

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 977**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/10 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4196 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.01.2011 E 11700832 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.08.2014 EP 2523949**

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

30 Prioridad:

29.07.2010 EP 10171292

15.01.2010 EP 10150892

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

03.12.2014

73 Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICALS INC. (50.0%)

1125 Trenton-Harbourton Road

Titusville NJ 08560, US y

CELLZOME LIMITED (50.0%)

72 Inventor/es:

VAN BRANDT, SVEN, FRANCISCUS, ANNA;

DE CLEYN, MICHEL, ANNA, JOZEF;

GIJSEN, HENRICUS, JACOBUS, MARIA;

BERTHELOT, DIDIER, JEAN-CLAUDE y

SURKYN, MICHEL

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 523 977 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de triazol sustituidos novedosos como moduladores de gamma secretasa

5 **Campo de la invención**

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

Antecedentes de la invención

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

La EA no tiene una etiología sencilla, sin embargo, se ha asociado con determinados factores de riesgo que incluyen (1) edad, (2) historia familiar y (3) traumatismo craneoencefálico; otros factores incluyen toxinas ambientales y niveles bajos de educación. Las lesiones neuropatológicas específicas en las cortezas límbica y cerebral incluyen ovillos neurofibrilares intracelulares que consisten en proteína tau hiperfosforilada y la deposición extracelular de agregados fibrilares de péptidos beta amiloides (placas amiloides). El componente principal de las placas amiloides son los péptidos beta amiloides (A-beta, Abeta o A β) de diversas longitudes. Se cree que una variante de los mismos, que es el péptido A β 1-42 (Abeta-42), es el agente causal principal de la formación de amiloide. Otra variante es el péptido A β 1-40 (Abeta-40). A β es el producto proteolítico de una proteína precursora, proteína precursora de beta amiloide (beta-APP o APP).

Las formas dominantes autosómicas de aparición temprana, familiar de EA se han relacionado con mutaciones de cambio de sentido en la proteína precursora de β -amiloide (β -APP o APP) y en las proteínas presenilina 1 y 2. En algunos pacientes, las formas de aparición tardía de EA se han correlacionado con un alelo específico del gen de la apolipoproteína E (ApoE), y, más recientemente, el hallazgo de una mutación en alfa2-macroglobulina, que puede relacionarse con al menos el 30% de la población con EA. A pesar de esta heterogeneidad, todas las formas de EA presentan hallazgos patológicos similares. El análisis genético ha proporcionado las mejores pistas para un enfoque terapéutico lógico para EA. Todas las mutaciones, encontradas hasta la fecha, afectan a la producción cuantitativa o cualitativa de los péptidos amiloidogénicos conocidos como péptidos Abeta (A β), específicamente A β 42, y han dado un fuerte apoyo a la "hipótesis de la cascada amiloide" de EA (Tanzi y Bertram, 2005, Cell 120, 545). La posible relación entre la generación de péptido A β y la patología de EA enfatiza la necesidad de una mejor comprensión de los mecanismos de producción de A β y justifica enormemente un enfoque terapéutico en la modulación de los niveles de A β .

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

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

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

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

Se han propuesto diversas estrategias para seleccionar como diana γ -secretasa en la EA, que varían desde seleccionar como diana el sitio catalítico directamente, desarrollar inhibidores específicos de sustrato y moduladores de la actividad γ -secretasa (Marjaux *et al.*, 2004. Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies, volumen 1, 1-6). Por consiguiente, se describieron una variedad de compuestos que tienen secretasas como diana (Lamer, 2004. Secretases as therapeutics targets in AD: patents 2000 - 2004. Expert Opin. Ther. Patents 14, 1403-1420).

De hecho, este hallazgo se apoyó por estudios bioquímicos en los que se mostró un efecto de determinados fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) sobre γ -secretasa (documento US 2002/0128319; Eriksen (2003) J. Clin. Invest. 112, 440). Posibles limitaciones del uso de AINE para prevenir o tratar EA son su actividad de inhibición de enzimas ciclooxigenasas (COX), que puede conducir a efectos secundarios no deseados, y su baja penetración en el SNC (Peretto *et al.*, 2005, J. Med. Chem. 48, 5705-5720). Más recientemente, el AINE R-flurbiprofeno, un enantiómero que carece de actividad inhibitoria de Cox y toxicidad gástrica relacionada, ha fracasado en un gran ensayo de fase III puesto que el fármaco no mejoró la capacidad para pensar o la capacidad de los pacientes para llevar a cabo las actividades diarias significativamente más que en los pacientes con placebo.

El documento WO 2009/103652 se refiere a derivados de 1H-1,2,4-triazol-3-amina como moduladores para A β ; el documento WO 2009/032277 se refiere a compuestos heterocíclicos útiles como moduladores de γ -secretasa; el documento WO 2009/050227 se refiere a derivados de piridazina para inhibir la reducción de péptidos beta amiloides;

El documento WO 2004/110350 se refiere a derivados de tiazolilo y a su uso en la modulación de A β ; el documento WO 2010/010188 se refiere a compuestos de [1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridina, útiles para el tratamiento de enfermedades articulares degenerativas y enfermedades inflamatorias;

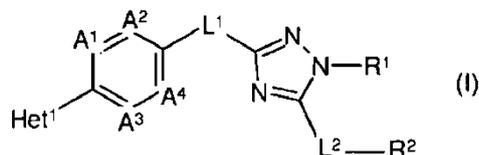
El documento WO-2010/098495 se refiere a derivados de imidazolipirazina como agentes terapéuticos para EA; y el documento WO-2010/083141 se refiere a compuestos bicíclicos para la reducción de la producción de beta-amiloide y da a conocer 1-alil-5-(1-(4-fluorofenil)but-3-enil)-N-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina como producto intermedio sintético.

Existe una gran necesidad de compuestos novedosos que modulan la actividad γ -secretasa abriendo de ese modo nuevos caminos para el tratamiento de EA. Un objeto de la presente invención es superar o mejorar al menos una de las desventajas de la técnica anterior, o proporcionar una alternativa útil. Los compuestos de la presente invención o parte de los compuestos de la presente invención pueden tener propiedades de estabilidad metabólica mejoradas, disponibilidad cerebral central mejorada, solubilidades mejoradas o inhibición de CYP reducida en comparación con los compuestos dados a conocer en la técnica anterior. Por consiguiente, un objeto de la presente invención es proporcionar tales compuestos novedosos.

