6-(3-metil-5-fenil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida**



5 Tal como se ha indicado en el Ejemplo 2b, el ácido 6-(3-metil-5-fenil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (1,55 mg, 0,5 mmoles) se convirtió, utilizando 1,1-dioxidotetrahidrotién-3-ilamina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (176 mg, 82%), que se obtuvo en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 428,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 7

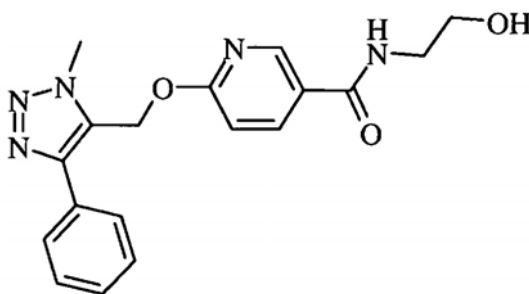
10 **6-(3-Metil-5-fenil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-nicotinamida**



15 Tal como se ha indicado en el Ejemplo 2b, el ácido 6-(3-metil-5-fenil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (155 mg, 0,5 mmoles) se convirtió, utilizando 2,2,2-trifluoroetilamina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (127 mg, 58%), que se obtuvo en forma de un sólido blanco tras una recristalización adicional a partir de acetato de etilo. EM: m/e = 392,1 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 8

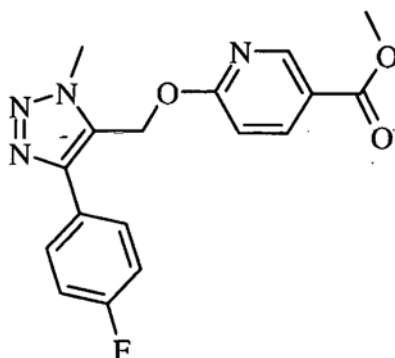
20 **N-(2-Hidroxietil)-6-(3-metil-5-fenil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida**



25 Tal como se ha indicado en el Ejemplo 2b, el ácido 6-(3-metil-5-fenil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (155 mg, 0,5 mmoles) se convirtió, utilizando aminoetanol en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (103 mg, 58%), que se obtuvo en forma de un sólido blanco tras una recristalización adicional a partir de acetato de etilo. EM: m/e = 354,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 9

30 **Metil-éster de ácido 6-[5-(4-fluorofenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-nicotínico**



a) Etil-éster de ácido (4-fluorofenil)-propinoico

5 Se preparó análogamente a Synthesis Communications 3:217-218, 1989. A una solución de óxido de trifetilfosfina (3,77 g, 14 mmoles) en 1,2-dicloroetano (42 ml) se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (2,25 ml, 14 mmoles) gota a gota a 0°C y la suspensión gris se agitó a 0°C durante 15 min. A continuación, se añadió una solución de etil-éster de ácido 3-(4-fluorofenil)-3-oxo-propiónico (2,85 g, 14 mmoles) en 1,2-dicloroetano (14 ml), seguido de una adición gota a gota de trietilamina (3,78 ml, 28 mmoles) a 0°C. La solución marrón se sometió a reflujo durante 2,5 h. Tras enfriar la mezcla, se vertió sobre hielo-agua y la capa orgánica se separó y se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. La purificación mediante cromatografía (sílice, 0 a 20% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el compuesto del título (1,53 g, 59%) en forma de un sólido amarillo. EM: m/e = 193,2 [M+H]<sup>+</sup>.

15 b) Etil-éster de ácido 5-(4-fluorofenil)-3-metilsilanilmetil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

A una solución de etil-éster de ácido (4-fluorofenil)-propinoico (1,45 g, 7,55 mmoles) en benceno (25 ml) se añadió azidometil-trimetilsilano (1,17 g, 9,05 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante 72 h. Se añadió un lote posterior de azidometil-trimetilsilano (0,29 g, 2,26 mmoles) y se continuó el reflujo durante 5 h. A continuación, la mezcla se evaporó y la purificación mediante cromatografía (sílice, 0 a 50% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el compuesto del título (1,0 g, 41%) en forma de un aceite amarillo. EM: m/e = 322,2 [M+H]<sup>+</sup>.

25 c) [5-(4-Fluorofenil)-3-metilsilanilmetil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol

A una solución de etil-éster de ácido 5-(4-fluorofenil)-3-trimetilsilanilmetil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (880 mg, 2,74 mmoles) en THF seco (8,2 ml) se añadió en partes hidruro de litio-aluminio (119 mg, 3,15 mmoles) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h. A continuación, se añadió agua (119 ml) y NaOH (al 15%, 119 ml) seguido de agua (357 ml). Seguidamente se separó el precipitado mediante filtración y se evaporó el filtrado. La purificación mediante cromatografía (sílice, 0 a 100% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el compuesto del título (649 mg, 85%) en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 280,1 [M+H]<sup>+</sup>.

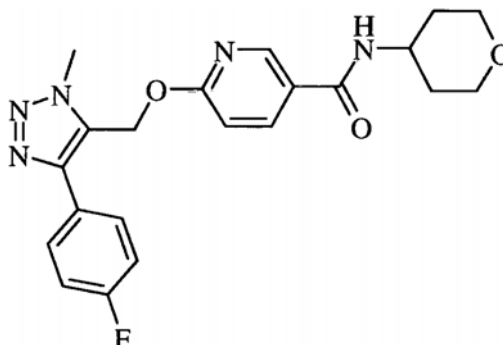
30 d) [5-(4-Fluorofenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol

A una solución de [5-(4-fluorofenil)-3-trimetilsilanilmetil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol (616 mg, 2,20 mmoles) en THF (37 ml) se añadió agua (79 ml, 4,41 mmoles) y después se añadió gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, 2,65 ml, 2,65 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 min. La mezcla resultante se vertió en agua y después se evaporó el THF. La capa acuosa del filtrado seguidamente se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos agrupados se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía (sílice, 0 a 100% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el compuesto del título (410 mg, 90%) en forma de un sólido blanquecino. EM: m/e = 208,0 [M+H]<sup>+</sup>.

40 e) Metil-éster de ácido 6-[5-(4-fluorofenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]metoxi]-nicotínico

45 Una solución de [5-(4-fluorofenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol (380 mg, 2,02 mmol) en THF (5,5 ml) se añadió gota a gota a 0°C a una suspensión de NaH (al 55% en aceite, 88 mg, 2,02 mmoles) en THF (2,7 ml) y la mezcla de reacción seguidamente se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se añadió gota a gota a 0°C una solución de 6-cloronicotinato de metilo (346 mg, 2,02 mmoles) en THF (5,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Seguidamente la mezcla se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos agrupados se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía (sílice, 0 a 100% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el compuesto del título (449 mg, 72%) en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 343,1 [M+H]<sup>+</sup>.

50

**Ejemplo 10****6-[5-(4-Fluorofenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-(tetrahidro-pirán-4-il)-nicotinamida**

5

**a) Ácido 6-[5-(4-fluorofenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-nicotínico**

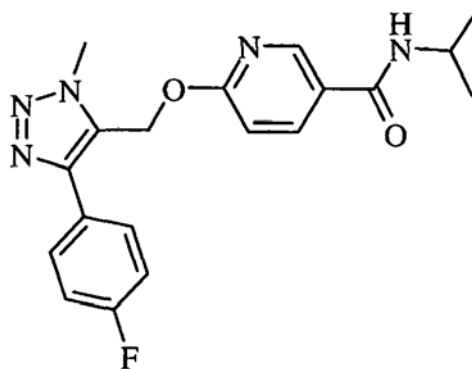
Una solución de monohidrato de hidróxido de litio (101 mg, 2,41 mmoles) en agua (3 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de metil-éster de ácido 6-[5-(4-fluorofenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (413 mg, 1,21 mmoles) en THF (3 ml) y MeOH (0,6 ml). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Seguidamente la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se disolvió en agua, se acidificó con HCl (1 N), y el precipitado resultante se separó mediante filtración, proporcionando el producto del título (380 mg, 96%) en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 327,3 [M-H]<sup>-</sup>.

15

**b) 6-[5-(4-Fluorofenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida**

A una solución de ácido 6-[5-(4-fluorofenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (94 mg, 0,29 mmoles) y TBTU (101 mg, 0,32 mmoles) en DMF (1,5 ml) se añadió DIPEA (245 ml, 1,43 mmoles). A continuación, se añadió 4-aminotetrahidropirano (56 mg, 0,55 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo Ar durante 1 h. Seguidamente, la mezcla se evaporó y la purificación mediante cromatografía (sílice, 50% a 100% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el compuesto del título (82 mg, 70%) en forma de un sólido blanco tras la recristalización a partir de metanol/agua. EM: m/e = 412,2 [M+H]<sup>+</sup>.

20

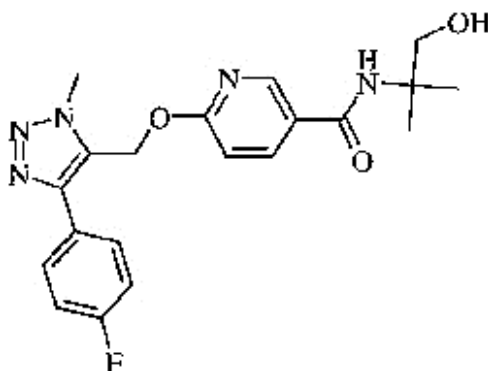
**Ejemplo 11****6-[5-(4-Fluorofenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida**

30

Tal como se ha indicado en el Ejemplo 10b, el ácido 6-[5-(4-fluorofenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (94 mg, 0,29 mmoles) se convirtió, utilizando isopropilamina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (69 mg, 65%), que se obtuvo en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 370,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 12****6-[5-(4-Fluorofenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-nicotinamida**

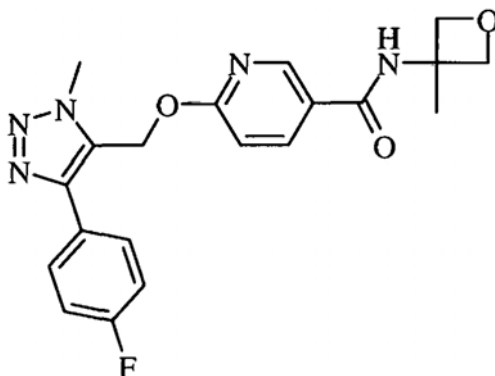




5 Tal como se ha indicado en el Ejemplo 10b, el ácido 6-[5-(4-fluorofenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (94 mg, 0,29 mmoles) se convirtió, utilizando 2-amino-2-metil-1-propanol en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (65 mg, 57%), que se obtuvo en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 400,3 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 13

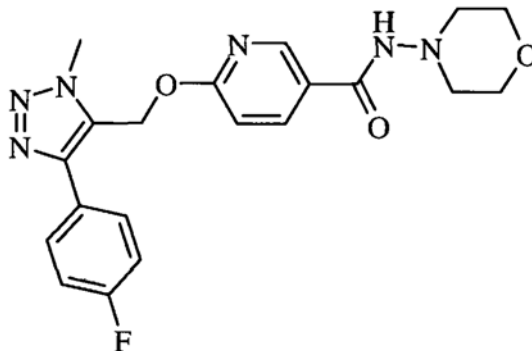
10 **6-[5-(4-Fluorofenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-(3-metil-oxetán-3-il)-nicotinamida**



15 Tal como se ha indicado en el Ejemplo 10b, el ácido 6-[5-(4-fluorofenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (68 mg, 0,21 mmoles) se convirtió, utilizando 3-metil-oxetanamina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (21 mg, 26%), que se obtuvo en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 398,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 14

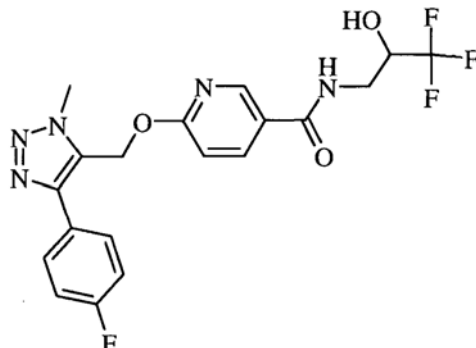
20 **6-[5-(4-Fluorofenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-morfolin-4-il-nicotinamida**



25 Tal como se ha indicado en el Ejemplo 10b, el ácido 6-[5-(4-fluorofenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (68 mg, 0,21 mmoles) se convirtió, utilizando N-aminomorfolina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (65 mg, 76%), que se obtuvo en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 413,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 15**

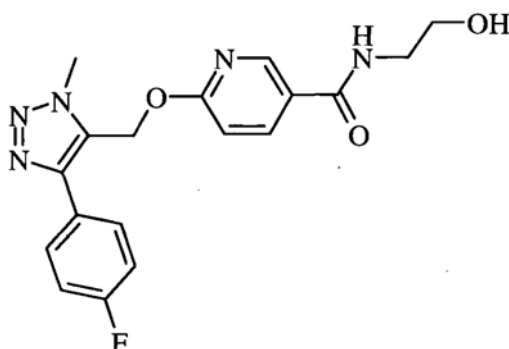
6-[5-(4-Fluorofenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-nicotinamida



Tal como se ha indicado en el Ejemplo 10b, el ácido 6-[5-(4-fluorofenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (68 mg, 0,21 mmoles) se convirtió, utilizando 3-amino-1,1,1-trifluoro-2-propanol en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (69 mg, 76%), que se obtuvo en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 440,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 16**

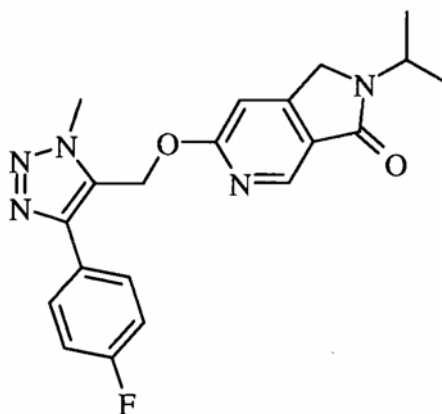
6-[5-(4-Fluorofenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-etil)-nicotinamida



Tal como se ha indicado en el Ejemplo 10b, el ácido 6-[5-(4-fluorofenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (68 mg, 0,21 mmoles) se convirtió, utilizando etanolamina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (55 mg, 72%), que se obtuvo en forma de un sólido blanquecino. EM: m/e = 372,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 17**

6-((4-(4-Fluorofenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-2-isopropil-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona

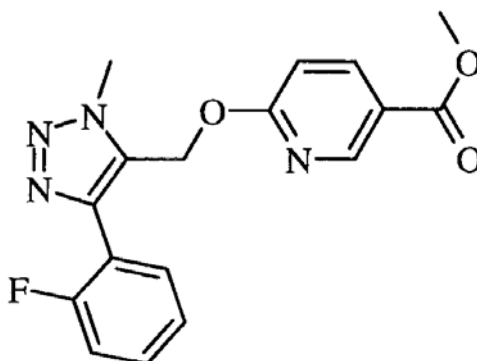


5 A una solución de [5-(4-fluorofenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol (251 mg, 1,21 mmoles) en THF (30 ml) se añadió 6-hidroxi-2-isopropil-1H-pirrol[3,4-c]piridín-3(2H)-ona (232 mg, 1,21 mmoles) y trifetilfosfina (413 mg, 1,58 mmoles) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. A continuación se añadió azodicarboxilato de dietilo (624 ml, 1,58 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 72 h a temperatura ambiente. La concentración y la purificación mediante cromatografía (sílice, 20% a 50% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el compuesto del título (87 mg, 19%) en forma de un sólido blanco.

10 EM: m/e = 382,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 18

#### 6-((4-(2-Fluorofenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)nicotinato de metilo



#### a) 4-(2-Fluorofenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol

15 Tal como se ha indicado para el Ejemplo 1a, método A, el 2-fluorofenilacetileno en lugar de fenilacetileno proporcionó el compuesto del título (20,6 g, 75%) en forma de un sólido blanquecino. EM: m/e = 178,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### b) 4-(2-Fluorofenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carbaldehído

20 A una solución de 4-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol (1,44 g, 8,1 mmoles) en THF (41 ml) se añadió n-BuLi (1,6 M en hexano, 6,10 ml, 9,8 mmoles) gota a gota a -75°C bajo argón. La solución naranja resultante se agitó a -75°C durante 1 h; después se añadió DMF (0,82 ml, 10,6 mmoles) gota a gota a -75°C y la mezcla de reacción se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, la mezcla se vertió en solución saturada de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos agrupados se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía (sílice, 0 a 50% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el compuesto del título (1,45 g, 87%) en forma de un sólido blanquecino. EM: m/e = 206,0 [M]<sup>+</sup>.

#### c) 4-(2-Fluorofenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metanol

35 A una solución de 4-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carbaldehído (411 mg, 2,0 mmoles) en MeOH (42 ml) se añadió borohidruro sódico (38 mg, 1,00 mmoles) bajo argón a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente durante 0,5 h. A continuación, la mezcla se vertió en solución

saturada de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos agrupados se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía (sílice, 0 a 100% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el compuesto del título (360 mg, 87%) en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 208,1 [M+H]<sup>+</sup>.

5

**d) 6-((4-(2-Fluorofenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)nicotinato de metilo**

10

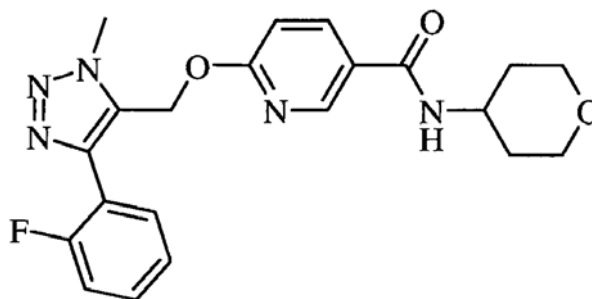
15

Una solución de (4-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-metanol (100 mg, 0,48 mmol) en THF (1,4 ml) se añadió gota a gota a 0°C a una suspensión de NaH (al 60% en aceite, 21 mg, 0,53 mmoles) en THF (0,7 ml) y la mezcla de reacción seguidamente se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se añadió gota a gota a 0°C una solución de 6-cloronicotinato de metilo (91 mg, 0,53 mmoles) en THF (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Seguidamente la mezcla se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos agrupados se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía (sílice, 0 a 100% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el compuesto del título (110 mg, 67%) en forma de una goma incolora. EM: m/e = 343,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 19**

20

**6-((4-(2-Fluorofenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-N-(tetrahydro-2H-pirán-4-il)nicotinamida**



**a) Ácido 6-((4-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)nicotínico**

25

30

Una solución de monohidrato de hidróxido de litio (23 mg, 0,56 mmoles) en agua (0,8 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de 6-((4-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)nicotinato de metilo (95 mg, 0,28 mmoles) en THF (0,8 ml). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Seguidamente la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se disolvió en agua, se acidificó con HCl (1 N), y el precipitado resultante se separó mediante filtración, proporcionando el producto del título (68 mg, 75%) en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 327,1 [M-H]<sup>-</sup>.