Sumario de la invención

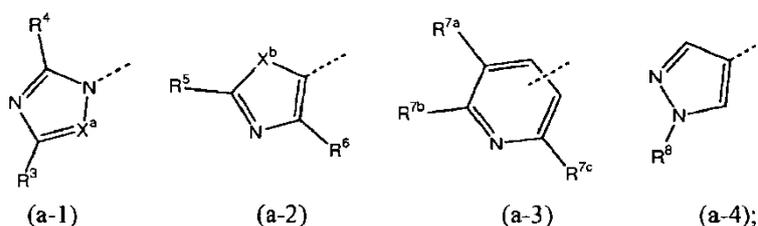
Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son útiles como moduladores de γ -secretasa. Los compuestos según la invención y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de EA.

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



y formas estereoisoméricas de los mismos, en la que

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



R³ es alquilo C₁₋₄;

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

5

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

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

10

X^a es CH o N;

X^b es O o S;

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

A², A³ y A⁴ son cada uno independientemente CH o N;

20

siempre que como máximo dos de A¹, A², A³ y A⁴ sean N;

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

R¹ es cicloalquilo C₃₋₇; alqueno C₂₋₆; o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, NR^{11a}R^{12a}, cicloalquilo C₃₋₇ y alquiloxilo C₁₋₆; en el que cada cicloalquilo C₃₋₇ puede estar sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo C₁₋₄, ciano y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

25

30 L² representa un enlace directo; carbonilo; O; S; S(=O)_p; NR^{13a}, NR^{13b}-alcanodiilo C₁₋₃; alcanodiil C₁₋₃-NR^{13c}, alcanodiilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; o alcanodiilo C₁₋₃ en el que dos átomos de hidrógeno geminales pueden estar reemplazados por alcanodiilo C₂₋₆;

p representa 1 ó 2;

35 R² es pirrolidinilo; tetrahidrofuranilo; piperidinilo; tetrahidropiranilo; morfolinilo; piperazinilo; cicloalquilo C₃₋₇; hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-ilo; 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo; 2,3-dihidro-1H-indol-1-ilo; 3,4-dihidro-1(2H)-quinolinilo; 3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinilo; 1,2-dihidropiridinilo; indanilo; 1,3-benzodioxolilo; o Ar; en el que pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, piperazinilo, cicloalquilo C₃₋₇, hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-ilo, 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-1-ilo, 3,4-dihidro-1(2H)-quinolinilo, 3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinilo, 1,2-dihidropiridinilo, indanilo y 1,3-benzodioxolilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquilcarbonilo C₁₋₄, hidroxilo, oxo, halo, alquiloxilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, Ar y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; en el que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo C₁₋₄, ciano, NR^{11b}R^{12b}, morfolinilo, alquiloxilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes halo y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en furanilo, tiofenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, en el que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros puede estar sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo C₁₋₄, ciano, NR^{11c}R^{12c}, morfolinilo y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

40

45

50

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

55 cada R^{12a}, R^{12b} y R^{12c} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

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

60 y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

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

65 Se encontró que los presentes compuestos modulaban la actividad γ -secretasa *in vitro* e *in vivo*, y por tanto pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de EA, lesión cerebral traumática (LCT), deterioro cognitivo leve (DCL),

senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía amiloide cerebral, demencia por infartos múltiples, síndrome de Down, demencia asociada con enfermedad de Parkinson y demencia asociada con beta-amiloide, preferiblemente EA u otros trastornos con patología de beta-amiloide (por ejemplo, glaucoma).

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

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

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

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

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

25 Descripción detallada

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

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

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

- 40 El término “alquilo C₁₋₆” como grupo o parte de un grupo se refiere a un radical hidrocarbilo de fórmula C_nH_{2n+1} en el que n es un número que oscila entre 1 y 6. Los grupos alquilo C₁₋₆ comprenden desde 1 hasta 6 átomos de carbono, preferiblemente desde 1 hasta 4 átomos de carbono, más preferiblemente desde 1 hasta 3 átomos de carbono, todavía más preferiblemente de 1 a 2 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados y
45 pueden estar sustituidos tal como se indica en el presente documento. Cuando se usa un subíndice en el presente documento tras un átomo de carbono, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que el grupo nombrado puede contener. Por tanto, por ejemplo, alquilo C₁₋₆ incluye todos los grupos alquilo lineales, o ramificados, con entre 1 y 6 átomos de carbono, y por tanto incluye tales como por ejemplo metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, 2-metil-etilo, butilo y sus isómeros (por ejemplo *n*-butilo, *isobutilo* y *terc*-butilo); pentilo y sus isómeros, hexilo y sus isómeros, y similares.

- 50 El término “alquilo C₁₋₄” como grupo o parte de un grupo se refiere a un radical hidrocarbilo de fórmula C_nH_{2n+1} en el que n es un número que oscila entre 1 y 4. Los grupos alquilo C₁₋₄ comprenden desde 1 hasta 4 átomos de carbono, preferiblemente desde 1 hasta 3 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 2 átomos de carbono. Alquilo C₁₋₄
55 incluye todos los grupos alquilo lineales, o ramificados, con entre 1 y 4 átomos de carbono, y por tanto incluye tales como por ejemplo metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, 2-metil-etilo, butilo y sus isómeros (por ejemplo *n*-butilo, *isobutilo* y *terc*-butilo); y similares.

- 60 El término “alquilo C₂₋₆” como grupo o parte de un grupo se refiere a un radical hidrocarbilo de fórmula C_nH_{2n+1} en el que n es un número que oscila entre 2 y 6. Los grupos alquilo C₂₋₆ comprenden desde 2 hasta 6 átomos de carbono, en particular desde 2 hasta 4 átomos de carbono, más en particular desde 2 hasta 3 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados y pueden estar sustituidos tal como se indica en el presente documento. Cuando se usa un subíndice en el presente documento tras un átomo de carbono, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que el grupo nombrado puede contener. Por tanto, por ejemplo, alquilo C₂₋₆ incluye todos los
65 grupos alquilo lineales, o ramificados, con entre 2 y 6 átomos de carbono, y por tanto incluye tales como por ejemplo etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, 2-metil-etilo, butilo y sus isómeros (por ejemplo *n*-butilo, *isobutilo* y *terc*-butilo), pentilo y sus

isómeros, hexilo y sus isómeros, y similares.

El término "alquiloxilo C₁₋₆" como grupo o parte de un grupo se refiere a un radical que tiene la fórmula OR^b en la que R^b es alquilo C₁₋₆. Los ejemplos no limitativos de alquiloxilo adecuado incluyen metiloxilo, etiloxilo, propiloxilo, isopropiloxilo, butiloxilo, isobutiloxilo, *sec*-butiloxilo, *terc*-butiloxilo, pentiloxilo y hexiloxilo.

El término "alquiloxilo C₁₋₄" como grupo o parte de un grupo se refiere a un radical que tiene la fórmula OR^c en la que R^c es alquilo C₁₋₄. Los ejemplos no limitativos de alquiloxilo C₁₋₄ adecuado incluyen metiloxilo (también metoxilo), etiloxilo (también etoxilo), propiloxilo, isopropiloxilo, butiloxilo, isobutiloxilo, *sec*-butiloxilo y *terc*-butiloxilo.

En el marco de esta solicitud, alqueno C₂₋₆ es un radical hidrocarbonado lineal o ramificado que tiene desde 2 hasta 6 átomos de carbono que contiene un doble enlace tal como etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, 1-propen-2-ilo, hexenilo y similares.

El término "cicloalquilo C₃₋₇" solo o en combinación, se refiere a un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene desde 3 hasta 7 átomos de carbono. Los ejemplos no limitativos de cicloalquilo C₃₋₇ adecuado incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

El término "alcanodiilo C₁₋₃" como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada bivalentes que tienen desde 1 hasta 3 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metileno o metanodiilo, etano-1,2-diilo, propano-1,3-diilo, propano-1,2-diilo, y similares.

El término "alcanodiilo C₂₋₆" como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada bivalentes que tienen desde 2 hasta 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, etano-1,2-diilo, propano-1,3-diilo, propano-1,2-diilo, butano-1,4-diilo, pentano-1,5-diilo, hexano-1,6-diilo, 2-metilbutano-1,4-diilo, 3-metilpentano-1,5-diilo y similares.

En una realización particular, alcanodiilo C₁₋₃ y alcanodiilo C₂₋₆ definen radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal bivalentes.

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

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

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

Cuando se define L² como por ejemplo NR^{13b}-alcanodiilo C₁₋₃, esto significa que el nitrógeno de NR^{13b} está unido al resto triazol, y alcanodiilo C₁₋₃ está unido al grupo R².

Cuando se define L² como por ejemplo alcanodiil C₁₋₃-NR^{13c}, esto significa que alcanodiilo C₁₋₃ está unido al resto triazol, y que el nitrógeno de NR^{13b} está unido al grupo R².

El símbolo "--" indica el punto de unión del resto de la molécula.

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

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

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

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

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

invención.

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

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

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

20 Las sales de adición de ácido y base farmacéuticamente aceptables tal como se mencionaron anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento pretenden comprender las formas de sal de adición de ácido y base terapéuticamente activas, no tóxicas que los compuestos de fórmula (I) pueden formar. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse convenientemente tratando la forma de base con tal ácido apropiado. Los ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como hidrácidos halogenados, por ejemplo ácido clorhídrico o bromhídrico, ácidos sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácidos acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir etanodioico), malónico, succínico (es decir ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclámico; salicílico, p-aminosalicílico, pamoico y similares. De manera inversa dichas formas de sal pueden convertirse mediante tratamiento con una base apropiada en la forma de base libre.

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

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

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

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

65 Por tanto, un compuesto según la invención comprende inherentemente un compuesto con uno o más isótopos de uno o más elementos, y mezclas de los mismos, incluyendo un compuesto radiactivo, también denominado compuesto radiomarcado, en el que uno o más átomos no radiactivos se han remplazado por uno de sus isótopos radiactivos. Mediante el término "compuesto radiomarcado" se quiere decir cualquier compuesto según la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que contiene al menos un átomo radiactivo. Por ejemplo, un

5 compuesto puede marcarse con isótopos radiactivos que emiten positrones o radiación gamma. Para las técnicas de unión de radioligando, el átomo ^3H o el átomo ^{125}I es el átomo de elección que va a remplazarse. Para las técnicas de obtención de imágenes, los isótopos radiactivos que emiten positrones (PET) más usados comúnmente son ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , todos los cuales se producen mediante acelerador y tienen semividas de 20, 100, 2 y 10 minutos (min) respectivamente. Puesto que las semividas de estos isótopos radiactivos son tan cortas, sólo es viable usarlos en instituciones que tienen un acelerador en el sitio para su producción, limitando así su uso. Los más ampliamente usados de éstos son ^{18}F , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{201}Tl y ^{123}I . El experto en la técnica conoce el manejo de estos isótopos radiactivos, su producción, aislamiento e incorporación en una molécula.

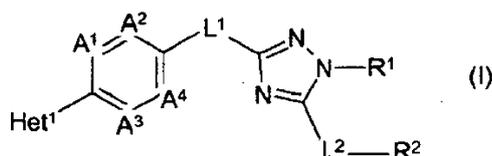
10 En particular, el átomo radiactivo se selecciona del grupo de hidrógeno, carbono, nitrógeno, azufre, oxígeno y halógeno. En particular, el isótopo radiactivo se selecciona del grupo de ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br y ^{82}Br .

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

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

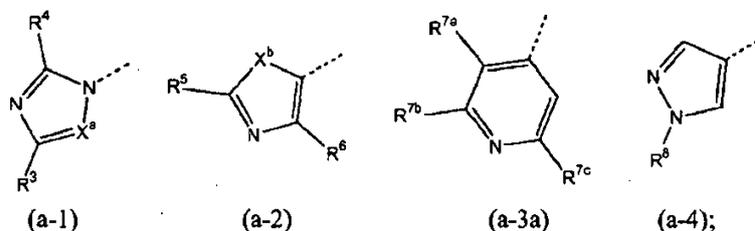
A continuación se exponen características preferidas de los compuestos de esta invención.

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



y formas estereoisoméricas de los mismos, en la que

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



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

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

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

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

X^a es CH o N;

45 X^b es O o S;

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

A^2 , A^3 y A^4 son cada uno independientemente CH o N;

50 siempre que como máximo dos de A^1 , A^2 , A^3 y A^4 sean N;

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

R¹ es cicloalquilo C₃₋₇; alqueno C₂₋₆; o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, NR^{11a}R^{12a}, cicloalquilo C₃₋₇ y alquilo C₁₋₆; en el que cada cicloalquilo C₃₋₇ puede estar sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₄, ciano y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

L² representa un enlace directo; carbonilo; O; S; S(=O)_p; NR^{13a}; NR^{13b}-alcanodiilo C₁₋₃; alcanodiil C₁₋₃-NR^{13c}; alcanodiil C₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; o alcanodiil C₁₋₃ en el que dos átomos de hidrógeno geminales pueden estar reemplazados por alcanodiil C₂₋₆;

p representa 1 ó 2;