**b) 6-((4-(2-Fluorofenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-N-(tetrahydro-2H-pirán-4-il)nicotinamida**

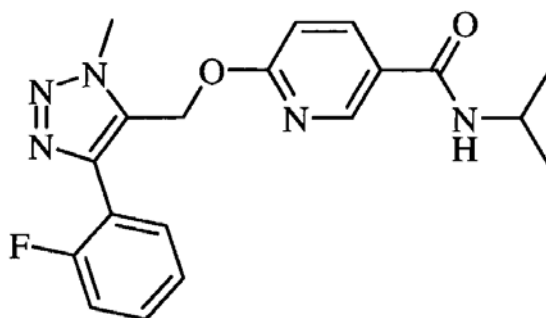
35

40

A una solución de ácido 6-((4-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)nicotínico (98 mg, 0,3 mmoles) y TBTU (105 mg, 0,33 mmoles) en DMF (1 ml) se añadió DIPEA (261 ml, 1,49 mmoles). A continuación, se añadió 4-aminotetrahidropirano (34 ml, 0,33 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo Ar durante 1 h. Seguidamente, la mezcla se evaporó y la purificación mediante cromatografía (sílice, 50% a 100% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el compuesto del título (108 mg, 88%) en forma de un sólido blanco tras la recristalización a partir de acetato de etilo/heptano. EM: m/e = 412,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 20**

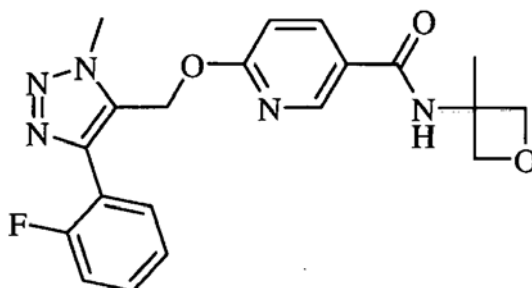
**6-((4-(2-Fluorofenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-N-isopropilnicotinamida**



5 Tal como se ha indicado en el Ejemplo 19b, el ácido 6-((4-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)nicotínico (98 mg, 0,3 mmoles) se convirtió, utilizando isopropilamina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (94 mg, 85%), que se obtuvo en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 370,1 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 21

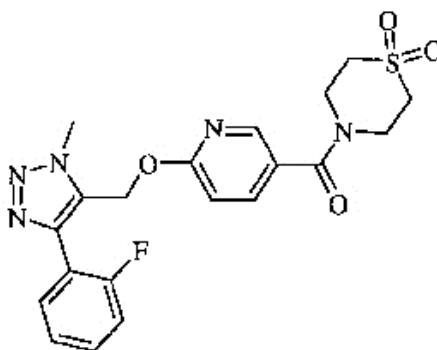
10 **6-((4-(2-Fluorofenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-N-(3-metiloxetán-3-il)nicotinamida**



15 Tal como se ha indicado en el Ejemplo 19b, el ácido 6-((4-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)nicotínico (98 mg, 0,3 mmoles) se convirtió, utilizando 3-metil-3-oxetanamina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (72 mg, 61%), que se obtuvo en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 398,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 22

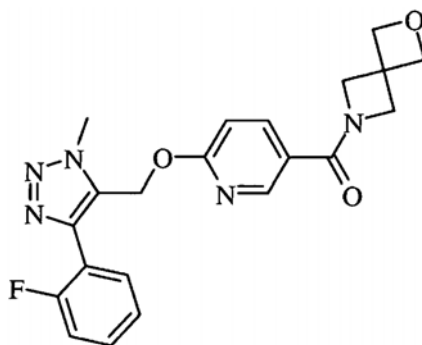
20 **(1,1-Dioxo-1,6-tiomorfolín-4-il)-{6-[5-(2-fluorofenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridín-3-il}-metanona**



25 Tal como se ha indicado en el Ejemplo 19b, el ácido 6-((4-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)nicotínico (98 mg, 0,3 mmoles) se convirtió, utilizando 1,1-dióxido de tiomorfolina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (76 mg, 57%), que se obtuvo en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 446,3 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 23

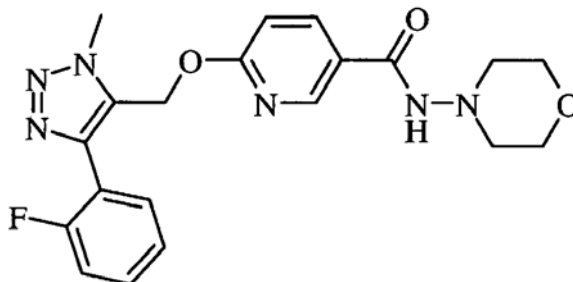
30 **6-((4-(2-Fluorofenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridín-3-il}(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptán-6-il)metanona**



5 Tal como se ha indicado en el Ejemplo 19b, el ácido 6-((4-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)nicotínico (98 mg, 0,3 mmoles) se convirtió, utilizando sal oxalato de 2-oxa-6-azonia-spiro[3.3]heptano en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (77 mg, 63%), que se obtuvo en forma de una espuma blanca. EM: m/e = 410,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 24

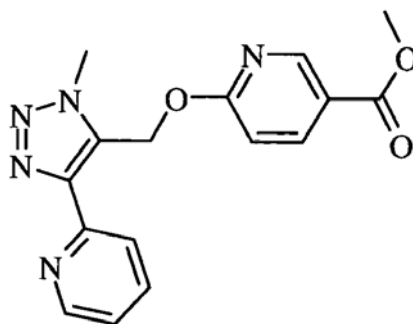
10 **6-((4-(2-Fluorofenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-N-morfolinonicotinamida**



15 Tal como se ha indicado en el Ejemplo 19b, el ácido 6-((4-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)nicotínico (98 mg, 0,3 mmoles) se convirtió, utilizando 4-aminomorfolina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (89 mg, 72%), que se obtuvo en forma de una espuma blanca. EM: m/e = 413,4 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 25

20 **Metil-éster de ácido 6-(3-metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotínico**



#### a) 2-Etínil-piridina

25 Se añadió gota a gota una solución de 2-trimetilsilaniletinil-piridina (3,05 g, 14 mmoles) en MeOH (8,5 ml) a una solución de hidróxido potásico (1 N, 14 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se acidificó con HCl (3 N, 8,5 ml) y se concentró la mezcla. A continuación, el residuo se diluyó con agua y se basificó con carbonato sódico sólido, se extrajo con éter dietílico y los extractos orgánicos agrupados se lavaron  
30 con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía (sílice, éter dietílico) proporcionó el compuesto del título (1,3 g, 75%) en forma de un líquido marrón. EM: m/e = 176,0 [M+H]<sup>+</sup>.

b) Etil-éster de ácido piridín-2-il-propinoico

5 A una solución de 2-etinil-piridina (309 mg, 3 mmoles) en THF (6 ml) se añadió BuLi (1,6 M en hexano, 1,88 ml, 3 mmoles) gota a gota a -75°C y la mezcla de reacción se agitó a -75°C durante 30 min., después se añadió gota a gota a -75°C cloroformato de etilo (286 ml, 3 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a -75°C durante 1 h. A continuación, la mezcla se vertió en hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos agrupados se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía (sílice, 0 a 50% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el compuesto del título (349 mg, 66%) en forma de un sólido marrón. EM: m/e = 176,2 [M+H]<sup>+</sup>.

c) Etil-éster de ácido 5-piridín-2-il-3-trimetilsililmetil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

15 A una solución de etil-éster de ácido piridín-2-il-propinoico (1,25 g, 7,14 mmoles) en benceno (22 ml) se añadió azidometil-trimetilsilano (1,11 g, 8,56 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante 72 h. A continuación se evaporó la mezcla y la purificación mediante cromatografía (sílice, 0 a 50% de acetato de etilo en heptano), seguida de HPLC (Chiralpak AD, etanol en heptano) proporcionó el compuesto del título (477 mg, 23%) en forma de un aceite amarillo. EM: m/e = 305,2 [M+H]<sup>+</sup>.

d) [5-Piridín-2-il-3-trimetilsilanilmetil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol

20 A una solución de etil-éster de ácido 5-piridín-2-il-3-trimetilsilanilmetil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (1,67 g, 5,49 mmoles) en THF seco (17 ml) se añadió en partes hidruro de litio-aluminio (0,24 g, 6,31 mmoles) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h. A continuación, se añadió agua (240 ml) y NaOH (al 15%, 240 ml) seguido de agua (720 ml). Seguidamente se separó el precipitado mediante filtración y se evaporó el filtrado. La purificación mediante cromatografía (sílice, 0 a 10% de metanol en diclorometano) proporcionó el compuesto del título (379 mg, 26%) en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 263,1 [M+H]<sup>+</sup>.

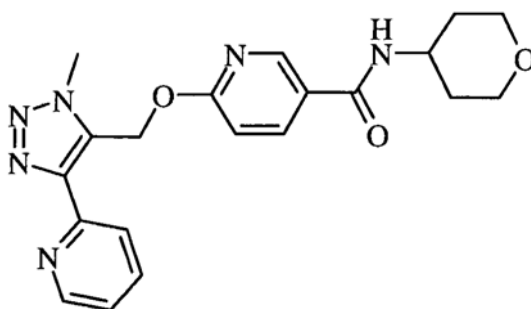
e) (3-Metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-il)-metanol

30 A una solución de (5-piridín-2-il-3-trimetilsilanilmetil-3H-[1,2,3]triazol-4-il)-metanol (364 mg, 1,39 mmoles) en THF (23 ml) se añadió agua (50 ml, 2,78 mmoles) y después se añadió gota a gota a 0°C fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, 1,66 ml, 1,66 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 min. La mezcla resultante se vertió en agua y después se evaporó el THF. La capa acuosa del filtrado seguidamente se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos agrupados se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía (sílice, 0 a 100% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el compuesto del título (161 mg, 61%) en forma de un sólido blanquecino. EM: m/e = 191,2 [M+H]<sup>+</sup>.

f) Metil-éster de ácido 6-(3-metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotínico

40 Una solución de (3-metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-il)-metanol (158 mg, 0,83 mmol) en THF (2,4 ml) se añadió gota a gota a 0°C a una suspensión de NaH (al 60% en aceite, 40 mg, 0,91 mmoles) en THF (1,2 ml) y la mezcla de reacción seguidamente se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se añadió gota a gota a 0°C una solución de 6-cloronicotinato de metilo (157 mg, 0,91 mmoles) en THF (2,4 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Seguidamente la mezcla se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos agrupados se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía (sílice, 0 a 100% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el compuesto del título (209 mg, 77%) en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 326,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**50 Ejemplo 26****6-(3-Metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-N-(tetrahidro-pirán-4-il)-nicotinamida**



a) Ácido 6-(3-metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotínico

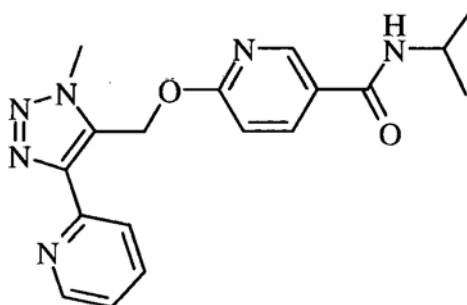
5 Una solución de monohidrato de hidróxido de litio (51 mg, 1,22 mmoles) en agua (1,5 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de metil-éster de ácido 6-(3-metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (199 mg, 0,61 mmoles) en THF (1,5 ml) y MeOH (0,3 ml). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Seguidamente la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se disolvió en agua, se acidificó con HCl (1 N), y el precipitado resultante se separó mediante filtración, proporcionando el producto del título (162 mg, 70%)  
10 en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 310,3 [M-H].

b) 6-(3-Metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-N-(tetrahidro-pirán-4-il)-nicotinamida

15 A una solución de ácido 6-(3-metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (76 mg, 0,24 mmoles) y TBTU (86 mg, 0,27 mmoles) en DMF (1,2 ml) se añadió DIPEA (209 ml, 1,22 mmoles). A continuación, se añadió 4-aminotetrahidropirano (27 mg, 0,27 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo Ar durante 1 h. Seguidamente, la mezcla se evaporó y la purificación mediante cromatografía (sílice, 50% a 100% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el compuesto del título (67 mg, 70%) en forma de un sólido blanco tras la  
20 recristalización a partir de metanol/agua. EM: m/e = 395,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 27**

**N-Isopropil-6-(3-metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida**

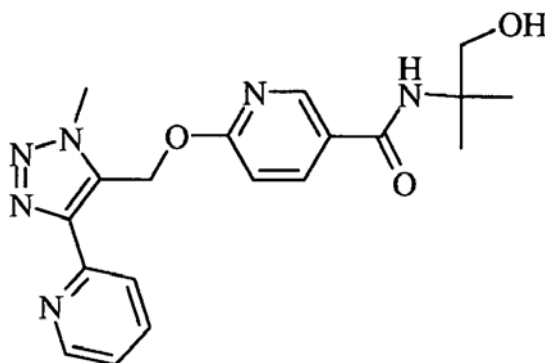


25 Tal como se ha indicado en el Ejemplo 26b, el ácido 6-(3-metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (76 mg, 0,24 mmoles) se convirtió, utilizando isopropilamina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (61 mg, 71%), que se obtuvo en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 353,2 [M+H]<sup>+</sup>.

30 **Ejemplo 28**

**N-(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etil)-6-(3-metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida**



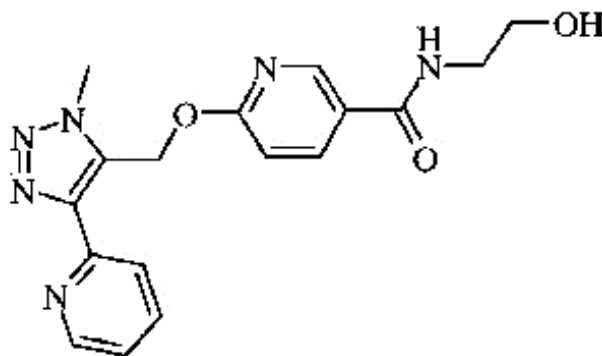


5 Tal como se ha indicado en el Ejemplo 26b, el ácido 6-(3-metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (80 mg, 0,26 mmoles) se convirtió, utilizando 2-amino-2-metil-1-propanol en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (78 mg, 79%), que se obtuvo en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 383,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 29

10

#### N-(2-Hidroxi-etil)-6-(3-metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

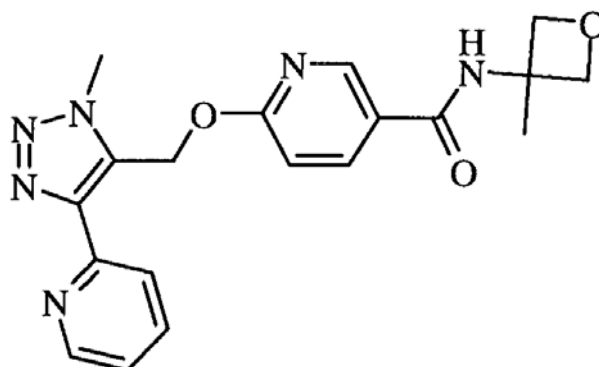


15 Tal como se ha indicado en el Ejemplo 26b, el ácido 6-(3-metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (80 mg, 0,26 mmoles) se convirtió, utilizando etanolamina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (82 mg, 90%), que se obtuvo en forma de un sólido blanquecino. EM: m/e = 355,2 [M+H]<sup>+</sup>.

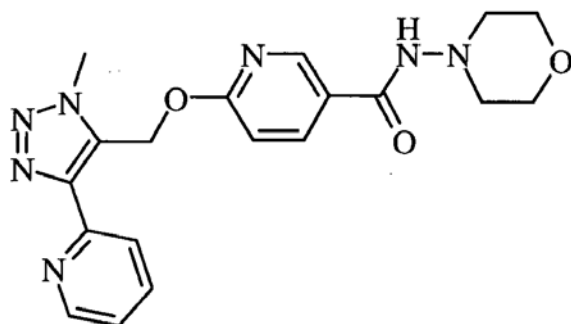
### Ejemplo 30

20

#### N-(3-Metil-oxetán-3-il)-6-(3-metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida



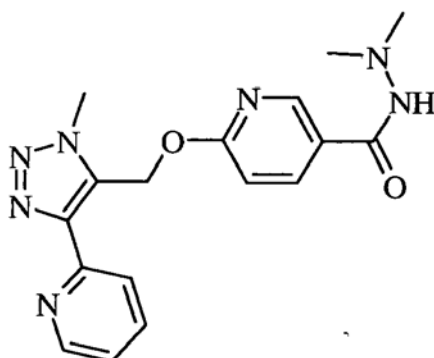
25 Tal como se ha indicado en el Ejemplo 26b, el ácido 6-(3-metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (80 mg, 0,26 mmoles) se convirtió, utilizando 3-metil-3-oxetanamina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (91 mg, 93%), que se obtuvo en forma de un sólido blanquecino. EM: m/e = 381,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 31****6-(3-Metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-N-morfolín-4-il-nicotinamida**

5

Tal como se ha indicado en el Ejemplo 26b, el ácido 6-(3-metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (75 mg, 0,24 mmoles) se convirtió, utilizando N-aminomorfolina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (74 mg, 78%), que se obtuvo en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 396,3 [M+H]<sup>+</sup>.