R² es pirrolidinilo; tetrahidrofuranilo; piperidinilo; tetrahidropirano; morfolinilo; piperazinilo; cicloalquilo C₃₋₇; hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-ilo; 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo; 2,3-dihidro-1H-indol-1-ilo; 3,4-dihidro-1(2H)-quinolinilo; 3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinilo; 1,2-dihidropiridinilo; indanilo; 1,3-benzodioxolilo; o Ar; en el que pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropirano, morfolinilo, piperazinilo, cicloalquilo C₃₋₇, hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-ilo, 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-1-ilo, 3,4-dihidro-1(2H)-quinolinilo, 3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinilo, 1,2-dihidropiridinilo, indanilo y 1,3-benzodioxolilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquilcarbonilo C₁₋₄, hidroxilo, oxo, halo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, Ar y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; en el que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₄, ciano, NR^{11b}R^{12b}, morfolinilo, alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes halo y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en furanilo, tioenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, en el que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros puede estar sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₄, ciano, NR^{11c}R^{12c}, morfolinilo y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

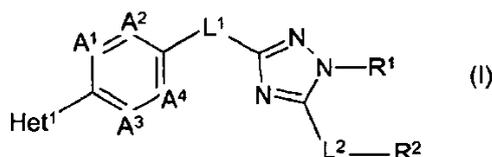
cada R^{11a}, R^{11b} y R^{11c} es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o alquilcarbonilo C₁₋₄;

cada R^{12a}, R^{12b} y R^{12c} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

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

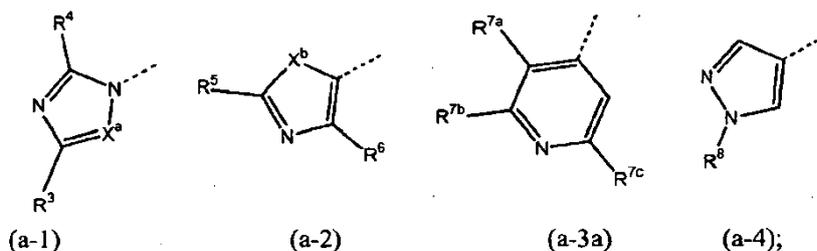
y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

En una realización, la presente invención se refiere a compuestos novedosos de fórmula (I):



y formas estereoisoméricas de los mismos, en la que

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



R³ es alquilo C₁₋₄;

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

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

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

X^a es CH o N;

X^b es O o S;

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

A², A³ y A⁴ son cada uno independientemente CH o N;

siempre que como máximo dos de A¹, A², A³ y A⁴ sean N;

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

R¹ es cicloalquilo C₃₋₇; o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, NR^{11a}R^{12a}, cicloalquilo C₃₋₇ y alquioxilo C₁₋₆; en el que cada cicloalquilo C₃₋₇ puede estar sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C₁₋₄, ciano y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

L² representa un enlace directo; carbonilo; O; S; S(=O)_p; NR^{13a}; NR^{13b}-alcanodiilo C₁₋₃; alcanodiil C₁₋₃-NR^{13c}; alcanodiilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; o alcanodiilo C₁₋₃ en el que dos átomos de hidrógeno geminales pueden estar reemplazados por alcanodiilo C₂₋₆;

p representa 1 ó 2;

R² es pirrolidinilo; tetrahydrofuranilo; piperidinilo; tetrahidropirano; morfolinilo; piperazinilo; cicloalquilo C₃₋₇; 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo; 2,3-dihidro-1H-indol-1-ilo; 3,4-dihidro-1(2H)-quinolinilo; 3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinilo; 1,2-dihidropiridinilo; indanilo; 1,3-benzodioxolilo; o Ar; en el que pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropirano, morfolinilo, piperazinilo, cicloalquilo C₃₋₇, 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-1-ilo, 3,4-dihidro-1(2H)-quinolinilo, 3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinilo, 1,2-dihidropiridinilo, indanilo y 1,3-benzodioxolilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alqueno C₂₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₄, oxo, halo, alquioxilo C₁₋₄, alquioxycarbonilo C₁₋₄, Ar y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; en el que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C₁₋₄, ciano, NR^{11b}R^{12b}, morfolinilo, alquioxilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes halo y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en furanilo, tiofenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, en el que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros puede estar sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C₁₋₄, ciano, NR^{11c}R^{12c}, morfolinilo y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

cada R^{11a}, R^{11b} y R^{11c} es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o alquilcarbonilo C₁₋₄;

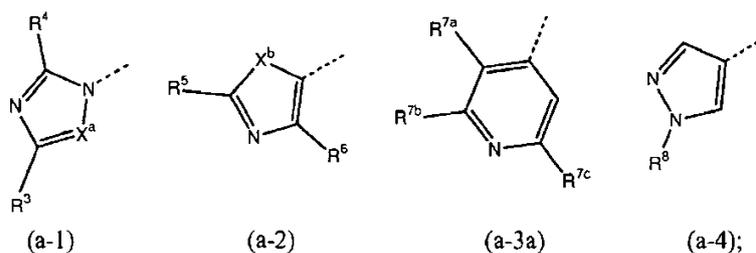
cada R^{12a}, R^{12b} y R^{12c} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

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

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

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

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



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

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

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

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

X^a es CH o N;

- 15 X^b es O o S;

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

- 20 A^2 , A^3 y A^4 son cada uno independientemente CH o N;

siempre que como máximo dos de A^1 , A^2 , A^3 y A^4 sean N;

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

- 25 R^1 es cicloalquilo C_{3-7} ; o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, $NR^{11a}R^{12a}$, cicloalquilo C_{3-7} y alquiloxilo C_{1-6} ; en el que cada cicloalquilo C_{3-7} puede estar sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo C_{1-4} , ciano y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

- 30 L^2 representa un enlace directo; carbonilo; O; S; $S(=O)_p$; NR^{13a} ; NR^{13b} -alcanodiilo C_{1-3} ; alcanodiil $C_{1-3}-NR^{13c}$; o alcanodiilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; o dos átomos de hidrógeno geminales unidos a un átomo de carbono en dicho alcanodiilo C_{1-3} pueden reemplazarse opcionalmente por alcanodiilo C_{2-6} ;

- 35 p representa 1 ó 2;

- 40 R^2 es tetrahidropiraniilo; tetrahidrofuraniilo; piperidinilo; morfolinilo; pirrolidinilo; piperazinilo; cicloalquilo C_{3-7} ; 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo; 2,3-dihidro-1H-indol-1-ilo; 3,4-dihidro-1(2H)-quinolinilo; 3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinilo; 1,2-dihidropiridinilo; indaniilo; 1,3-benzodioxolilo; o Ar; en el que piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, cicloalquilo C_{3-7} , tetrahidrofuraniilo, tetrahidropiraniilo, 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-1-ilo, 3,4-dihidro-1(2H)-quinolinilo, 3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinilo, 1,2-dihidropiridinilo, indaniilo y 1,3-benzodioxolilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alqueno C_{2-6} , alquilcarbonilo C_{1-4} , oxo, halo, alquiloxilo C_{1-4} , alquiloxycarbonilo C_{1-4} , Ar y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; en el que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo C_{1-4} , ciano, $NR^{11b}R^{12b}$, morfolinilo, alquiloxilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes halo y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, oxazolilo, furaniilo, tiofenilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridazinilo y pirazinilo, en el que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros puede estar sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo C_{1-4} , ciano, $NR^{11c}R^{12c}$, morfolinilo y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

cada R^{11a} , R^{11b} y R^{11c} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} o alquilcarbonilo C_{1-4} ;

- 55 cada R^{12a} , R^{12b} y R^{12c} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

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

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

- 5 Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en los que se aplican una o más de las siguientes restricciones:
- (i) Het¹ es un heterociclo, que tiene la fórmula (a-1), (a-2) o (a-3);
- 10 (ii) R³ es alquilo C₁₋₄;
- (iii) R⁴, R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;
- 15 (iv) R^{7a} es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₄; R^{7b} y R^{7c} son cada uno independientemente hidrógeno, halo, ciano, alquiloxilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;
- (v) R¹ es cicloalquilo C₃₋₇; alqueno C₂₋₆; o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, NR^{11a}R^{12a}, cicloalquilo C₃₋₇ y alquiloxilo C₁₋₆;
- 20 (vi) L² representa un enlace directo; carbonilo; O; S; S(=O)_p; NR^{13a}; NR^{13b}-alcanodiilo C₁₋₃; alcanodiil C₁₋₃-NR^{13c}; o alcanodiilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; en el que p representa 1 ó 2;
- 25 (vii) R² es pirrolidinilo; tetrahydrofuranilo; piperidinilo; tetrahidropiranilo; morfolinilo; piperazinilo; cicloalquilo C₃₋₇; hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-ilo; 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo; 2,3-dihidro-1H-indol-1-ilo; 3,4-dihidro-1(2H)-quinolinilo; 3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinilo; 2-oxo-5-(trifluorometil)-1(2H)-piridinilo; indanilo; 1,3-benzodioxolilo; o Ar; en el que pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, piperazinilo, cicloalquilo C₃₋₇, hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-ilo, 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-1-ilo, 3,4-dihidro-1(2H)-quinolinilo, 3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinilo, indanilo y 1,3-benzodioxolilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquilcarbonilo C₁₋₄, hidroxilo, halo, alquiloxilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alquiloxicarbonilo C₁₋₄, Ar y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; en el que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo C₁₋₄, ciano, NR^{11b}R^{12b}, morfolinilo, alquiloxilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes halo y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;
- 30 (viii) cada R^{11a} y R^{11b} es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o alquilcarbonilo C₁₋₄;
- 40 (ix) cada R^{12a} y R^{12b} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- (x) cada R^{13a}, R^{13b} y R^{13c} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo.
- 45 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, en la que
- Het¹ es un heterociclo, que tiene la fórmula (a-1), (a-2) o (a-3);
- 50 R³ es alquilo C₁₋₄; en particular metilo;
- R⁴ es hidrógeno;
- R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; en particular hidrógeno o metilo;
- 55 R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; en particular hidrógeno o metilo;
- R^{7a} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; en particular hidrógeno o metilo;
- 60 R^{7b} es hidrógeno, alquiloxilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo, en particular hidrógeno, metilo, trifluorometilo o metoxilo;
- R^{7c} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; en particular hidrógeno o metilo;
- 65 X^a es CH o N;

X^b es O;

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

5 A^2 es CH o N;

A^3 y A^4 son CH;

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

15 R^1 es cicloalquilo C_{3-7} ; alqueno C_{2-6} ; o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en $NR^{11a}R^{12a}$, 1-pirrolidinilo y alquioxilo C_{1-6} ; en particular R^1 es ciclopropilo; 1-propen-3-ilo; o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en 1-pirrolidinilo, $NR^{11a}R^{12a}$ y metoxilo;

20 L^2 representa un enlace directo; O; NR^{13a} ; o alcanodiilo C_{1-3} ; en particular L^2 representa un enlace directo; O; NR^{13a} ; o metileno;

25 R^2 es pirrolidinilo; piperidinilo; morfolinilo; piperazinilo; hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-ilo; 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo; 2,3-dihidro-1H-indol-1-ilo; 3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinilo; 2-oxo-5-(trifluorometil)-1(2H)-piridinilo; o Ar; en el que pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo y hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-ilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-7} , alquilcarbonilo C_{1-4} , hidroxilo, halo, alquioxilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , alquioxicarbonilo C_{1-4} , Ar y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; en particular en el que pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo y hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-ilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en ciclopropilo, acetilo, hidroxilo, fluoro, isopropiloxilo, metoximetilo, *terc*-butoxicarbonilo, Ar y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; en el que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, morfolinilo, alquioxilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; en particular cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en cloro, fluoro, morfolinilo, metoxilo, metilo y trifluorometilo;

35 cada R^{11a} es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o alquilcarbonilo C_{1-4} ; en particular hidrógeno, isopropilo, metilo o metilcarbonilo;

cada R^{12a} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; en particular hidrógeno o metilo;

40 R^{13a} es hidrógeno;

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos

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

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

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

R^4 es hidrógeno;

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

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

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

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

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

65 X^a es CH o N;

X^b es O;

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

5 A^2 es CH o N;

A^3 y A^4 son CH;

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

15 R^1 es cicloalquilo C_{3-7} ; alqueno C_{2-6} ; o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en $NR^{11a}R^{12a}$, 1-pirrolidinilo y alquioxilo C_{1-6} ; en particular R^1 es ciclopropilo; 1-propen-3-ilo; o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en 1-pirrolidinilo, $NR^{11a}R^{12a}$ y metoxilo;

L^2 representa un enlace directo; O; NR^{13a} ; o alcanodiilo C_{1-3} ; en particular L^2 representa un enlace directo; O; NR^{13a} ; o metileno;

20 R^2 es pirrolidinilo; piperidinilo; morfolinilo; piperazinilo; hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-ilo; 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo; 2,3-dihidro-1H-indol-1-ilo; 3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinilo; 2-oxo-5-(trifluorometil)-1(2H)-piridinilo; o Ar; en el que pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo y hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-ilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-7} , alquilcarbonilo C_{1-4} , hidroxilo, halo, alquioxilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , Ar y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; en particular en el que pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo y hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-ilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en ciclopropilo, acetilo, hidroxilo, fluoro, isopropiloxilo, metoximetilo, *tert*-butoxicarbonilo, Ar y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, morfolinilo, alquioxilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; en particular cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en cloro, fluoro, morfolinilo, metoxilo, metilo y trifluorometilo;

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

cada R^{12a} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; en particular hidrógeno o metilo;

R^{13a} es hidrógeno;

40 y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos

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

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

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

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

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

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

X^a es CH o N;

X^b es O;