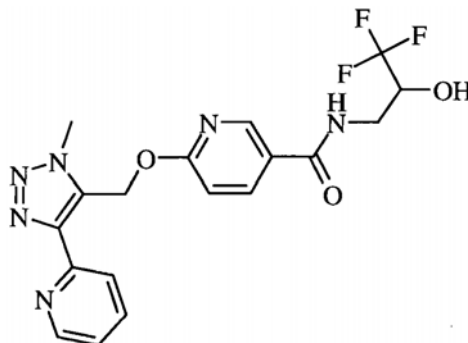
10

**Ejemplo 32****N,N'-Dimetilhidrazida de ácido 6-(3-metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotínico**

15

Tal como se ha indicado en el Ejemplo 26b, el ácido 6-(3-metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (75 mg, 0,24 mmoles) se convirtió, utilizando N,N-dimetilhidrazina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (65 mg, 76%), que se obtuvo en forma de un sólido blanquecino. EM: m/e = 396,3 [M+H]<sup>+</sup>.

20

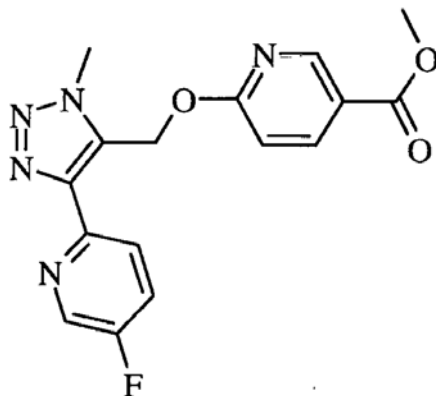
**Ejemplo 33****6-(3-Metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-nicotinamida**

25

Tal como se ha indicado en el Ejemplo 26b, el ácido 6-(3-metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (75 mg, 0,24 mmoles) se convirtió, utilizando 3-amino-1,1,1-trifluoro-2-propanol en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (63 mg, 62%), que se obtuvo en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 423,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 34****Metil-éster de ácido 6-[5-(5-fluoropiridín-2-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-nicotínico**

5

**a) 2-Etínil-5-fluoro-piridina**

10 A una mezcla de 5-fluoro-2-formilpiridina (1,10 g, 9,0 mmoles) en MeOH (38 ml) se añadió carbonato potásico (2,44 g, 0,018 moles) seguido de una solución de dimetil-éster de ácido (1-diazo-2-oxopropil)-fosfónico (2,03 g, 11 mmoles) en MeOH (12 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. y después se extrajo con éter dietílico. A continuación, se lavaron las capas orgánicas con solución de hidrogenocarbonato sódico (1 M) y solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron, proporcionando el compuesto del título (1,01 g, 78%) en forma de un líquido marrón pálido. EM: m/e = 121,0 [M]<sup>+</sup>.

15

**b) Etil-éster de ácido (5-fluoro-piridín-2-il)-propinoico**

20 Tal como se ha indicado para el Ejemplo 25b, se convirtió 2-etínil-5-fluoropiridina (990 mg, 8,0 mmoles) en lugar de 2-etínil-piridina, en el compuesto del título (1,18 g, 75%), que se obtuvo en forma de un sólido amarillo pálido. EM: m/e = 194,1 [M+H]<sup>+</sup>.

20

**c) Etil-éster de ácido 5-(5-fluoro-piridín-2-il)-3-trimetilsilanilmetil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico**

25 Tal como se ha indicado para el Ejemplo 25c, se convirtió etil-éster de ácido (5-fluoro-piridín-2-il)-propinoico (1,69 g, 9,0 mmoles) en lugar de etil-éster de piridín-2-il-propinoico, en el compuesto del título (776 mg, 28%), que se obtuvo en forma de un sólido amarillo pálido. EM: m/e = 323,1 [M+H]<sup>+</sup>.

25

**d) [5-(5-Fluoropiridín-2-il)-3-trimetilsilanilmetil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol**

30 A una solución de etil-éster de ácido 5-(5-fluoropiridín-2-il)-3-trimetilsilanilmetil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (530 mg, 1,64 mmoles) en tolueno (15 ml) a -7°C se añadió dihidro-bis(2-metoxietoxi)aluminato sódico (705 ml, 2,47 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación, la mezcla se enfrió con hielo y NaOH (1 N, 3,3 ml) y se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos agrupados se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron, proporcionando el compuesto del título (440 mg, 84%) en forma de un aceite marrón pálido. EM: m/e = 281,1 [M+H]<sup>+</sup>.

35

**e) [5-(5-Fluoropiridín-2-il)-3-trimetilsilanilmetil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol**

40 Tal como se ha indicado para el Ejemplo 25e, se convirtió [5-(5-fluoro-piridín-2-il)-3-trimetilsilanilmetil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol (421 mg, 1,5 mmoles) en lugar de (5-piridín-2-il-3-trimetilsilanilmetil-3H-[1,2,3]triazol-4-il)-metanol en el compuesto del título (257 mg, 82%), que se obtuvo en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 209,1 [M+H]<sup>+</sup>.

40

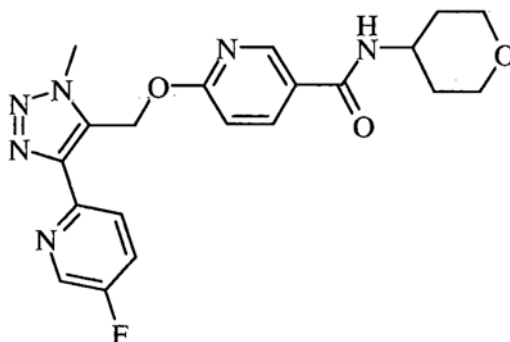
**f) Metil-éster de ácido 6-[5-(5-fluoropiridín-2-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-nicotínico**

45 Tal como se ha indicado para el Ejemplo 25f, se convirtió [5-(5-fluoro-piridín-2-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol (285 mg, 1,4 mmoles) en lugar de (3-metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-il)-metanol en el compuesto del título (420 mg, 76%), que se obtuvo en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 344,0 [M+H]<sup>+</sup>.

45

**Ejemplo 35**

50

**b-[5-(5-Fluoro-piridín-2-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-(tetrahidro-pirán-4-il)-nicotinamida**

5

**a) Ácido 6-[5-(5-fluoro-piridín-2-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-nicotínico**

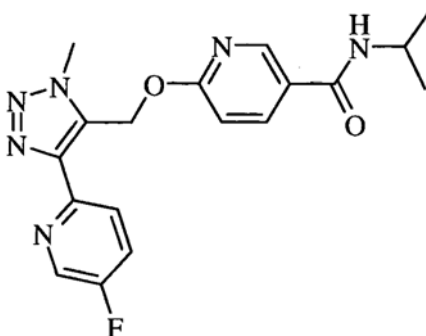
10 Tal como se ha indicado para el Ejemplo 26a, se convirtió 6-[5-(5-fluoro-piridín-2-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (396 mg, 0,8 mmoles) en lugar de 6-(3-metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotínico, en el compuesto del título (270 mg, 81%), que se obtuvo en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 328,3 [M-H]<sup>-</sup>.

**b) 6-[5-(5-Fluoro-piridín-2-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-(tetrahidropirán-4-il)-nicotinamida**

15 Tal como se ha indicado para el Ejemplo 26b, se convirtió 6-[5-(5-fluoro-piridín-2-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (82 mg, 0,25 mmoles) en lugar de ácido 6-(3-metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotínico, en el compuesto del título (80 mg, 78%), que se obtuvo en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 413,4 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 36**

20

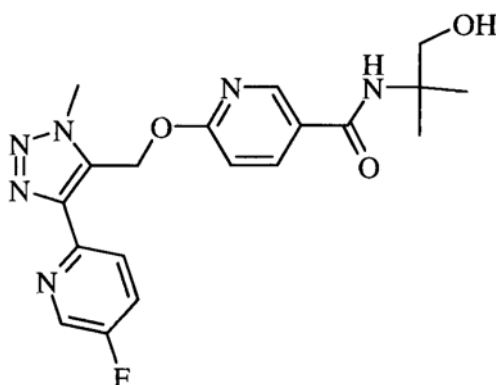
**6-[5-(5-Fluoro-piridín-2-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida**

25 Tal como se ha indicado en el Ejemplo 35b, el ácido 6-[5-(5-fluoro-piridín-2-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (82 mg, 0,25 mmoles) se convirtió, utilizando isopropilamina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (38 mg, 41%), que se obtuvo en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 371,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 37**

30

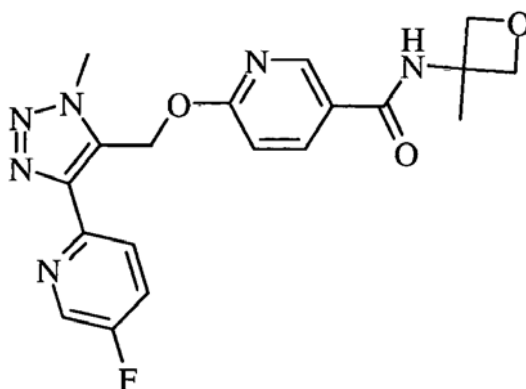
**6-[5-(5-Fluoro-piridín)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-nicotinamida**



5 Tal como se ha indicado en el Ejemplo 35b, el ácido 6-[5-(5-fluoro-piridín-2-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (80 mg, 0,24 mmoles) se convirtió, utilizando 2-amino-2-metil-1-propanol en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (94 mg, 97%), que se obtuvo en forma de un sólido blanco. EM:  $m/e = 401,3 [M+H]^+$ .

#### Ejemplo 38

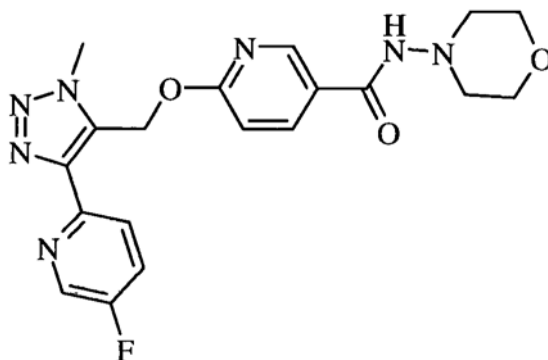
10 **6-[5-(5-Fluoro-piridín-2-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-(3-metil-oxetán-3-il)-nicotinamida**



15 Tal como se ha indicado en el Ejemplo 35b, el ácido 6-[5-(5-fluoro-piridín-2-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (80 mg, 0,24 mmoles) se convirtió, utilizando 3-metil-3-oxetanamina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (88 mg, 91%), que se obtuvo en forma de un sólido blanco. EM:  $m/e = 399,2 [M+H]^+$ .

#### Ejemplo 39

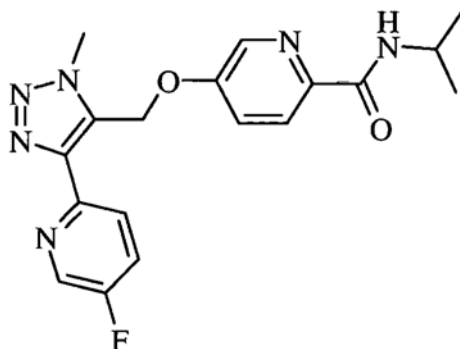
20 **6-[5-(5-Fluoro-piridín-2-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-morfolín-4-il-nicotinamida**



Tal como se ha indicado en el Ejemplo 35b, el ácido 6-[5-(5-fluoro-piridín-2-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (80 mg, 0,24 mmoles) se convirtió, utilizando 4-aminomorfolina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (87 mg, 87%), que se obtuvo en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 414,4 [M+H]<sup>+</sup>.

## 5 Ejemplo 40

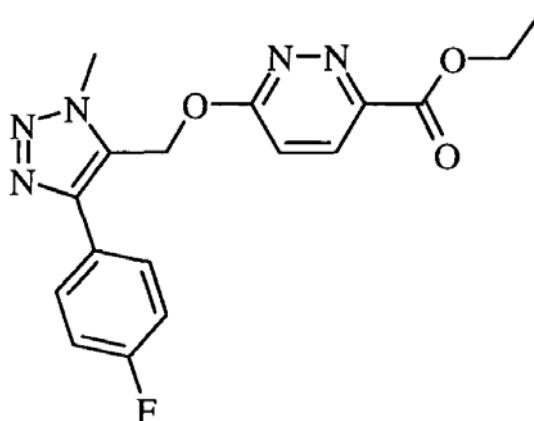
### Isopropilamida de ácido 5-[5-(5-fluoro-piridín-2-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridín-2-carboxílico



- 10 a) Etil-éster de ácido 5-[5-(5-fluoro-piridín-2-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridín-2-carboxílico
- 15 A una solución de [5-(5-fluoro-piridín-2-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol (416 mg, 2,0 mmoles), etil-éster de ácido 5-hidroxipiridín-2-carboxílico (362 mg, 2,60 mmoles) y trifetilfosfina (682 mg, 2,6 mmoles) en THF (10 ml) se añadió azodicarboxilato de dietilo (al 40% en tolueno, 1,19 ml, 2,6 mmoles) gota a gota a 0°C. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se evaporó. La purificación mediante cromatografía (sílice, 50% a 100% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el compuesto del título (386 mg, 77%) en forma de un sólido blanco tras la recristalización a partir de acetato de etilo. EM: m/e = 358,3 [M+H]<sup>+</sup>.
- 20 b) Ácido 5-[5-(5-fluoro-piridín-2-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridín-2-carboxílico
- 25 Una solución de monohidrato de hidróxido de litio (59 mg, 1,41 mmoles) en agua (1,8 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de etil-éster de ácido 5-[5-(5-fluoro-piridín-2-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridín-2-carboxílico (252 mg, 0,71 mmoles) en THF (1,8 ml) y MeOH (0,4 ml). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Seguidamente la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se disolvió en agua, se acidificó con HCl (1 N), y el precipitado resultante se separó mediante filtración, proporcionando el producto del título (180 mg, 78%) en forma de un sólido blanco tras la trituración con acetato de etilo. EM: m/e = 330,1 [M+H]<sup>+</sup>.
- 30 c) Isopropilamida de ácido 5-[5-(5-fluoro-piridín-2-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridín-2-carboxílico
- 35 A una solución de ácido 5-[5-(5-fluoro-piridín-2-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridín-2-carboxílico (82 mg, 0,25 mmoles) y TBTU (88 mg, 0,27 mmoles) en DMF (1,2 ml) se añadió DIPEA (213 ml, 1,25 mmoles). A continuación, se añadió isopropilamina (23 ml, 0,27 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo Ar durante 1 h. Seguidamente, la mezcla se evaporó y la purificación mediante cromatografía (sílice, 50% a 100% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el compuesto del título (57 mg, 62%) en forma de un sólido blanco tras la recristalización a partir de acetato de etilo/heptano. EM: m/e = 371,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 41

### 40 Etil-éster de ácido 6-[5-(4-fluorofenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazín-3-carboxílico



a) 3-Cloro-6-[5-(4-fluorofenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazina

5 A una suspensión de hidruro sódico (55%, 93 mg, 2,11 mmoles) en THF (3 ml) se añadió una solución de (3-metil-5-fenil-3H-[1,2,3]triazol-4-il)-metanol (400 mg, 2,11 mmoles) en THF (5 ml) bajo enfriamiento con hielo. Tras completar la adición, se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Nuevamente bajo enfriamiento con hielo se añadió una solución de 3,6-dicloropiridazina (357 mg, 2,11 mmoles) en THF (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación, la mezcla se vertió en hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos agrupados se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía (sílice, 0 a 50% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el compuesto del título (580 mg, 90%) en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 302,2 [M+H]<sup>+</sup>.

15 b) Etil-éster de ácido 6-[5-(4-fluorofenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazín-3-carboxílico

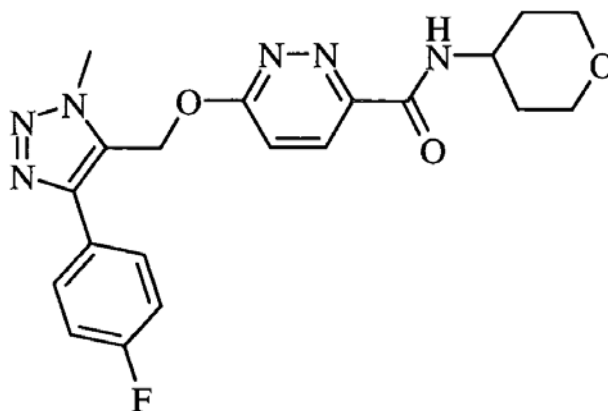
20 A una suspensión de 3-cloro-6-[5-(4-fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazina (558 mg, 1,75 mmoles) en etanol (8 ml) se añadió carbonato sódico (185 mg, 1,745 mmoles) seguido de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (97 mg, 0,18 mmoles) y acetato de paladio (II) (40 mg, 0,18 mmoles). El matraz de reacción se llenó con Ar tres veces tras una corta evacuación. En la cuarta ocasión se enjuagó el matraz con gas CO (balón). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de CO a 50°C durante la noche, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró sobre Dicalite y se lavó bien con DCM. A continuación se evaporó el filtrado. La purificación mediante cromatografía (sílice, 0 a 50% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el compuesto del título (500 mg, 80%) en forma de un sólido blanquecino. EM: m/e = 358,2 [M+H]<sup>+</sup>.