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

A^2 , A^3 y A^4 son cada uno independientemente CH o N;

siempre que como máximo dos de A^1 , A^2 , A^3 y A^4 sean N;

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

R¹ es alquilo C₁₋₆ o alquilo C₂₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes NH₂;

L² representa un enlace directo; O; NH; o alcanodiilo C₁₋₃;

5 R² es pirrolidinilo; piperidinilo; morfolinilo; 3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinilo; o Ar; en el que pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo y 3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en Ar y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; en el que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

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

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

(b) R³ es alquilo C₁₋₄;

25 (c) R⁴, R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

(d) R^{7a} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

(e) R^{7b} y R^{7c} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

30 (f) X^b es O;

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

35 (h) A² es CH o N; y A³ y A⁴ son CH;

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

(j) R¹ es alquilo C₁₋₆ o alquilo C₂₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes NH₂;

40 (k) L² representa un enlace directo; O; NH; o alcanodiilo C₁₋₃;

45 (l) R² es pirrolidinilo; piperidinilo; morfolinilo; 3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinilo; o Ar; en el que pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo y 3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en Ar y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; en el que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo.

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

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

55 (b) R³ es metilo;

(c) R⁴, R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente hidrógeno o metilo;

60 (d) R^{7a} es hidrógeno o metilo;

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

(f) X^b es O;

65 (g) A¹ es CR⁹; en el que R⁹ es hidrógeno, fluoro o metoxilo;

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

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

5 (j) R^1 es alquilo C_{1-4} o 2-aminoetilo; en particular R^1 es metilo, etilo, isopropilo o 2-aminoetilo;

(k) L^2 representa un enlace directo; O; NH; o alcanodiilo C_{1-3} ;

10 (l) R^2 es pirrolidinilo; piperidinilo; morfolinilo; 3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinilo; o Ar; en el que pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo y 3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en Ar y metilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; en el que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en cloro, metoxilo y metilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes fluoro.

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

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

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

(iii) R^4 es hidrógeno;

25 (iv) R^{7a} y R^{7b} are hidrógeno; R^{7c} es alquilo C_{1-4} ; en particular R^{7c} es metilo;

(v) X^a es N;

30 (vi) A^1 es CR^9 en el que R^9 es alquiloxilo C_{1-4} ; en particular R^9 es metoxilo; A^2 , A^3 y A^4 son CH;

(vii) L^1 es NH;

35 (viii) R^1 es alquilo C_{1-6} ; en particular alquilo C_{1-4} ; más en particular isopropilo;

(ix) L^2 representa un enlace directo;

40 (x) R^2 es piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de alquilo C_{1-4} en el que alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; en particular R^2 es piperidinilo sustituido con un resto trifluorometilo; más en particular R^2 es 1-piperidinilo sustituido con un resto trifluorometilo; incluso más en particular R^2 es 1-piperidinilo sustituido con un resto trifluorometilo en la posición meta.

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

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

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

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

60 Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en los que Het^1 es un heterociclo, que tiene la fórmula (a-1), (a-2), (a-3a) o (a-4).

65 Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en los que Het^1 es un heterociclo, que tiene la fórmula (a-1), (a-2) o (a-3); en particular Het^1 es (a-2) o (a-3).

Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R^9 es hidrógeno o alquiloilo C_{1-4} ; en particular alquiloilo C_{1-4} .

- 5 Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en los que al menos uno de A^1 , A^2 , A^3 y A^4 es distinto de CH.

- 10 Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en los que al menos uno de A^1 , A^2 , A^3 y A^4 es N; preferiblemente en los que exactamente uno de A^1 , A^2 , A^3 y A^4 es N.

- 15 Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en los que A^3 y A^4 son CH.

Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en los que como máximo uno de A^1 , A^2 , A^3 y A^4 es N.

- 20 Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en los que pirrolidinilo es 1-pirrolidinilo, piperidinilo es 1-piperidinilo y morfolinilo es 4-morfolinilo.

- 25 Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R^4 , R^5 , R^6 y R^8 son cada uno independientemente hidrógeno o alquiloilo C_{1-4} .

- 30 Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en los que L^2 es O o un enlace covalente; en particular O.

- 35 Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en los que L^2 es S; $S(=O)_p$; NR^{13b} -alcanodiilo C_{1-3} ; alcanodiil C_{1-3} - NR^{13c} ; o alcanodiilo C_{1-3} sustituido con uno o más sustituyentes halo.

- 40 Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en los que L^2 es O o un enlace covalente, en particular O; y R^2 es Ar, o piperidinilo sustituido con un grupo trifluorometilo; en particular R^2 es Ar o 1-piperidinilo sustituido con un grupo trifluorometilo; más en particular R^2 es Ar.

- 45 Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R^2 no está unido con, si es aplicable, su átomo de nitrógeno o uno de sus átomos de nitrógeno a L^2 en el caso en que L^2 representa NR^{13a} , S, $S(=O)_p$, O, o alcanodiil C_{1-3} - NR^{13c} ; en particular en el que R^2 no está unido con, si es aplicable, su átomo de nitrógeno o uno de sus átomos de nitrógeno a L^2 en el caso en que L^2 representa NR^{13a} o alcanodiil C_{1-3} - NR^{13c} .

- 50 Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en los que L^2 no representa S, $S(=O)_p$, O, NR^{13a} o alcanodiil C_{1-3} - NR^{13c} en el caso en que R^2 está unido a L^2 con un átomo de nitrógeno; en particular en el que L^2 no representa NR^{13a} o alcanodiil C_{1-3} - NR^{13c} en el caso en que R^2 está unido a L^2 con un átomo de nitrógeno.

- 55 Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en los que pirrolidinilo es 1-pirrolidinilo, piperidinilo es 1-piperidinilo, morfolinilo es 4-morfolinilo, piperazinilo es 1-piperazinilo.

- 60 Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en los que L^2 representa un enlace directo; carbonilo; O; S; $S(=O)_p$; NR^{13b} -alcanodiilo C_{1-3} ; alcanodiilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; o alcanodiilo C_{1-3} en el que dos átomos de hidrógeno geminales pueden estar reemplazados por alcanodiilo C_{2-6} .

- 65 Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en los que L^2 representa un enlace directo; carbonilo; O; S; $S(=O)_p$; NR^{13b} -alcanodiilo C_{1-3} ; alcanodiilo C_{1-3} opcionalmente

sustituido con uno o más sustituyentes halo; o alcanodiilo C₁₋₃ en el que dos átomos de hidrógeno geminales pueden estar reemplazados por alcanodiilo C₂₋₆; y en el que pirrolidinilo es 1-pirrolidinilo, piperidinilo es 1-piperidinilo, morfolinilo es 4-morfolinilo, piperazinilo es 1-piperazinilo.