25

**Ejemplo 42**

**(Tetrahidro-pirán-4-il)-amida de ácido 6-[5-(4-fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazín-3-carboxílico**

30



a) Ácido 6-[5-(4-fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazín-3-carboxílico

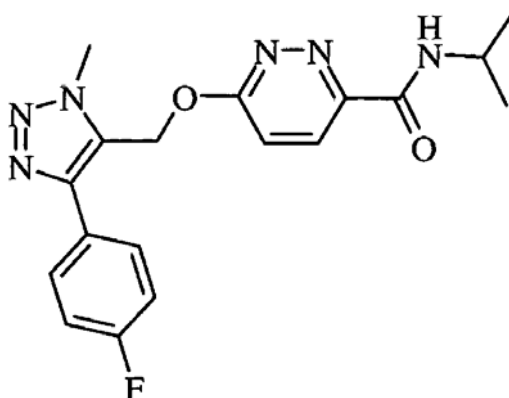
Una solución de monohidrato de hidróxido de litio (111 mg, 3,09 mmoles) en agua (5 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de etil-éster de ácido 6-[5-(4-fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazín-3-carboxílico (471 mg, 1,32 mmoles) en THF (5 ml). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Seguidamente la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se disolvió en agua, se acidificó con HCl (1 N), y el precipitado resultante se separó mediante filtración, proporcionando el producto del título (430 mg, 99%) en forma de un sólido blanco tras la trituración con acetato de etilo. EM: m/e = 328,3 [M-H]<sup>-</sup>.

b) (Tetrahidro-pan-4-il)-amida de ácido 6-[5-(4-fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazín-3-carboxílico

A una solución de ácido 6-[5-(4-fluorofenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazín-3-carboxílico (67 mg, 0,20 mmoles) y TBTU (72 mg, 0,22 mmoles) en DMF (2 ml) se añadió DIPEA (175 ml, 1,0 mmol). A continuación, se añadió 4-aminotetrahidropirano (23 mg, 0,22 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo Ar durante 16 h. Seguidamente, la mezcla se evaporó y la purificación mediante cromatografía (sílice, 50% a 100% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el compuesto del título (62 mg, 73%) en forma de un sólido blanquecino. EM: m/e = 413,3 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 43

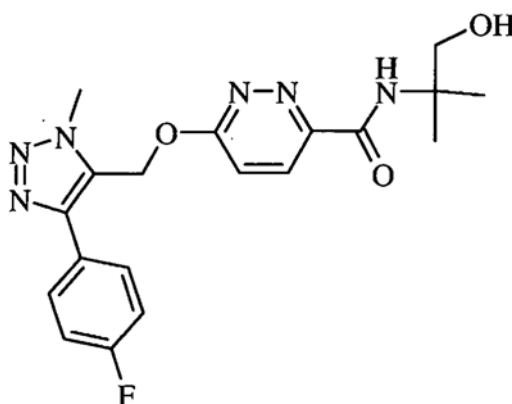
**Isopropilamida de ácido 6-[5-(4-fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazín-3-carboxílico**



Tal como se ha indicado en el Ejemplo 42b, el ácido 6-[5-(4-fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazín-3-carboxílico (67 mg, 0,20 mmoles) se convirtió, utilizando isopropilamina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (44 mg, 58%), que se obtuvo en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 371,1 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 44

**(2-Hidroxi-1,1-dimetiletil)-amida de ácido 6-[5-(4-fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazín-3-carboxílico**



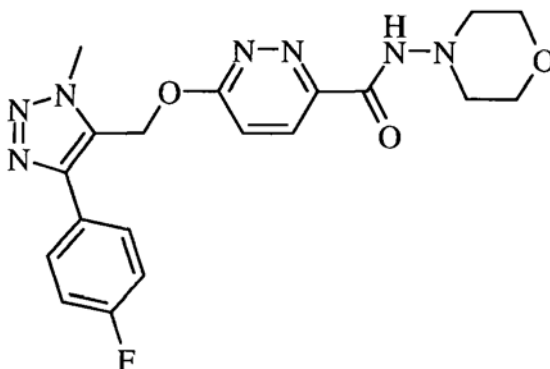
Tal como se ha indicado en el Ejemplo 42b, el ácido 6-[5-(4-fluorofenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazín-3-carboxílico (67 mg, 0,20 mmoles) se convirtió, utilizando 2-amino-2-metil-1-propanol en lugar de 4-



aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (37 mg, 40%), que se obtuvo en forma de un sólido blanco. EM:  $m/e = 401,3 [M+H]^+$ .

#### Ejemplo 45

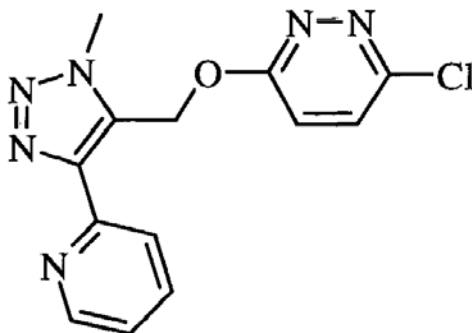
5 **(Morfolín-4-il)-amida de ácido 6-[5-(4-fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazín-3-carboxílico**



10 Tal como se ha indicado en el Ejemplo 42b, el ácido 6-[5-(4-fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazín-3-carboxílico (67 mg, 0,20 mmoles) se convirtió, utilizando 4-aminomorfolina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (25 mg, 29%), que se obtuvo en forma de un sólido blanco. EM:  $m/e = 414,3 [M+H]^+$ .

#### Ejemplo 46

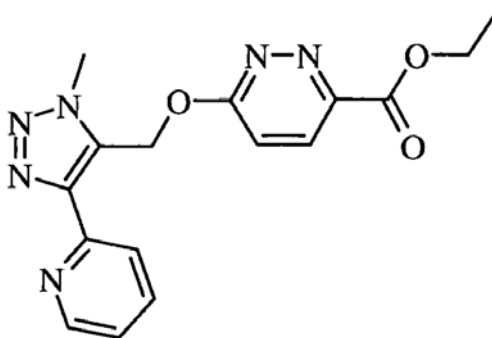
15 **3-Cloro-6-(3-metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-piridazina**



20 A una suspensión de hidruro sódico (55%, 92 mg, 2,10 mmoles) en THF (3 ml) se añadió una solución de (3-metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-il)-metanol (400 mg, 2,103 mmoles) en THF (5 ml) bajo enfriamiento con hielo. A continuación, se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Nuevamente bajo enfriamiento con hielo se añadió una solución de 3,6-dicloropiridazina (315 mg, 2,10 mmoles) en THF (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación, la mezcla se  
25 vertió en hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos agrupados se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía (sílice, 0 a 50% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el compuesto del título (630 mg, 99%) en forma de un sólido blanco. EM:  $m/e = 303,0 [M+H]^+$ .

#### Ejemplo 47

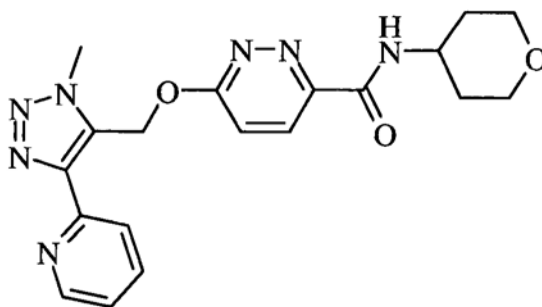
30 **Etil-éster de ácido 6-(3-metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-piridazín-3-carboxílico**



5 A una suspensión de 3-cloro-6-(3-metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-piridazina (620 mg, 2,05 mmoles) en etanol (10 ml) se añadió carbonato sódico (220 mg, 2,05 mmoles) seguido de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (115 mg, 0,21 mmoles) y acetato de paladio (II) (46 mg, 0,21 mmoles). El matraz de reacción se llenó con Ar tres veces tras una corta evacuación. En la cuarta ocasión se enjuagó el matraz con gas CO (balón). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de CO a 50°C durante la noche, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró sobre Dicalite y se lavó bien con DCM. A continuación se evaporó el filtrado. La purificación mediante cromatografía (sílice, 0 a 50% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el compuesto del título (582 mg, 84%) en forma de un sólido blanquecino. EM: m/e = 341,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 48

15 **(Tetrahidro-pirán-4-il)-amida de ácido 6-(3-metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-piridazín-3-carboxílico**



20 a) Ácido 6-(3-metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-piridazín-3-carboxílico

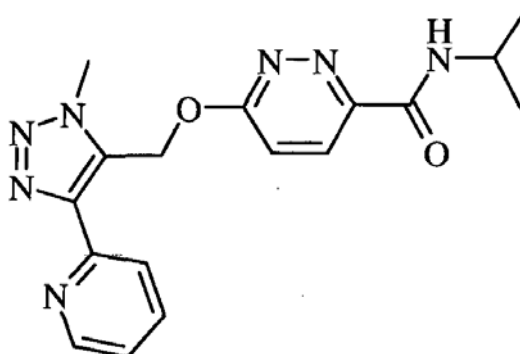
Una solución de monohidrato de hidróxido de litio (130 mg, 3,06 mmoles) en agua (5 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de etil-éster de ácido 6-(3-metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-piridazín-3-carboxílico (521 mg, 1,53 mmoles) en THF (5 ml) y MeOH (0,5 ml). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Seguidamente la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se disolvió en agua, se acidificó con HCl (1 N), y el precipitado resultante se separó mediante filtración, proporcionando el producto del título (320 mg, 67%) en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 311,2 [M-H]<sup>-</sup>.

b) (Tetrahidro-pirán-4-il)-amida de ácido 6-(3-metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-piridazín-3-carboxílico

30 A una solución de ácido 6-(3-metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-piridazín-3-carboxílico (98 mg, 0,31 mmoles) y TBTU (111 mg, 0,35 mmoles) en DMF (2 ml) se añadió DIPEA (270 ml, 1,57 mmoles). A continuación, se añadió 4-aminotetrahidropirano (35 mg, 0,35 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo Ar durante 16 h. Seguidamente, la mezcla se evaporó y la purificación mediante cromatografía (sílice, 50% a 100% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el compuesto del título (101 mg, 81%) en forma de un sólido blanquecino. EM: m/e = 396,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 49

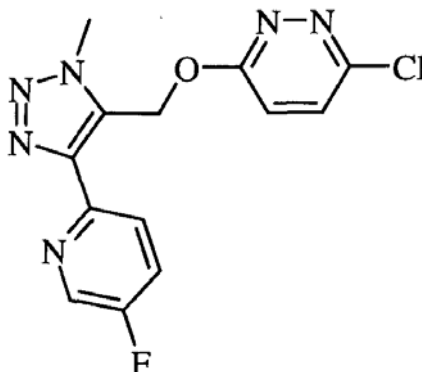
40 **Isopropilamida de ácido 6-(3-metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-piridazín-3-carboxílico**



5 Tal como se ha indicado en el Ejemplo 48b, el ácido 6-(3-metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-piridazín-3-carboxílico (98 mg, 0,31 mmoles) se convirtió, utilizando isopropilamina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (101 mg, 91%), que se obtuvo en forma de un sólido blanquecino. EM: m/e = 354,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 50

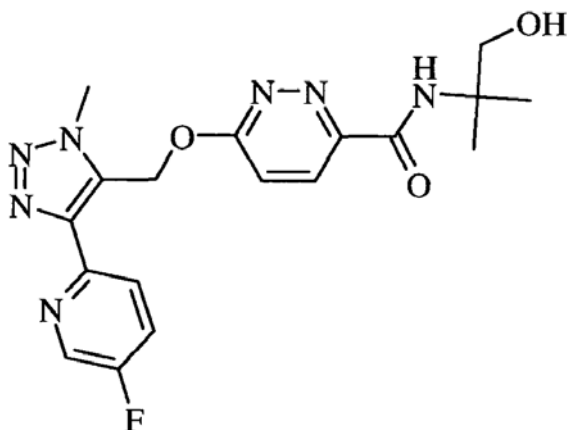
10 **3-Cloro-6-[5-(5-fluoro-piridín-2-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazina**



15 Tal como se ha indicado para el Ejemplo 46, se convirtió [5-(5-fluoro-piridín-2-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol (400 mg, 1,92 mmoles) en lugar de (3-metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-il)-metanol en el compuesto del título (563 mg, 91%), que se obtuvo en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 321,1 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 51

20 **(2-Hidroxi-1,1-dimetiletil)-amida de ácido 6-[5-(5-fluoro-piridín-2-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazín-3-carboxílico**



a) Etil-éster de ácido 6-[5-(5-fluoro-piridín-2-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazín-3-carboxílico

Tal como se ha indicado para el Ejemplo 47, se convirtió 3-cloro-6-[5-(5-fluoro-piridín-2-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazina (532 mg, 1,66 mmoles) en lugar de ácido 3-cloro-6-(3-metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-piridazina, en el compuesto del título (531 mg, 89%), que se obtuvo en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 359,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**b) Ácido 6-[5-(5-fluoro-piridín-2-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazín-3-carboxílico**

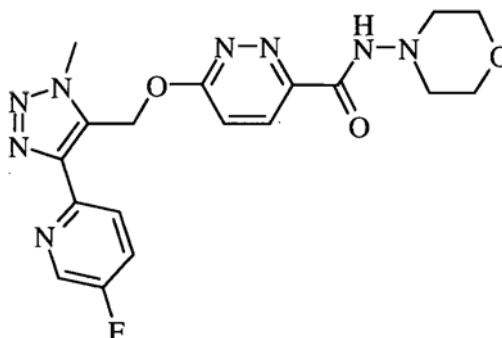
Tal como se ha indicado para el Ejemplo 48a, se convirtió etil-éster de ácido 6-[5-(5-fluoro-piridín-2-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazín-3-carboxílico (500 mg, 1,40 mmoles) en lugar de etil-éster de ácido 6-(3-metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-piridazín-3-carboxílico, en el compuesto del título (424 mg, 92%), que se obtuvo en forma de un sólido blanquecino. EM: m/e = 329,1 [M-H]<sup>-</sup>.

**c) (2-Hidroxi-1,1-dimetiletil)-amida de ácido 6-[5-(5-fluoro-piridín-2-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazín-3-carboxílico**

A una solución de ácido 6-[5-(5-fluoro-piridín-2-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazín-3-carboxílico (50 mg, 0,15 mmoles) y TBTU (54 mg, 0,17 mmoles) en DMF (2 ml) se añadió DIPEA (130 ml, 0,76 mmoles). A continuación, se añadió 2-amino-2-metil-1-propanol (16 ml, 0,167 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo Ar durante 1 h. Seguidamente, la mezcla se evaporó y la purificación mediante cromatografía (sílice, 50% a 100% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el compuesto del título (56 mg, 92%) en forma de una espuma blanca. EM: m/e = 402,4 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 52**

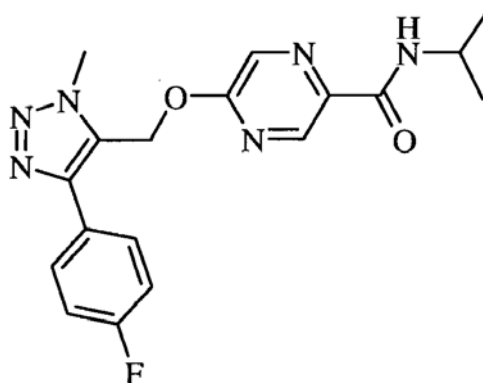
**Morfolín-4-ilamida de ácido 6-[5-(5-fluoro-piridín-2-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazín-3-carboxílico**



Tal como se ha indicado en el Ejemplo 51c, el ácido 6-[5-(5-fluoro-piridín-2-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazín-3-carboxílico (50 mg, 0,15 mmoles) se convirtió, utilizando N-aminomorfolina en lugar de 2-amino-2-metil-1-propanol, en el compuesto del título (35 mg, 56%), que se obtuvo en forma de un sólido amarillo pálido. EM: m/e = 415,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 53**

**Isopropilamida de ácido 5-[5-(4-fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-pirazín-2-carboxílico**



a) Metil-éster de ácido 5-[5-(4-fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-pirazín-2-carboxílico

5 A una suspensión de NaH (al 55% en aceite, 131 mg, 3,0 mmoles) en THF (3,9 ml) se añadió una solución de [5-(4-fluorofenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol (622 mg, 3,0 mmoles) en THF (7,9 ml) se añadió gota a gota a 0°C y la mezcla de reacción seguidamente se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se añadió gota a gota a 0°C una solución de 5-cloropirazín-2-carboxilato de metilo (569 mg, 3,3 mmoles) en THF (7,9 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Seguidamente la mezcla se vertió en hielo-agua, se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos agrupados se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía (sílice, 0% a 50% de acetato de etilo en heptano, seguido de 0% a 5% de metanol en diclorometano) proporcionó el compuesto del título (474 mg, 46%) en forma de una goma blanquecina. EM: m/e = 344,1 [M+H]<sup>+</sup>.

15 b) Ácido 5-[5-(4-fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-pirazín-2-carboxílico

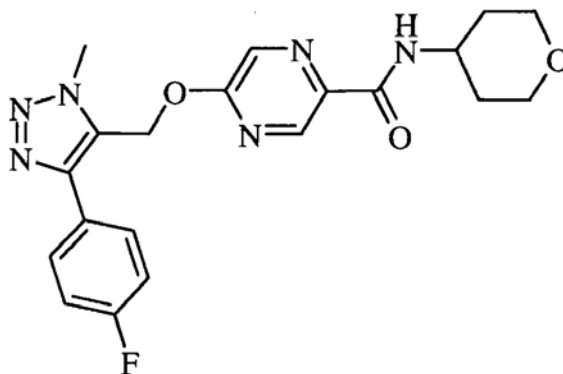
Una solución de monohidrato de hidróxido de litio (107 mg, 2,55 mmoles) en agua (3,2 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de metil-éster de ácido 5-[5-(4-fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-pirazín-2-carboxílico (438 mg, 1,27 mmoles) en THF (1,8 ml). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y seguidamente se evaporó y el residuo se disolvió en agua, se acidificó con HCl (1 N), y el precipitado resultante se separó mediante filtración, proporcionando el producto del título (403 mg, 96%) en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 328,1 [M-H]<sup>-</sup>.

25 c) Isopropilamida de ácido 5-[5-(4-fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-pirazín-2-carboxílico

25 A una solución de ácido 5-[5-(4-fluorofenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-pirazín-2-carboxílico (96 mg, 0,29 mmoles) y TBTU (103 mg, 0,32 mmoles) en DMF (1,5 ml) se añadió DIPEA (250 ml, 1,46 mmoles). A continuación, se añadió isopropilamina (27 ml, 0,32 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo Ar durante 1 h. Seguidamente, la mezcla se evaporó y la purificación mediante cromatografía (sílice, 50% a 100% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el compuesto del título (53 mg, 49%) en forma de un sólido blanco tras la recristalización a partir de acetato de etilo/heptano. EM: m/e = 371,3 [M+H]<sup>+</sup>.

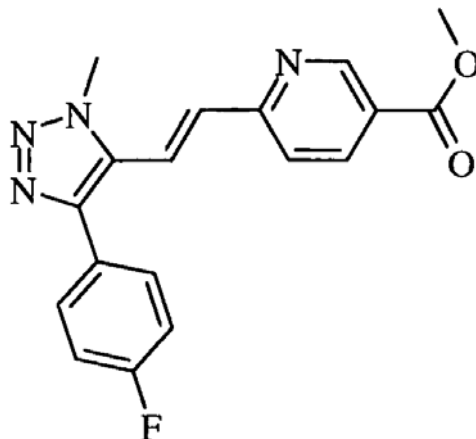
**Ejemplo 54**

35 **(Tetrahidro-pirán-4-il)-amida de ácido 5-[5-(4-fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-pirazín-2-carboxílico**



Tal como se ha indicado en el Ejemplo 53c, el ácido 5-[5-(4-fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-pirazín-2-carboxílico (96 mg, 0,29 mmoles) se convirtió, utilizando 4-aminotetrahidropirano en lugar de isopropilamina, en el compuesto del título (74 mg, 62%), que se obtuvo en forma de un sólido blanquecino. EM: m/e = 413,4 [M+H]<sup>+</sup>.

5

**Ejemplo 55****Metil-éster de ácido 6-[(E)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-vinil]-nicotínico**

10

**a) 4-(4-Fluoro-fenil)-1-trimetilsilanilmetil-1H-[1,2,3]triazol**

A una suspensión de yoduro de cobre (I) (1,14 g, 20% molar) en DMF (300 ml) se añadió DIPEA (5,14 ml, 6,0 mmoles) y 4-fluorofenilacetileno (3,60 g, 30 mmoles) a temperatura ambiente y después se añadió trimetil(triazometil)silano (3,88 g, 30,0 mmoles). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se vertió en agua:solución hipersalina (1:1) y después se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos agrupados seguidamente se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía (sílice, 0 a 100% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el compuesto del título (5,96 g, 80%) en forma de un sólido blanquecino. EM: m/e = 250,1 [M+H]<sup>+</sup>.

15

20

**b) 4-(4-Fluoro-fenil)-1-metil-1H-[1,2,3]triazol**

A una solución de 4-(4-fluoro-fenil)-1-trimetilsilanilmetil-1H-[1,2,3]triazol (5,80 g, 23 mmoles) en THF (85 ml) se añadió agua (840 ml, 47 mmoles) y después se añadió gota a gota a 0°C fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, 27,9 ml, 28 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla resultante se vertió en agua y después se evaporó el THF. La capa acuosa del filtrado seguidamente se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos agrupados se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía (sílice, 50% a 100% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el compuesto del título (4,0 g, 98%) en forma de un sólido blanquecino. EM: m/e = 178,1 [M+H]<sup>+</sup>.

25

30

**c) 5-(4-Fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-carbaldehído**

A una solución de 4-(4-fluoro-fenil)-1-metil-1H-[1,2,3]triazol (709 mg, 4,0 mmoles) en THF (20 ml) se añadió n-BuLi (1,6 M en hexano, 3,0 ml, 4,8 mmoles) gota a gota a -75°C bajo argón. La solución resultante se agitó a -75°C durante 1 h; después se añadió DMF (401 ml, 5,2 mmoles) gota a gota a -75°C y la mezcla de reacción se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, la mezcla se vertió en solución saturada de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos agrupados se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía (sílice, 0 a 100% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el compuesto del título (773 mg, +94%) en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 206,2 [M]<sup>+</sup>.

35

40

**d) Metil-éster de ácido 6-[(E)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-vinil]-nicotínico**

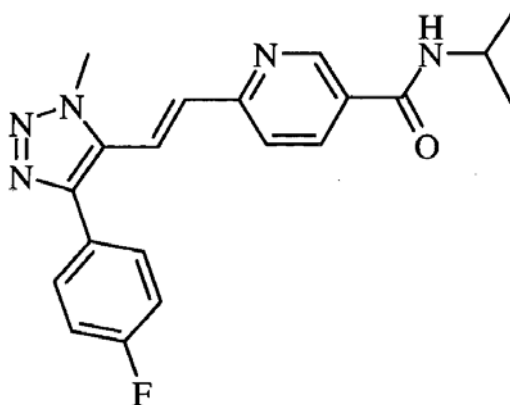
A una solución de 5-(4-fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-carbaldehído (308 mg, 1,5 mmoles) en anhídrido acético (0,8 ml) y AcOH (141 ml) se añadió metil-6-metilnicotinato (227 mg, 1,5 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 144 h. A continuación, la mezcla se vertió en agua, se añadió hidróxido sódico (2 N) y se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos agrupados se lavaron con solución hipersalina, se secaron

45

sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía (sílice, 0% a 10% de metanol en diclorometano) proporcionó el compuesto del título (154 mg, 30%) en forma de un sólido marrón pálido. EM: m/e = 339,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## 5 Ejemplo 56

### 6- $\{(E)-2-[5-(4\text{-Fluorofenil})-3\text{-metil-}3H-[1,2,3]\text{triazol-}4\text{-il}]\text{-vinil}\}$ -N-isopropil-nicotinamida

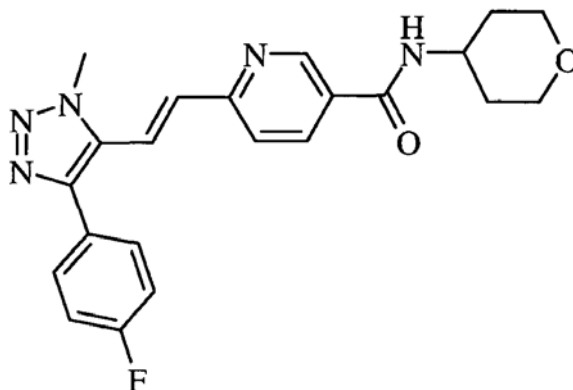


10 a) Ácido 6- $\{(E)-2-[5-(4\text{-fluorofenil})-3\text{-metil-}3H-[1,2,3]\text{triazol-}4\text{-il}]\text{-vinil}\}$ -nicotínico  
Una solución de monohidrato de hidróxido de litio (34 mg, 0,8 mmoles) en agua (1,0 ml) se añadió gota a gota a una  
suspensión de metil-éster de ácido 6- $\{(E)-2-[5-(4\text{-fluorofenil})-3\text{-metil-}3H-[1,2,3]\text{triazol-}4\text{-il}]\text{-vinil}\}$ -nicotínico (136 mg,  
15 0,4 mmoles) en THF (1,0 ml) y metanol (0,2 ml). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura  
ambiente durante 1 h y seguidamente se evaporó y el residuo se disolvió en agua, se acidificó con HCl (1 N), y el  
precipitado resultante se separó mediante filtración, proporcionando el producto del título (114 mg, 87%) en forma de  
un sólido blanco. EM: m/e = 323,2 [M-H]<sup>-</sup>.

20 b) 6- $\{(E)-2-[5-(4\text{-Fluorofenil})-3\text{-metil-}3H-[1,2,3]\text{triazol-}4\text{-il}]\text{-vinil}\}$ -N-isopropil-nicotinamida  
A una solución de ácido 6- $\{(E)-2-[5-(4\text{-fluorofenil})-3\text{-metil-}3H-[1,2,3]\text{triazol-}4\text{-il}]\text{-vinil}\}$ -nicotínico (49 mg, 0,15 mmoles)  
y TBTU (53 mg, 0,17 mmoles) en DMF (0,8 ml) se añadió DIPEA (129 ml, 0,76 mmoles). A continuación, se añadió  
isopropilamina (14 ml, 0,17 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo Ar durante 1 h.  
25 Seguidamente, la mezcla se evaporó y la purificación mediante cromatografía (sílice, 0% a 10% de metanol en  
diclorometano) proporcionó el compuesto del título (45 mg, 82%) en forma de un sólido amarillo pálido tras la  
recristalización a partir de metanol/agua. EM: m/e = 366,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 57

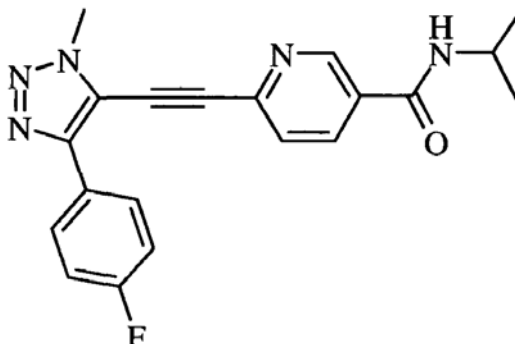
### 30 6- $\{(E)-2-[5-(4\text{-Fluorofenil})-3\text{-metil-}3H-[1,2,3]\text{triazol-}4\text{-il}]\text{-vinil}\}$ -N-(tetrahidro-pirán-4-il)-nicotinamida



35 Tal como se ha indicado en el Ejemplo 56b, el ácido 6- $\{(E)-2-[5-(4\text{-fluorofenil})-3\text{-metil-}3H-[1,2,3]\text{triazol-}4\text{-il}]\text{-vinil}\}$ -  
nicotínico (49 mg, 0,15 mmoles) se convirtió, utilizando 4-aminotetrahidropirano en lugar de isopropilamina, en el  
compuesto del título (45 mg, 82%), que se obtuvo en forma de un sólido amarillo pálido. EM: m/e = 366,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 58****6-[5-(4-Fluorofenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-iletinil]-N-isopropil-nicotinamida**

5

**a) 5-Etinil-4-(4-fluoro-fenil)-1-metil-1H-[1,2,3]triazol**

10 A una mezcla de 5-(4-fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-carbaldehído (616 mg, 3,0 mmoles) en MeOH (13 ml) se  
añadió carbonato potásico (829 mg, 6,0 mmoles) seguido de una solución de dimetil-éster de ácido (1-diazo-2-oxo-  
propil)-fosfónico (634 mg, 3,3 mmoles) en MeOH (4 ml) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó  
15 durante 1 h. A continuación, la mezcla se vertió en solución de carbonato sódico (1 M) y se extrajo con acetato de  
etilo y los extractos orgánicos agrupados se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico, se  
filtraron y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía (sílice, 0% a 50% de acetato de etilo en heptano)  
proporcionó el compuesto del título (556 mg, 92%) en forma de un sólido rojo pálido. EM: m/e = 202,2 [M]<sup>+</sup>.

**b) Metil-éster de ácido 6-[5-(4-fluorofenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-iletinil]-nicotínico**

20 Una mezcla de 5-etinil-4-(4-fluoro-fenil)-1-metil-1H-[1,2,3]triazol (101 mg, 0,5 mmoles), 6-bromonicotinato de metilo  
(130 mg, 0,6 mmoles), trietilamina (174 ml, 1,25 mmoles) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (11 mg, 0,3% molar) en DMF (1 ml) se  
evaporó y se enjuagó con Ar cinco veces. A continuación, se añadió CuI (2 mg, 0,2% molar) y la mezcla de reacción  
se agitó a 90°C durante 30 min. y se añadió DMF (1 ml). A continuación, la mezcla se vertió en solución de hidróxido  
25 sódico (1 M) y se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos agrupados se lavaron con solución  
hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía  
(sílice, 0% a 50% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el compuesto del título (133 mg, 79%) en forma de un  
sólido amarillo pálido. EM: m/e = 337,1 [M]<sup>+</sup>.

**c) Ácido 6-[5-(4-fluorofenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-iletinil]-nicotínico**

30 Una solución de monohidrato de hidróxido de litio (30 mg, 0,72 mmoles) en agua (0,9 ml) se añadió gota a gota a  
una suspensión de metil-éster de ácido 6-[5-(4-fluorofenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-iletinil]-nicotínico (121 mg, 0,36  
mmoles) en THF (0,9 ml) y metanol (0,2 ml). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente  
durante 18 h y seguidamente se evaporó y el residuo se disolvió en agua, se acidificó con HCl (1 N), y el precipitado  
35 resultante se separó mediante filtración, proporcionando el producto del título (89 mg, 77%) en forma de un sólido  
amarillo pálido tras la trituración con acetato de etilo. EM: m/e = 321,1 [M-H]<sup>-</sup>.

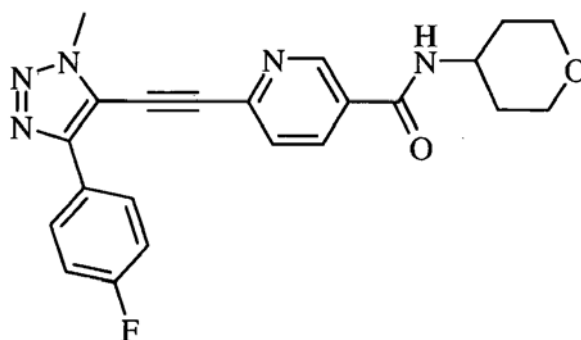
**d) 6-[5-(4-Fluorofenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-iletinil]-N-isopropil-nicotinamida**

40 A una solución de ácido 6-[5-(4-fluorofenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-iletinil]-nicotínico (69 mg, 0,21 mmoles) y TBTU  
(76 mg, 0,24 mmoles) en DMF (1,0 ml) se añadió DIPEA (183 ml, 1,07 mmoles). A continuación, se añadió  
isopropilamina (20 ml, 0,24 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo Ar durante 1 h.  
Seguidamente, la mezcla se evaporó y la purificación mediante cromatografía (sílice, 50% a 100% de acetato de  
45 etilo en heptano) proporcionó el compuesto del título (39 mg, 50%) en forma de un sólido amarillo pálido tras la  
recristalización a partir de acetato de etilo/heptano. EM: m/e = 364,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 59****6-[5-(4-Fluorofenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-iltinil]-N-(tetrahidro-pirán-4-il)-nicotinamida**

50



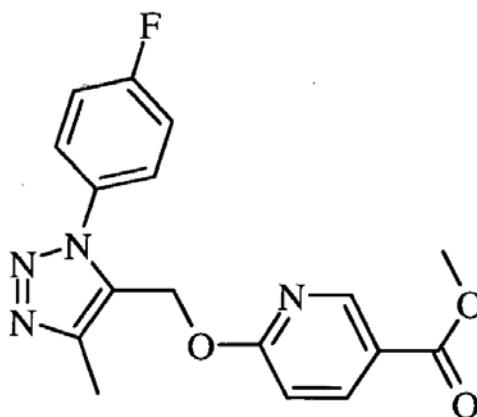


Tal como se ha indicado en el Ejemplo 58d, el ácido 6-[5-(4-fluorofenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-iletinil]-nicotínico (69 mg, 0,21 mmoles) se convirtió, utilizando 4-aminotetrahidropirano en lugar de isopropilamina, en el compuesto del título (69 mg, 74 mg), que se obtuvo en forma de un sólido amarillo pálido. EM: m/e = 406,2 [M+H]<sup>+</sup>.

5

### Ejemplo 60

#### Metil-éster de ácido 6-[3-(4-fluorofenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-nicotínico



10

#### a) 1-Azido-4-fluoro-benceno

Preparado análogamente a J. Org. Chem. 54:5938-5945, 1989. A una solución de ácido sulfúrico (40 ml) y ácido trifluoroacético (200 ml) se añadió 4-fluoroanilina (22,1 ml, 0,23 moles) gota a gota. A continuación, bajo enfriamiento con hielo se añadió una solución de nitrito sódico (20,6 g, 0,3 moles) en agua (200 ml) durante 30 min. a una temperatura de entre 15°C y 18°C. Seguidamente la solución se agitó durante 30 min. manteniéndola en el baño de hielo. Se añadió gota a gota durante 30 min. una solución de azida sódica (25,42 g, 0,39 moles) en agua (150 ml). La mezcla producía espuma y la temperatura se incrementó a 10°C bajo enfriamiento con un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó sin enfriamiento durante 1 h y después se extrajo con éter dietílico. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua dos veces. A continuación, las capas orgánicas agrupadas se diluyeron con solución acuosa saturada de carbonato sódico (500 ml) hasta que la mezcla presentase un pH básico. Se separó la fase orgánica y se lavó con solución hipersalina y se extrajo nuevamente con éter dietílico. Se secaron las capas orgánicas sobre sulfato sódico y se evaporaron a 40°C, mínimo de 50 mbar (ya destilado del producto), proporcionando el producto del título (30,42 g, 96%) en forma de un líquido marrón.

15

20

25

#### b) 1-[3-(4-Fluorofenil)-5-metil-4.5-dihidro-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-piperidina

Preparado análogamente al documento nº EP 0 433 842 A2. Una mezcla de 1-azido-4-fluoro-benceno (2,80 g, 20 moles) y 1-(1-propenil)-piperidina (18%, 14,2 g, 20 mmoles) se agitó bajo enfriamiento con hielo (lentamente exotérmico al inicio) y a temperatura ambiente durante 144 h en ausencia de luz. A continuación se añadió hexano a las soluciones marrones y se formó un sólido que se separó mediante filtración, se lavó con hexano y se secó bajo alto vacío, proporcionando el producto del título (1,1 g) en forma de un sólido rosa pálido. A continuación se evaporó el filtrado y la purificación mediante cromatografía (sílice, 10% a 50% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el compuesto del título (4,34 g) en forma de un sólido amarillo pálido. Rendimiento total (5,44 g, 98%). EM: m/e = 263,1 [M+H]<sup>+</sup>.

30

35

#### c) 1-(4-Fluoro-fenil)-4-metil-1H-[1,2,3]triazol

Preparado análogamente al documento nº EP 0 433 842 A2. Una mezcla de 1-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-piperidina (1,15 g, 0,004 moles) e hidróxido potásico en MeOH (2 N, 29,2 ml, 58 mmoles) se calentó bajo reflujo durante 6 h y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con éter dietílico y los extractos orgánicos agrupados se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron, proporcionando el producto del título (555 mg) en forma de un sólido blanco. Se evaporó el filtrado y la purificación mediante cromatografía (sílice, 10% a 60% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el compuesto del título (41 mg, 79%) en forma de un sólido blanquecino. Rendimiento total (596 mg, 77%). EM: m/e = 178,1 [M+H]<sup>+</sup>.