- 5 Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en los que L¹ es O, carbonilo, NR¹⁰, NH-(C=O) o (C=O)-NH; en el que R¹⁰ es alquilo C₁₋₄.

- 10 Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R² es Ar; en particular R² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halo o trifluorometilo; más en particular R² es fenilo sustituido con un sustituyente de halo o trifluorometilo; preferiblemente R² es fenilo sustituido con un átomo de cloro; lo más preferiblemente R² es fenilo sustituido con un átomo de cloro en una posición orto.

- 15 Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en los que L² es un enlace directo u O; en particular un enlace directo; y R² es fenilo o piperidinilo, ambos sustituidos con un sustituyente en la posición orto o meta, seleccionándose dicho sustituyente del grupo que consiste en halo y trifluorometilo; en particular R² es fenilo o piperidinilo, en el que fenilo y piperidinilo están sustituidos con un resto trifluorometilo en la posición orto o meta.

- 20 Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en el que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₄, ciano, NR^{11b}R^{12b}, morfolinilo, alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes halo y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo.

- 25 Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R¹ es alquilo C₁₋₆; preferiblemente alquilo C₁₋₄; más preferiblemente isopropilo.

- 30 Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en los que se aplica la siguiente restricción: R² es pirrolidinilo; tetrahydrofuranilo; piperidinilo; tetrahidropiranilo; morfolinilo; piperazinilo; cicloalquilo C₃₋₇; 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo; 2,3-dihidro-1H-indol-1-ilo; 3,4-dihidro-1(2H)-quinolinilo; 3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinilo; 1,2-dihidropiridinilo; indanilo; 1,3-benzodioxolilo; o Ar; en el que pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, piperazinilo, cicloalquilo C₃₋₇, 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-1-ilo, 3,4-dihidro-1(2H)-quinolinilo, 3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinilo, 1,2-dihidropiridinilo, indanilo y 1,3-benzodioxolilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alqueno C₂₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₄, halo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, Ar y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; en el que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₄, ciano, NR^{11b}R^{12b}, morfolinilo y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo.

Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en los que se aplica la siguiente restricción:

- 50 R² es pirrolidinilo; tetrahydrofuranilo; piperidinilo; tetrahidropiranilo; morfolinilo; piperazinilo; cicloalquilo C₃₋₇; 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo; 2,3-dihidro-1H-indol-1-ilo; 3,4-dihidro-1(2H)-quinolinilo; 3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinilo; 1,2-dihidropiridinilo; indanilo; o 1,3-benzodioxolilo;

- 55 en el que pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, piperazinilo, cicloalquilo C₃₋₇, 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-1-ilo, 3,4-dihidro-1(2H)-quinolinilo, 3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinilo, 1,2-dihidropiridinilo, indanilo y 1,3-benzodioxolilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alqueno C₂₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₄, oxo, halo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, Ar y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; en particular alqueno C₂₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₄, halo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo.

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

- 65 R¹ es cicloalquilo C₃₋₇; alqueno C₂₋₆; o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo,

NR^{11a}R^{12a}, cicloalquilo C₃₋₇ y alquiloxilo C₁₋₆; en el que cada cicloalquilo C₃₋₇ puede estar sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo C₁₋₄, ciano y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

5 L² representa un enlace directo; carbonilo; O; S; S(=O)_p; NR^{13a}; NR^{13b}-alcanodiilo C₁₋₃; alcanodiil C₁₋₃-NR^{13c}; alcanodiilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; o alcanodiilo C₁₋₃ en el que dos átomos de hidrógeno geminales pueden estar reemplazados por alcanodiilo C₂₋₆;

p representa 1 ó 2;

10 R² es pirrolidinilo; tetrahidrofuranilo; piperidinilo; tetrahidropirano; morfolinilo; piperazinilo; cicloalquilo C₃₋₇; hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-ilo; 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo; 2,3-dihidro-1H-indol-1-ilo; 3,4-dihidro-1(2H)-quinolinilo; 3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinilo; 2-oxo-5-(trifluorometil)-1(2H)-piridinilo; indanilo; 1,3-benzodioxolilo; o Ar; en el que pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropirano, morfolinilo, piperazinilo, cicloalquilo C₃₋₇, hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-ilo, 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-1-ilo, 3,4-dihidro-1(2H)-quinolinilo, 3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinilo, indanilo y 1,3-benzodioxolilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquilcarbonilo C₁₋₄, hidroxilo, halo, alquiloxilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alquiloxicarbonilo C₁₋₄, Ar y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; en el que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo C₁₋₄, ciano, NR^{11b}R^{12b}, morfolinilo, alquiloxilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes halo y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en furanilo, tiofenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, en el que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros puede estar sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo C₁₋₄, ciano, NR^{11c}R^{12c}, morfolinilo y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo. Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en los que L² representa un enlace directo.

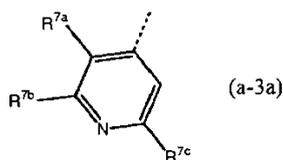
30 Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en los que Het¹ es un heterociclo que tiene la fórmula (a-1).

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

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

45 Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en los que L² representa un enlace directo; carbonilo; O; S; S(=O)_p; NR^{13a}; NR^{13b}-alcanodiilo C₁₋₃; alcanodiil C₁₋₃-NR^{13c}; o alcanodiilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; en el que p representa 1 ó 2.

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



55 Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en los que la expresión "en uno o más grupos CH₂" se restringe a "en uno o dos grupos CH₂".

En una realización, el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que comprende: N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1-(1-metiletil)-5-(3-fenil-1-piperidinil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina,

60 5-(2-clorofenoxi)-N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1-(1-metiletil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina,