10 d) 3-(4-Fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-carbaldehído

A una solución de 1-(4-floro-fenil)-4-metil-1H-[1,2,3]triazol (3,67 g, 21 mmoles) en THF (110 ml) se añadió n-BuLi (1,6 M en hexano, 15,53 ml, 25 mmoles) gota a gota a -75°C bajo argón. La solución resultante se agitó a -75°C durante 1 h; después se añadió DMF (2,1 ml, 27 mmoles) gota a gota a -75°C y la mezcla de reacción se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, la mezcla se vertió en solución saturada de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos agrupados se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía (sílice, 0 a 100% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el compuesto del título (3,85 g, 91%) en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 206,2 [M]<sup>+</sup>.

20 e) [3-(4-Fluorofenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol

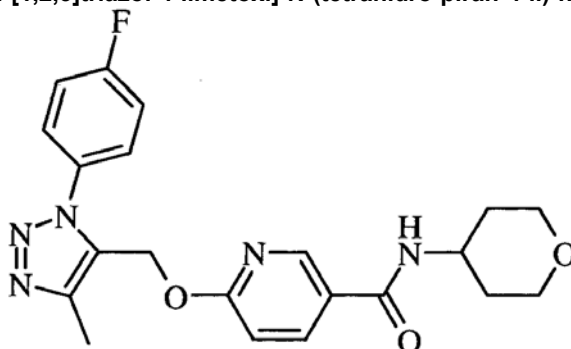
A una solución de 3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-carbaldehído (2,28 g, 11 mmoles) en MeOH (180 ml) se añadió borohidruro sódico (210 mg, 6,0 mmoles) a 0°C y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 min. A continuación, la mezcla se vertió en solución saturada de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos agrupados se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron, proporcionando el compuesto del título (2,05 g, 89%) en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 208,2 [M]<sup>+</sup>.

30 f) Metil-éster de ácido 6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-nicotínico

Una solución de [3-(4-fluorofenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol (425 mg, 2,05 mmoles) en THF (3 ml) se añadió gota a gota a 0°C a una suspensión de NaH (al 55% en aceite, 100 mg, 2,05 mmoles) en THF (6 ml) y la mezcla de reacción seguidamente se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se añadió gota a gota a 0°C una solución de 6-cloronicotinato de metilo (390 mg, 8,0 mmoles) en THF (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Seguidamente la mezcla se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos agrupados se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía (sílice, 10% a 50% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el compuesto del título (621 mg, 88%) en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 343,3 [M+H]<sup>+</sup>.

40 **Ejemplo 61**

**6-[3-(4-Fluorofenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-(tetrahidro-pirán-4-il)-nicotinamida**



45 a) Ácido 6-[3-(4-fluorofenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-nicotínico

Una solución de monohidrato de hidróxido de litio (143 mg, 3,39 mmoles) en agua (5,8 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de metil-éster de ácido 6-[3-(4-fluorofenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (581 mg, 1,7 mmoles) en THF (5,8 ml) y metanol (2 ml). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. y seguidamente se evaporó y el residuo se disolvió en agua, se acidificó con HCl (1 N), y el

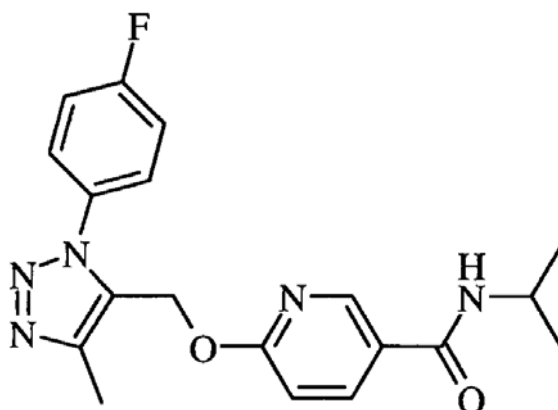
precipitado resultante se separó mediante filtración, proporcionando el producto del título (538 mg, 97%) en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 327,2 [M-H].

b) 6-[3-(4-Fluorofenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-(tetrahydro-pirán-4-il)-nicotinamida

5 A una solución de ácido 6-[3-(4-fluorofenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (83 mg, 0,25 mmoles) y TBTU (90 mg, 0,28 mmoles) en DMF (3,0 ml) se añadió DIPEA (217 ml, 1,26 mmoles). A continuación, se añadió 4-aminotetrahidropirano (28 mg, 0,28 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo Ar durante 30 min. Seguidamente, la mezcla se evaporó y la purificación mediante cromatografía (sílice, 50% a 100% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el compuesto del título (100 mg, 96%) en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 412,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 62**

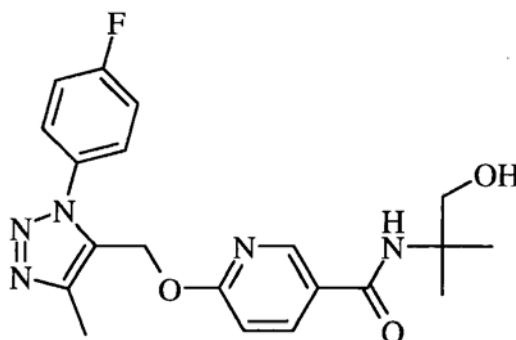
15 **6-[3-(4-Fluorofenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida**



20 Tal como se ha indicado en el Ejemplo 61b, el ácido 6-[3-(4-fluorofenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (83 mg, 0,25 mmoles) se convirtió, utilizando isopropilamina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (85 mg, 91%), que se obtuvo en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 370,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 63**

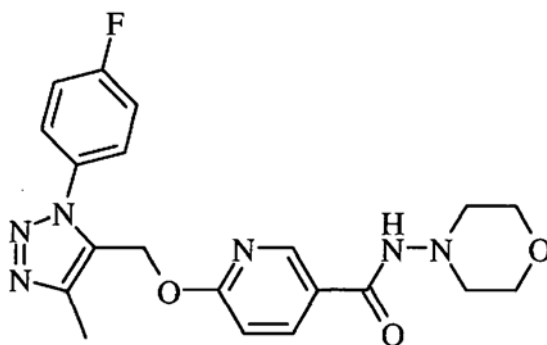
25 **6-[3-(4-Fluorofenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-nicotinamida**



30 Tal como se ha indicado en el Ejemplo 61b, el ácido 6-[3-(4-fluorofenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (83 mg, 0,25 mmoles) se convirtió, utilizando 2-amino-2-metil-1-propanol en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (95 mg, 94%), que se obtuvo en forma de una espuma blanca. EM: m/e = 400,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 64**

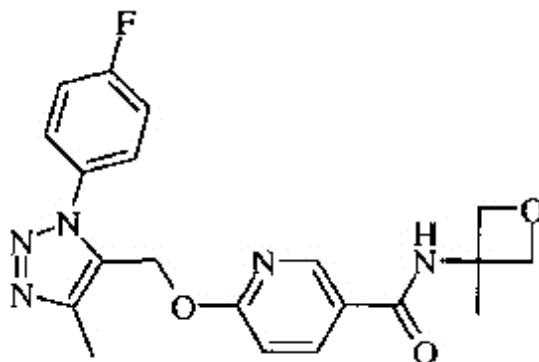
35 **6-[3-(4-Fluorofenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-morfolin-4-il-nicotinamida**



5 Tal como se ha indicado en el Ejemplo 61b, el ácido 6-[3-(4-fluorofenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (83 mg, 0,25 mmoles) se convirtió, utilizando 4-aminomorfolina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (81 mg, 78%), que se obtuvo en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 413,3 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 65

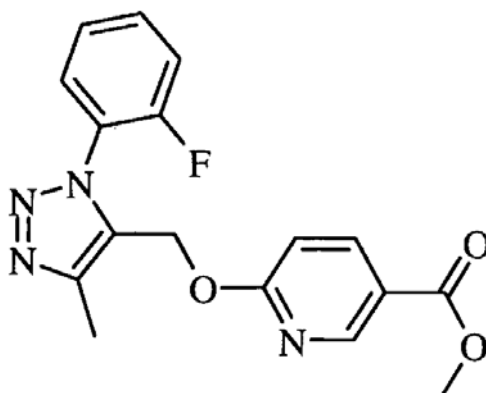
10 **6-[5-(4-Fluorofenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-(3-metil-oxetán-3-il)-nicotinamida**



15 Tal como se ha indicado en el Ejemplo 61b, el ácido 6-[3-(4-fluorofenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (83 mg, 0,25 mmoles) se convirtió, utilizando 3-metil-3-oxetanamina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (91 mg, 91%), que se obtuvo en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 398,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 66

20 **6-((1-(2-Fluorofenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)nicotinato de metilo**



#### a) 1-Azido-2-fluoro-benceno

25 Tal como se ha indicado para el Ejemplo 60a, se convirtió 2-fluoroanilina (5,0 g, 45 mmoles) en lugar de 4-fluoroanilina, en el compuesto del título (6,28 g, 99%), que se obtuvo en forma de un líquido marrón.

**b) 1-(2-Fluorofenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-1,2,3-triazol-5-il)piperidina**

5 Tal como se ha indicado para el Ejemplo 60b, se convirtió 1-azido-2-fluorobenceno (2,8 g, 20 mmoles) en lugar de 1-azido-4-fluoro-benceno, en el compuesto del título (4,87 g, 93%), que se obtuvo en forma de un sólido marrón. EM: m/e = 263,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**c) 1-(2-Fluorofenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol**

10 Tal como se ha indicado en el Ejemplo 60c, el ácido 1-(1-(2-fluorofenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-1,2,3-triazol-5-il)piperidina (1,32 g, 5,32 mmoles), en lugar de 1-[3-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidro-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-piperidina, se convirtió en el compuesto del título (616 mg, 65%), que se obtuvo en forma de un líquido incoloro. EM: m/e = 178,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**d) 1-(2-Fluorofenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carbaldehído**

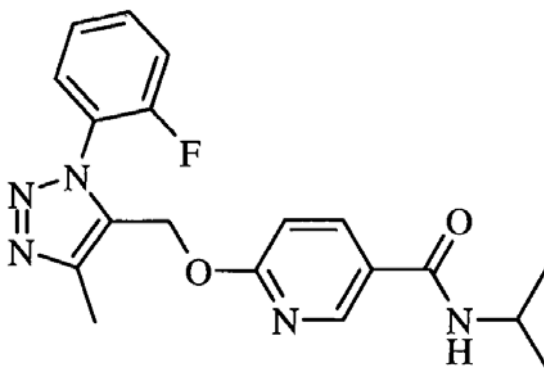
15 Tal como se ha indicado en el Ejemplo 60d, el ácido 1-(1-(2-fluorofenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol (1,63 g, 9,2 mmoles), en lugar de 1-(4-fluorofenil)-4-metil-1H-[1,2,3]triazol, se convirtió en el compuesto del título (1,45 g, 77%), que se obtuvo en forma de un aceite amarillo pálido. EM: m/e = 206,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**e) 1-(2-Fluorofenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metanol**

20 Tal como se ha indicado en el Ejemplo 60e, el ácido 1-(2-fluorofenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carbaldehído (469 mg, 2,19 mmoles), en lugar de 3-(4-fluorofenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-carbaldehído, se convirtió en el compuesto del título (339 mg, 75%), que se obtuvo en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 208,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**f) 6-((1-(2-Fluorofenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)nicotinato de metilo**

30 Tal como se ha indicado en el Ejemplo 60f, el ácido (1-(2-fluorofenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-metanol (317 mg, 1,53 mmoles), en lugar de [3-(4-fluorofenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol, se convirtió en el compuesto del título (195 mg, 37%), que se obtuvo en forma de una goma incolora. EM: m/e = 343,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 67****35 6-((1-(2-Fluorofenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-N-isopropilnicotinamida****40 a) Ácido 6-((1-(2-fluorofenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)nicotínico**

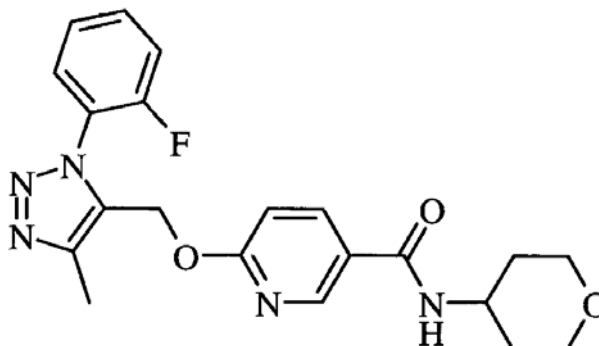
Tal como se ha indicado en el Ejemplo 61a, se convirtió 6-((1-(2-fluorofenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)nicotinato de metilo (160 mg, 0,47 mmoles), en lugar de metil-éster de ácido 6-[3-(4-fluorofenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]metoxi]-nicotínico, se convirtió en el compuesto del título (132 mg, 86%), que se obtuvo en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 327,2 [M-H]<sup>-</sup>.

**45 b) 6-((1-(2-Fluorofenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-N-isopropilnicotinamida**

50 Tal como se ha indicado en el Ejemplo 62, se convirtió el ácido 6-((1-(2-fluorofenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)nicotínico (55 mg, 0,17 mmoles), en lugar de ácido 6-[3-(4-fluorofenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]metoxi]-nicotínico, se convirtió en el compuesto del título (48 mg, 78%), que se obtuvo en forma de una espuma blanca. EM: m/e = 370,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 68**

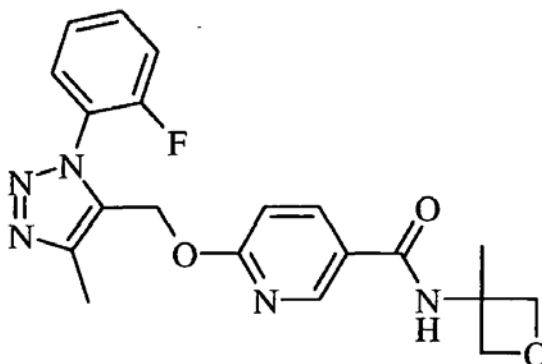
5 **6-((1-(2-Fluorofenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-N-(tetrahydro-2H-pirán-4-il)nicotinamida**



10 Tal como se ha indicado en el Ejemplo 67, el ácido 6-((1-(2-fluorofenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)nicotínico (55 mg, 0,17 mmoles) se convirtió, utilizando 4-aminotetrahidropirano en lugar de isopropilamina, en el compuesto del título (42 mg, 61%), que se obtuvo en forma de una espuma blanca. EM: m/e = 412,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 69**

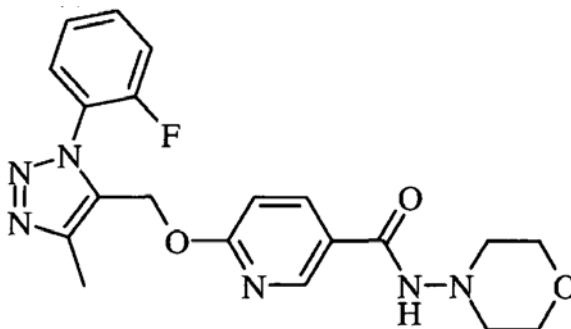
15 **6-((1-(2-Fluorofenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-N-(3-metiloxetán-3-il)nicotinamida**



20 Tal como se ha indicado en el Ejemplo 67, el ácido 6-((1-(2-fluorofenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)nicotínico (78 mg, 0,24 mmoles) se convirtió, utilizando 3-metiloxetán-3-amina en lugar de isopropilamina, en el compuesto del título (20 mg, 21%), que se obtuvo en forma de una espuma blanquecina. EM: m/e = 398,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 70**

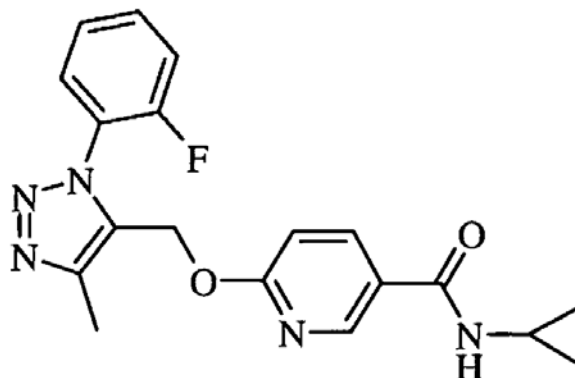
25 **b-((1-(2-Fluorofenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-N-morfolinonicotinamida**



Tal como se ha indicado en el Ejemplo 67, el ácido 6-((1-(2-fluorofenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)nicotínico (78 mg, 0,24 mmoles) se convirtió, utilizando 4-aminomorfolina en lugar de isopropilamina, en el compuesto del título (65 mg, 66%), que se obtuvo en forma de una espuma blanquecina. EM: m/e = 413,4 [M+H]<sup>+</sup>.

### 5 Ejemplo 71

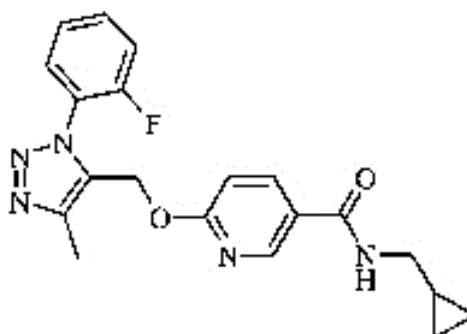
#### N-Ciclopropil-6-((1-(2-fluorofenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)nicotinamida



10 Tal como se ha indicado en el Ejemplo 67, el ácido 6-((1-(2-fluorofenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)nicotínico (78 mg, 0,24 mmoles) se convirtió, utilizando ciclopropilamina en lugar de isopropilamina, en el compuesto del título (72 mg, 83%), que se obtuvo en forma de una espuma blanca. EM: m/e = 368,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### 15 Ejemplo 72

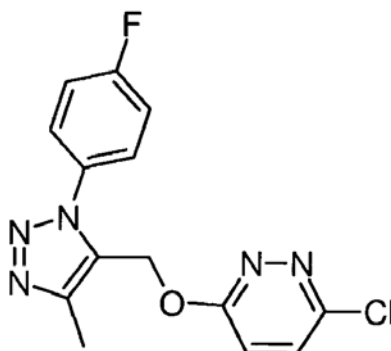
#### N-(Ciclopropilmetil)-6-((1-(2-fluorofenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)nicotinamida



20 Tal como se ha indicado en el Ejemplo 67, el ácido 6-((1-(2-fluorofenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)nicotínico (78 mg, 0,24 mmoles) se convirtió, utilizando ciclopropilmetilamina en lugar de isopropilamina, en el compuesto del título (54 mg, 60%), que se obtuvo en forma de una goma blanca. EM: m/e = 382,3 [M+H]<sup>+</sup>.

### 25 Ejemplo 73

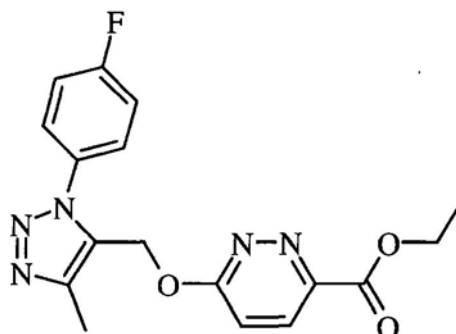
#### 3-Cloro-6-[3-(4-fluorofenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazina



5 A una suspensión de hidruro sódico (55%, 106 mg, 2,41 mmoles) en THF (4 ml) se añadió una solución de [3-(4-fluorofenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol (500 mg, 2,41 mmoles) en THF (6 ml) bajo enfriamiento con hielo. Tras completar la adición, se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Nuevamente bajo enfriamiento con hielo se añadió una solución de 3,6-dicloropiridazina (358 mg, 2,41 mmoles) en THF (6 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación, la mezcla se  
 10 vertió en hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos agrupados se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía (sílice, 0% a 50% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el compuesto del título (735 mg, 95%) en forma de una goma incolora. EM: m/e = 3020,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 15 Ejemplo 74

#### Etil-éster de ácido 6-[3-(4-fluorofenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazín-3-carboxílico

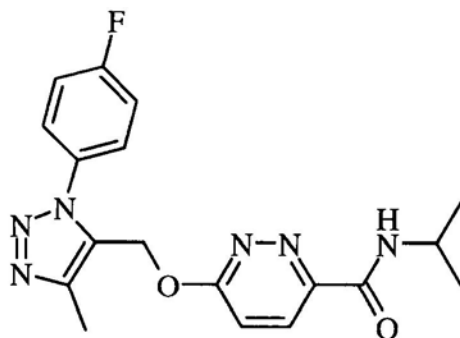


20 A una suspensión de 3-cloro-6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazina (696 mg, 2,18 mmoles) en etanol (11 ml) se añadió carbonato sódico (231 mg, 2,18 mmoles) seguido de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (121 mg, 0,22 mmoles) y acetato de paladio (II) (49 mg, 0,22 mmoles). El matraz de reacción se llenó con Ar tres veces tras una corta evacuación. En la cuarta ocasión se enjuagó el matraz con gas CO (balón). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de CO a 50°C durante la noche, después se enfrió hasta la  
 25 temperatura ambiente y se filtró sobre Dicalite y se lavó bien con DCM. A continuación se evaporó el filtrado. La purificación mediante cromatografía (sílice, 0% a 50% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el compuesto del título (725 mg, 93%) en forma de una goma amarillo pálido. EM: m/e = 358,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 30 Ejemplo 75

#### Isopropilamida de ácido 6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazín-3-carboxílico





a) Ácido 6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazín-3-carboxílico

5 Una solución de monohidrato de hidróxido de litio (163 mg, 3,88 mmoles) en agua (7 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de etil-éster de ácido 6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazín-3-carboxílico (694 mg, 1,94 mmoles) en THF (7 ml). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. y seguidamente se evaporó y el residuo se disolvió en agua, se acidificó con HCl (1 N), y el precipitado resultante se separó mediante filtración, proporcionando el producto del título (635 mg, 99%) en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 328,3 [M-H]<sup>-</sup>.

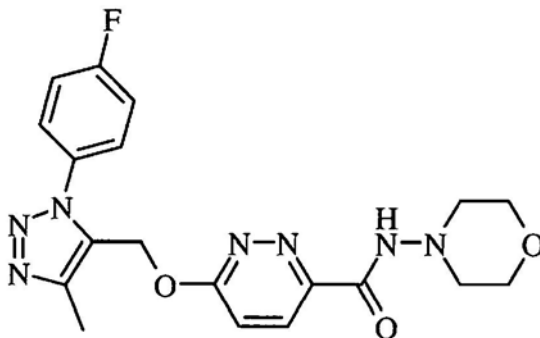
b) Isopropilamida de ácido 6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazín-3-carboxílico

15 A una solución de ácido 6-[3-(4-fluorofenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazín-3-carboxílico (85 mg, 0,26 mmoles) y TBTU (92 mg, 0,28 mmoles) en DMF (3,0 ml) se añadió DIPEA (221 ml, 1,29 mmoles). A continuación, se añadió isopropilamina (25 ml, 0,28 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo Ar durante 30 min. Seguidamente, la mezcla se evaporó y la purificación mediante cromatografía (sílice, 50% a 100% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el compuesto del título (84 mg, 88%) en forma de un sólido amarillo pálido. EM: m/e = 371,1 [M+H]<sup>+</sup>.

20

**Ejemplo 76**

**(Morfolín-4-il)-amida de ácido 6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazín-3-carboxílico**



25

30 Tal como se ha indicado en el Ejemplo 75b, el ácido 6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazín-3-carboxílico (85 mg, 0,26 mmoles) se convirtió, utilizando 4-aminomorfolina en lugar de isopropilamina, en el compuesto del título (76 mg, 71%), que se obtuvo en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 414,3 [M+H]<sup>+</sup>.

30

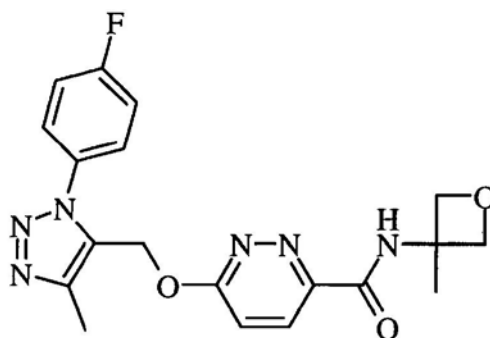
**Ejemplo 77**

**(3-Metil-oxetán-3-il)-amida de ácido**

**6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazín-3-**

**carboxílico**

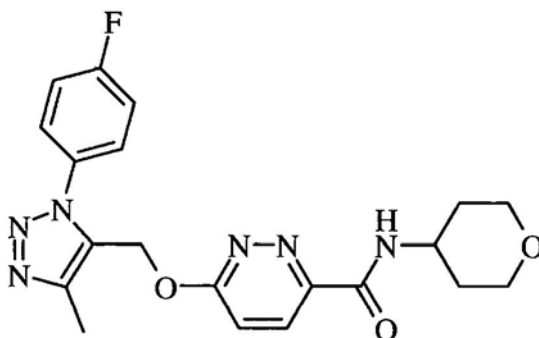
35



5 Tal como se ha indicado en el Ejemplo 75b, el ácido 6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazín-3-carboxílico (85 mg, 0,26 mmoles) se convirtió, utilizando 3-metil-3-oxetanamina en lugar de isopropilamina, en el compuesto del título (96 mg, 94%), que se obtuvo en forma de un sólido amarillo pálido. EM: m/e = 399,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 78

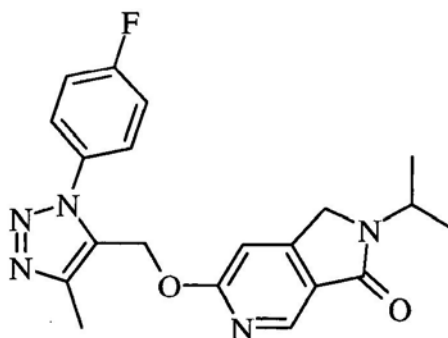
10 **(Tetrahidro-pirán-4-il)-amida de ácido 6-[3-(4-fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazín-5-carboxílico**



15 Tal como se ha indicado en el Ejemplo 75b, el ácido 6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazín-3-carboxílico (85 mg, 0,26 mmoles) se convirtió, utilizando 4-aminotetrahidropirano en lugar de isopropilamina, en el compuesto del título (86 mg, 81%), que se obtuvo en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 413,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 79

20 **6-((1-(4-Fluorofenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-2-isopropil-1H-pirrol[3,4-c]piridín-3(2H)-ona**



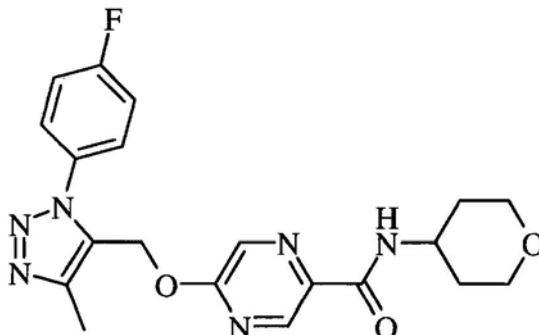
25 A una solución de [3-(4-fluorofenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol (251 mg, 1,21 mmoles) en THF (30 ml) se añadió 6-hidroxi-2-isopropil-1H-pirrol[3,4-c]piridín-3(2H)-ona (232 mg, 1,21 mmoles) y trifetilfosfina (413 mg, 1,58 mmoles) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. A continuación se añadió azodicarboxilato de dietilo (624 ml, 1,58 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 72 h a temperatura ambiente. La concentración y la purificación mediante cromatografía (sílice, 20% a 50% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el compuesto del título (141 mg, 31%) en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 382,2 [M+H]<sup>+</sup>.

30

**Ejemplo 80**

**(Tetrahidro-pirán-4-il)-amida de ácido 5-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-pirazín-2-carboxílico**

5



**a) Metil-éster de ácido 5-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-pirazín-2-carboxílico**

10 A una suspensión de NaH (al 55% en aceite, 116 mg, 2,7 mmoles) en THF (4 ml) se añadió una solución de [3-(4-fluorofenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol (500 mg, 2,4 mmoles) en THF (6 ml) se añadió gota a gota a 0°C y la mezcla de reacción seguidamente se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se añadió gota a gota a 0°C una solución de 5-cloropirazín-2-carboxilato de metilo (460 mg, 2,65 mmoles) en THF (6 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Seguidamente la mezcla se vertió en hielo-agua, se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos agrupados se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía (sílice, 0% a 50% de acetato de etilo en heptano, seguido de 0% a 5% de metanol en diclorometano) proporcionó el compuesto del título (787 mg, 95%) en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 344,3 [M+H]<sup>+</sup>.

20 **b) Ácido 5-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-pirazín-2-carboxílico**

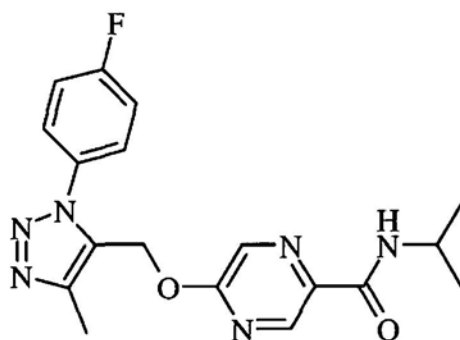
Una solución de monohidrato de hidróxido de litio (180 mg, 4,25 mmoles) en agua (7,3 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de metil-éster de ácido 5-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-pirazín-2-carboxílico (730 mg, 2,13 mmoles) en THF (7,3 ml). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. y seguidamente se evaporó y el residuo se disolvió en agua, se acidificó con HCl (1 N), y el precipitado resultante se separó mediante filtración, proporcionando el producto del título (700 mg, 100%) en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 330,1 [M-H]<sup>-</sup>.

30 **c) (Tetrahidro-pirán-4-il)-amida de ácido 5-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-pirazín-2-carboxílico**

A una solución de ácido 5-[3-(4-fluorofenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-pirazín-2-carboxílico (83 mg, 0,25 mmoles) y TBTU (90 mg, 0,28 mmoles) en DMF (3,0 ml) se añadió DIPEA (216 ml, 1,26 mmoles). A continuación, se añadió 4-aminotetrahidropirano (28 mg, 0,28 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo Ar durante 30 min. Seguidamente, la mezcla se evaporó y la purificación mediante cromatografía (sílice, 50% a 100% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el compuesto del título (92 mg, 89%) en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 413,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 81**

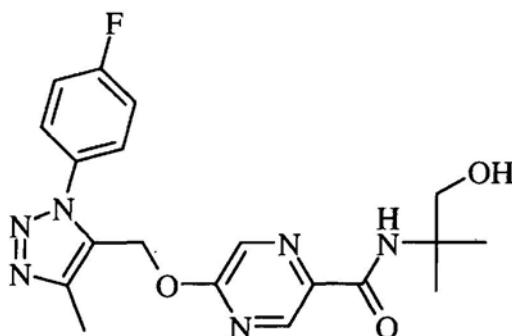
40 **Isopropilamida de ácido 5-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-pirazín-2-carboxílico**



5 Tal como se ha indicado en el Ejemplo 80c, el ácido 5-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-pirazín-2-carboxílico (83 mg, 0,25 mmoles) se convirtió, utilizando isopropilamina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (90 mg, 96%), que se obtuvo en forma de un sólido blanquecino. EM: m/e = 371,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 82

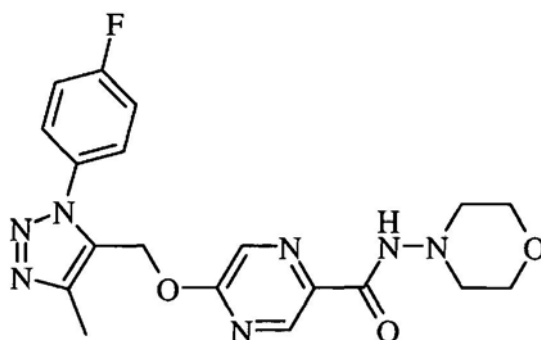
10 (2-Hidroxil-1,1-dimetiletil)-amida de ácido 5-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-pirazín-2-carboxílico



15 Tal como se ha indicado en el Ejemplo 80c, el ácido 5-[3-(4-fluorofenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-pirazín-2-carboxílico (83 mg, 0,25 mmoles) se convirtió, utilizando 2-amino-2-metil-1-propanol en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (95 mg, 94%), que se obtuvo en forma de una goma amarillo pálido. EM: m/e = 401,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 83

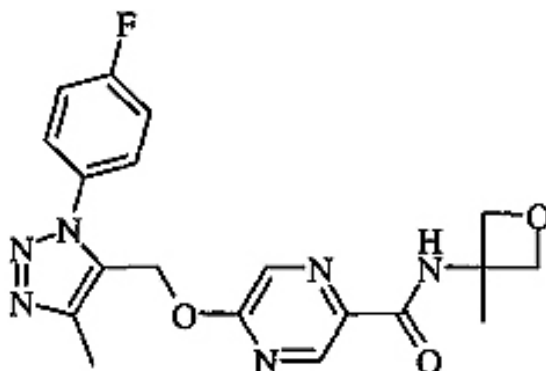
20 (Morfolín-4-il)-amida de ácido 5-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-pirazín-2-carboxílico



25 Tal como se ha indicado en el Ejemplo 80c, el ácido 5-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-pirazín-2-carboxílico (83 mg, 0,25 mmoles) se convirtió, utilizando 4-aminomorfolina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (62 mg, 60%), que se obtuvo en forma de un sólido blanco. EM: m/e = 414,4 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 84

30

**(3-Metil-oxetán-3-il)-amida de ácido 5-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-pirazín-2-carboxílico**

5 Tal como se ha indicado en el Ejemplo 80c, el ácido 5-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-pirazín-2-carboxílico (83 mg, 0,25 mmoles) se convirtió, utilizando 3-metil-3-oxetanamina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (63 mg, 63%), que se obtuvo en forma de un sólido blanquecino. EM: m/e = 399,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**10 Ensayo bioquímico**

Se midió la capacidad de los compuestos de la presente invención de unirse a subtipos de receptor GABA A mediante la competición para la unión de [<sup>3</sup>H]flumazenil (85 Ci/mmoles, Roche) a células HEK293 que expresaban receptores de rata (establemente transfectados) o humanos (transfectados transitoriamente) de composiciones  $\alpha 1\beta 2/3\gamma 2$ ,  $\alpha 2\beta 3\gamma 2$ ,  $\alpha 3\beta 3\gamma 2$  y  $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ .

**15 Preparación de membranas**

20 Se suspendieron pellets celulares en tampón Krebs-tris (KCl 4,8 mM, CaCl<sub>2</sub> 1,2 mM, MgCl<sub>2</sub> 1,2 mM, NaCl 120 mM, Tris 15 mM, pH 7,5, tampón de ensayo de unión), homogeneizados con un Polytron durante aproximadamente 20 segundos sobre hielo, y se centrifugaron durante 60 minutos a 4°C (50.000xg, Sorvall, rotor: SM24 = 20.000 rpm). Los pellets celulares se resuspendieron en tampón Krebs-Tris y se homogeneizaron con un Polytron durante aproximadamente 15 segundos sobre hielo. Se midieron las proteínas (método de Bradford, Bio-Rad) y se prepararon alícuotas de 1 ml y se almacenaron a -80°C.

**25 Ensayo de unión de ligandos radioactivos**

Se llevaron a cabo ensayos de unión de ligando radioactivo en un volumen de 200 ml (placas de 96 pocillos) que contenía 100 ml de membranas celulares, [<sup>3</sup>H]flumazenil a una concentración de 1 nM para las subunidades  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\alpha 3$  y de 0,5 nM para las subunidades  $\alpha 5$  y el compuesto de ensayo en el intervalo de entre 10 y 10<sup>-3</sup> x 10<sup>-6</sup> M. Se definió la unión no específica a partir de diazepam 10<sup>-5</sup> M y típicamente representaba menos de 5% de la unión total. Los ensayos se incubaron hasta el equilibrio durante 1 hora a 4°C y se recolectaron sobre unifiltros GF/C (Packard) mediante filtración utilizando un recolector Packard y lavando con tampón de lavado helado (Tris 50 mM, pH 7,5). Tras secar, se detectó la radioactividad retenida en el filtro mediante recuento de centelleo líquido.

**35 Cálculo de los datos**

Se calcularon los valores de K<sub>i</sub> utilizando Excel-Fit (Microsoft), como medias de dos determinaciones.

40 Los compuestos de los ejemplos adjuntos se sometieron a ensayo en el ensayo anteriormente descrito, y se encontró que los compuestos particulares presentaban un valor de K<sub>i</sub> para el desplazamiento del [<sup>3</sup>H]flumazenil de las subunidades  $\alpha 5$  del receptor GABA A de rata de 100 nM o inferior. Una realización particular comprendía compuestos con una K<sub>i</sub> de 35 nM o inferior. En una realización particular, los compuestos de la invención se unían selectivamente a la subunidad  $\alpha 5$  frente a las subunidades  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  y  $\alpha 3$ . En la Tabla 1, a continuación, se muestran resultados experimentales representativos, obtenidos mediante el ensayo anteriormente descrito que medía la afinidad de unión a células HEK293 que expresaban receptor humanos (h).

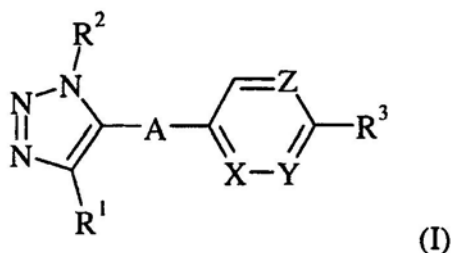
45 Tabla 1: afinidades de unión a células HEK293 que expresaban receptores humanos (h) de ejemplos representativos.

ES 2 523 892 T3

Ej.	hK <sub>i</sub> GABA Aα5 [nM]	Ej.	hK <sub>i</sub> GABA Aα5 [nM]	Ej.	hK <sub>i</sub> GABA Aα5 [nM]
1	21,3	29	58,2	57	12,8
2	40,9	30	9,3	58	36,7
3	53,2	31	8,5	59	5
4	4,4	32	5,9	60	33,5
5	55,8	33	17,6	61	35,2
6	25,8	34	9,4	62	43,7
7	21,9	35	9,6	63	3,1
8	59,8	36	14	64	55,3
9	42,1	37	1,7	65	5,4
10	28	38	16,4	66	58,4
11	5,6	39	2,2	67	38,2
12	46,6	40	27,4	68	4,3
13	41	41	44,5	69	4,9
14	5,1	42	53,4	70	28,9
15	13,1	43	22,2	71	27,6
16	34,2	44	8,9	72	28,3
17	8	45	21,4	73	36
18	57,3	46	48,3	74	41,5
19	14,4	47	28	75	20,8
20	16,7	48	48	76	35,2
21	9,4	49	28,4	77	33,4
22	80,1	50	21,5	78	37,5
23	68,2	51	51,7	79	32,1
24	18,7	52	53,1	80	47,7
25	25,4	53	26,3	81	32,5
26	18,2	54	19,3	82	11,1
27	18,2	55	48,8	83	13,6
28	5,8	56	40,6	84	7,1

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



- 5 en la que:

A es  $-\text{CH}_2\text{-O-}$ ,  $-\text{CH}=\text{CH-}$  o  $-\text{C}\equiv\text{C-}$ ;

X es N o CH;

Y es N o  $\text{CR}^9$ ;

Z es N o  $\text{CR}^{10}$ ;

- 10  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  son alquilo, arilo sustituido opcionalmente con un halo o heteroarilo sustituido opcionalmente con un halo, en los que uno de entre  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  es alquilo;

$\text{R}^3$  es halo, ciano, haloalquilo,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$  o  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ ;

$\text{R}^4$  es H, hidroxilo, alcoxi o ariloxi;

- 15  $\text{R}^5$  es H, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, halohidroxialquilo,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-cicloalquilo}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-heterocicloalquilo}$ , o  $-(\text{CH}_2)_n\text{-NR}^7\text{R}^8$ , en los que cicloalquilo y heterocicloalquilo se sustituyen opcionalmente con uno o más de entre halo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi u oxo;

$\text{R}^6$  es H, alquilo o es alquileno conjuntamente con  $\text{R}^9$  o  $\text{R}^{10}$ ; o  $\text{R}^5$  y  $\text{R}^6$  conjuntamente con el nitrógeno al que se encuentran unidos forman un heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más oxos;

- 20  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$  son, independientemente, H, alquilo o arilo;  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{10}$  son H, o uno de entre  $\text{R}^9$  y  $\text{R}^{10}$  es alquileno conjuntamente con  $\text{R}^6$ ; n es un número entero entre 0 y 6;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que A es  $-\text{CH}_2\text{-O-}$ .

- 25 3. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en los que X es N, Y es  $\text{CR}^9$  y Z es  $\text{CR}^{10}$ ; o X es CH, Y es N y Z es  $\text{CR}^{10}$ ; o X es N, Y es  $\text{CR}^9$  y Z es N; o X es N, Y es N y Z es  $\text{CR}^{10}$ .

- 30 4. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que  $\text{R}^1$  es alquilo y  $\text{R}^2$  es arilo, o arilo sustituido con un halo.

5. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que  $\text{R}^2$  es alquilo y  $\text{R}^1$  es arilo, arilo sustituido con un halo, o heteroarilo sustituido con un halo.

- 35 6. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en los que  $\text{R}^3$  es halo,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ , o  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ .

7. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en los que  $\text{R}^5$  es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, halohidroxialquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido con alquilo, o  $\text{N}(\text{alquilo})_2$ .

- 40 8. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en los que  $\text{R}^6$  es H.

9. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en los que  $\text{R}^5$  y  $\text{R}^6$  conjuntamente con el nitrógeno al que se encuentran unidos forman un heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o dos oxos.

- 45 10. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en los que  $\text{R}^9$  es H.

11. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en los que  $\text{R}^{10}$  es H.

- 50 12. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en los que  $\text{R}^6$  conjuntamente con  $\text{R}^{10}$  es alquileno.

13. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, seleccionados de entre el grupo que consiste de:

N-Isopropil-6-(3-metil-5-fenil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida;

- 55 6-((3-Metil-5-fenil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-N-(tetrahydro-pirán-4-il)-nicotinamida;

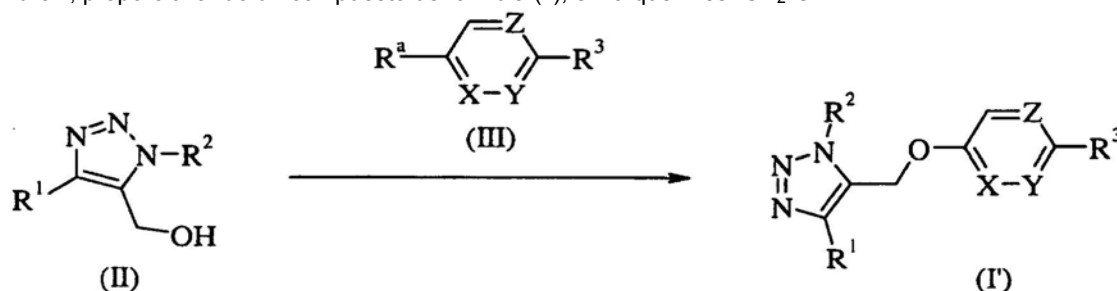
- 6-((3-Metil-5-fenil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-N-morfolín-4-il-nicotinamida;  
 N-Ciclopropil-6-(3-metil-5-fenil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida;  
 N-Ciclopropilmetil-6-(3-metil-5-fenil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida;  
 N-(1,1-Dioxo-tetrahydro-1,6-tiofén-3-il)-6-(3-metil-5-fenil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida;  
 5 6-((3-Metil-5-fenil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-nicotinamida;  
 N-(2-Hidroxi-etil)-6-(3-metil-5-fenil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida;  
 metil-éster de ácido 6-[5-(4-Fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-nicotínico ;  
 6-[5-(4-Fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-(tetrahydro-pirán-4-il)-nicotinamida;  
 6-[5-(4-Fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida;  
 10 6-[5-(4-Fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-nicotinamida;  
 6-[5-(4-Fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-(3-metil-oxetán-3-il)-nicotinamida;  
 6-[5-(4-Fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-morfolín-4-il-nicotinamida;  
 6-[5-(4-Fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-nicotinamida;  
 6-[5-(4-Fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-etil)-nicotinamida;  
 15 6-(((4-(4-Fluorofenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-2-isopropil-1H-pirrol[3,4-c]piridín-3(2H)-ona;  
 6-(((4-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)nicotinato de metilo;  
 6-(((4-(2-Fluorofenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-N-(tetrahydro-2H-pirán-4-il)nicotinamida;  
 6-(((4-(2-Fluorofenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-N-isopropilnicotinamida;  
 6-(((4-(2-Fluorofenil)-1-metil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-N-(3-metiloxetán-3-il)nicotinamida;  
 20 (1,1-Dioxo-1,6-tiomorfolín-4-il)-[6-[5-(2-fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridín-3-il]-  
 metanona;  
 (6-(((4-(2-Fluorofenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridín-3-il)(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptán-6-  
 il)metanona;  
 6-(((4-(2-Fluorofenil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-N-morfolínonicotinamida;  
 25 metil-éster de ácido 6-((3-metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotínico;  
 6-((3-Metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-N-(tetrahydro-pirán-4-il)-nicotinamida;  
 N-Isopropil-6-(3-metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida;  
 N-(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etil)-6-(3-metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida;  
 30 N-(2-Hidroxi-etil)-6-(3-metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida;  
 N-(3-Metil-oxetán-3-il)-6-(3-metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida;  
 6-((3-Metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-N-morfolín-4-il-nicotinamida;  
 N,N'-dimetilhidrazida de ácido 6-((3-metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-nicotínico;  
 6-((3-Metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-nicotinamida;  
 metil-éster de ácido 6-[5-(5-fluoro-piridín-2-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-nicotínico;  
 35 6-[5-(5-Fluoro-piridín-2-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-(tetrahidropirán-4-il)-nicotinamida;  
 6-[5-(5-Fluoro-piridín-2-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida;  
 6-[5-(5-Fluoro-piridín-2-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-nicotinamida;  
 6-[5-(5-Fluoro-piridín-2-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-(3-metil-oxetán-3-il)-nicotinamida;  
 6-[5-(5-Fluoro-piridín-2-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-morfolín-4-il-nicotinamida;  
 40 isopropilamida de ácido 5-[5-(5-fluoro-piridín-2-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridín-2-carboxílico;  
 etil-éster de ácido 6-[5-(4-fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazín-3-carboxílico acid ;  
 (tetrahydro-pirán-4-il)-amida de ácido 6-[5-(4-fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazín-3-  
 carboxílico;  
 isopropilamida de ácido 6-[5-(4-fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazín-3-carboxílico;  
 45 (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida de ácido 6-[5-(4-fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazín-  
 3-carboxílico;  
 morfolín-4-ilamida de ácido 6-((5-(4-fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-piridazín-3-carboxílico);  
 3-Cloro-6-(3-metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-piridazina;  
 etil-éster de ácido 6-((3-metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-pyridazine-3-carboxílico);  
 50 (tetrahydro-pirán-4-il)-amida de ácido 6-((3-metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-pyridazine-3-  
 carboxílico);  
 isopropilamida de ácido 6-((3-metil-5-piridín-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-pyridazine-3-carboxílico);  
 3-Cloro-6-[5-(5-fluoro-piridín-2-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazina;  
 (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida de ácido 6-[5-(5-fluoro-piridín-2-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-  
 55 piridazín-3-carboxílico;  
 morfolín-4-ilamida de ácido 6-[5-(5-fluoro-piridín-2-il)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-pyridazine-3-  
 carboxílico;  
 isopropilamida de ácido 5-[5-(4-fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-pirazín-2-carboxílico;  
 (tetrahydro-pirán-4-il)-amida de ácido 5-[5-(4-fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-pirazín-2-  
 60 carboxílico;  
 metil-éster de ácido 6-(((E)-2-[5-(4-fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-vinil)-nicotínico);  
 6-(((E)-2-[5-(4-Fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-vinil)-N-isopropil-nicotinamida;  
 6-(((E)-2-[5-(4-Fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-vinil)-N-(tetrahidropirán-4-il)-nicotinamida;



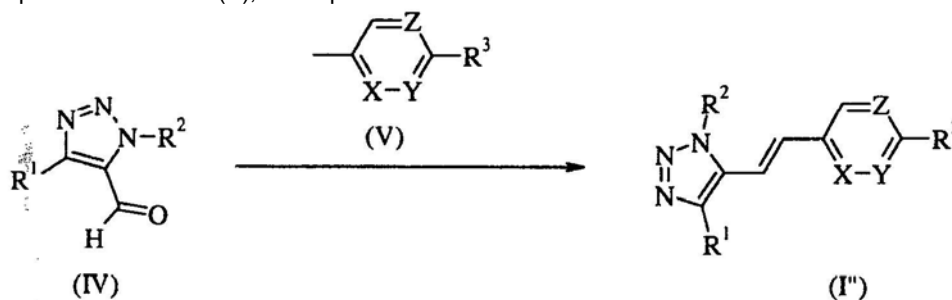
- 6-[5-(4-Fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-iletinil]-N-isopropil-nicotinamida;  
 6-[5-(4-Fluoro-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-iletinil]-N-(tetrahidro-pirán-4-il)-nicotinamida;  
 metil-éster de ácido 6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-nicotínico;  
 6-[3-(4-Fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-(tetrahidro-pirán-4-il)-nicotinamida;  
 6-[3-(4-Fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida;  
 6-[3-(4-Fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-nicotinamida;  
 6-[3-(4-Fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-morfolín-4-il-nicotinamida;  
 6-[3-(4-Fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-N-(3-metil-oxetán-3-il)-nicotinamida;  
 6-(((1-(2-fluorofenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)nicotinato de metilo;  
 6-(((1-(2-Fluorofenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-N-isopropilnicotinamida;  
 6-(((1-(2-Fluorofenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-N-(tetrahidro-2H-pirán-4-il)nicotinamida;  
 6-(((1-(2-Fluorofenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-N-(3-metiloxetán-3-il)nicotinamida;  
 6-(((1-(2-Fluorofenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-N-morfolínonicotinamida;  
 N-Ciclopropil-6-((1-(2-fluorofenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)nicotinamida;  
 N-(Ciclopropilmetil)-6-((1-(2-fluorofenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)nicotinamida;  
 3-Cloro-6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazina;  
 etil-éster de ácido 6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-pyridazine-3-carboxílico;  
 isopropilamida de ácido 6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazín-3-carboxílico;  
 morfólin-4-ilamida de ácido 6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazín-3-carboxílico;  
 3-metil-oxetán-3-il)-amida de ácido 6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piridazín-3-carboxílico;  
 (tetrahidro-pirán-4-il)-amida de ácido 6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-pyridazine-3-carboxílico;  
 6-(((1-(4-Fluorofenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-2-isopropil-1H-pyrrolo[3,4-c]piridín-3(2H)-ona;  
 (tetrahidro-pirán-4-il)-amida de ácido 5-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-pirazín-2-carboxílico;  
 isopropilamida de ácido 5-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-pirazín-2-carboxílico;  
 (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida de ácido 5-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-pirazín-2-carboxílico;  
 morfólin-4-ilamida de ácido 5-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-pirazín-2-carboxílico;  
 (3-metil-oxetán-3-il)-amida de ácido 5-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-pirazín-2-carboxílico;
- y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

14. Procedimiento para la preparación de compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que comprende:

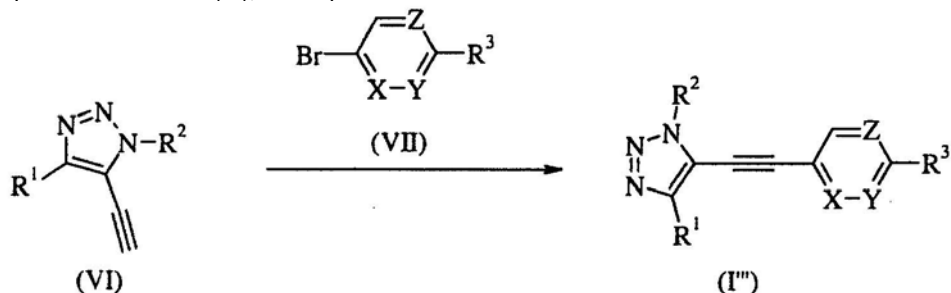
a) la reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III), en la que R<sup>a</sup> es cloro o hidroxilo, proporcionando un compuesto de fórmula (I'), en la que A es -CH<sub>2</sub>-O-



o b) la reacción de un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V), proporcionando un compuesto de fórmula (I''), en la que A es -CH=CH-



o c) la reacción de un compuesto de fórmula (VI) con un compuesto de fórmula (VII), proporcionando un compuesto de fórmula (I'''), en la que A es -CH=CH-



en la que X, Y, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

- 5
15. Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y un portador y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.
- 10 16. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para la utilización como sustancias activas terapéuticas.
- 15 17. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para el tratamiento o la prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, déficits de memoria, esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados a la esquizofrenia, trastornos bipolares, autismo, síndrome de Down, neurofibromatosis de tipo I, trastornos del sueño, trastornos de los ritmos circadianos, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), demencia causada por SIDA, trastornos psicóticos, trastorno psicótico inducido por el abuso de sustancias, trastornos de ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno delirante, trastornos obsesivos/compulsivos, trastorno de estrés agudo, adicciones farmacológicas, trastornos del movimiento, enfermedad de Parkinson, síndrome de las piernas inquietas, trastornos de deficiencia de la cognición, demencia multiinfarto, trastornos del humor, depresión, condiciones neuropsiquiátricas, psicosis, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, dolor neuropático, ictus y trastornos de la atención o para la
- 20
- 25