N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1-(1-metiletil)-5-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-1,2,4-triazol-3-amina,
 5 5-(3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinil)-N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-amina,
 5-(2-clorofenoxi)-N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-amina,
 N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1-(1-metiletil)-5-[2-(3-metilfenil)-4-morfolinil]-1H-1,2,4-triazol-3-amina,
 10 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-N-[1-metil-5-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-1H-1,2,4-triazol-3-il]-benzamida,
 N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1-(1-metiletil)-5-[3-(trifluorometil)-1-piperidinil]-1H-1,2,4-triazol-3-amina,
 N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-5-[3-(3-metoxifenil)-1-pirrolidinil]-1-(1-metiletil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina,
 15 5-(3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinil)-N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1-(1-metiletil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina,
 3-[[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]amino]-5-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-1H-1,2,4-triazol-1-etanamina,
 5-(2-clorofenoxi)-N-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-amina,
 20 N⁵-(2-clorofenil)-N³-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina,
 2-piridinamina, 6-metoxi-N-[1-(1-metiletil)-5-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-1,2,4-triazol-3-il]-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-N-
 [3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-5-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-1,2,4-triazol-3-amina,
 25 1-metil-N-[4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-5-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-1,2,4-triazol-3-amina,
 5-(2,6-dimetil-4-morfolinil)-N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1-(1-metiletil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina,
 30 5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1-(1-metiletil)-1H-1,2,4-triazol-3-
 amina,
 N-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1-(1-metiletil)-5-[3-(trifluorometil)-1-piperidinil]-1H-1,2,4-triazol-3-
 35 amina,
 [3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil][1-metil-5-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-1,2,4-triazol-3-il]-metanona,
 N-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1-(1-metiletil)-5-[3-(trifluorometil)-1-piperidinil]-1H-1,2,4-triazol-3-amina .2,2HCl
 40 .2,7H₂O,
 N-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1-(1-metiletil)-5-[3-(trifluorometil)-1-piperidinil]-1H-1,2,4-triazol-3-amina .HCl,
 5-(2-clorofenoxi)-N-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1-(1-metiletil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina .HCl .2,7H₂O,
 45 N-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1-(1-metiletil)-5-[2-(trifluorometil)fenoksi]-1H-1,2,4-triazol-3-amina .HCl .H₂O,
 N-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1-(1-metiletil)-5-[3-(trifluorometil)fenoksi]-1H-1,2,4-triazol-3-amina .HCl .1,5H₂O,
 50 N-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1-metil-5-[3-(trifluorometil)-1-piperidinil]-1H-1, 2 4-triazol-3-amina .1,6HCl
 .2H₂O,
 N-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1-metil-5-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-1,2,4-triazol-3-amina,
 1-metil-N-[4-(4-piridinil)fenil]-5-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-1,2,4-triazol-3-amina,
 55 N-[3-fluoro-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1-metil-5-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-1,2,4-triazol-3-amina,
 5-(2-clorofenoxi)-1-(1-metiletil)-N-[4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1H-1,2,4-triazol-3-amina,
 60 5-(2-clorofenoxi)-N-[3-fluoro-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1-(1-metiletil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina .HCl .H₂O,
 N-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1-metil-5-[2-(trifluorometil)fenoksi]-1H-1,2,4-triazol-3-amina,
 1-metil-5-[3-(trifluorometil)fenil]-N-[4-(2-(trifluorometil)-4-piridinil)fenil]-1H-1,2,4-triazol-3-amina,
 65 5-(2-cloro-5-metoxifenoxi)-N-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1-(1-metiletil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina .HCl .H₂O,

- 5-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenoxi]-N-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1-(1-metiletil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina .HCl,
- 5 5-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenoxi]-N-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-amina,
- 5-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1-(1-metiletil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina,
- 5-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenoxi]-N-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1-(1-metiletil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina,
- 10 N-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1-(1-metiletil)-5-[4-(trifluorometil)-1-piperidinil]-1H-1, 2, 4-triazol-3-amina .2HCl .2H₂O,
- N³-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1-metil-N⁵-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina,
- 15 N-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1-(1-metiletil)-5-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-1-piperazinil]-1H-1,2,4-triazol-3-amina .1,6HCl .2,1H₂O,
- 5-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-1-(1-metiletil)-N-[4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1H-1,2,4-triazol-3-amina,
- 20 1-(1-metiletil)-N-[4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-5-[3-(trifluorometil)-1-piperidinil]-1H-1,2,4-triazol-3-amina .1,8HCl .2,2H₂O,
- N-[3-fluoro-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1-(1-metiletil)-5-[3-(trifluorometil)-1-piperidinil]-1H-1, 2, 4-triazol-3-amina .2,2HCl .2,3H₂O,
- 25 5-(2,5-diclorofenoxi)-N-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1-(1-metiletil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina,
- éster 1,1-dimetiletilico del ácido 4-[3-[[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]amino]-1-(1-metiletil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-1-piperazincarboxílico,
- 30 5-(3-clorofenoxi)-N-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1-(1-metiletil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina,
- 5-(2,4-difluorofenoxi)-1-(1-metiletil)-N-[4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1H-1,2,4-triazol-3-amina .HCl .1,5H₂O,
- 35 5-(2-cloro-6-fluorofenoxi)-N-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1-(1-metiletil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina .HCl .H₂O,
- 5-(2-cloro-5-fluorofenoxi)-1-(1-metiletil)-N-[4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1H-1,2,4-triazol-3-amina,
- 5-(2-clorofenoxi)-N-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1-(3-metoxipropil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina .2HCl,
- 40 5-(2-clorofenoxi)-1-(2-metoxietil)-N-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1H-1,2,4-triazol-3-amina .2HCl,
- 5-(2-cloro-6-metilfenoxi)-1-(1-metiletil)-N-[4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1H-1,2,4-triazol-3-amina,
- 45 5-(2-clorofenoxi)-3-[[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]amino]-1H-1,2,4-triazol-1-etanamina .2HCl,
- 1-(1-metiletil)-N-[4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-5-[2-(trifluorometil)-4-morfolinil]-1H-1,2,4-triazol-3-amina .2HCl .2H₂O,
- N-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1-(1-metiletil)-5-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-1,2,4-triazol-3-amina,
- 50 1-(1-metiletil)-N-[4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-5-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-1,2,4-triazol-3-amina,
- N-[3-fluoro-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1-(1-metiletil)-5-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-1,2,4-triazol-3-amina,
- 55 5-(3-cloro-2-metilfenoxi)-1-(1-metiletil)-N-[4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1H-1,2,4-triazol-3-amina,
- 5-(2-clorofenoxi)-1-(2,2-dimetoxietil)-N-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1H-1,2,4-triazol-3-amina,
- N-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1-(1-metiletil)-5-[3-(4-morfolinil)fenoxi]-1H-1,2,4-triazol-3-amina,
- 60 5-(3,3-dimetil-1-piperidinil)-N-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1-(1-metiletil)-1H-1, 2, 4-triazol-3-amina .2HCl .2,5H₂O,
- N-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1-(1-metiletil)-5-(1-piperidinil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina,
- 65 5-(2-fluoro-6-metilfenoxi)-N-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1-(1-metiletil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina .HCl .H₂O,

- N-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-5-[3-(1-metiletoxi)-1-piperidinil]-1-(1-metiletil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina,
5-[3-(metoximetil)-1-piperidinil]-N-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1-(1-metiletil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina .2HCl,
- 5 5-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenoksi]-N-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1-(1-metiletil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina
.1,2HCl 1,3H₂O,
1-[3-[[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]amino]-1-(1-metiletil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-5-(trifluorometil)-2(1H)-piridinona,
- 10 N-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1-(1-metiletil)-5-(3-propil-1-piperidinil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina .1,8HCl .2H₂O,
5-(3-ciclopropil-1-piperidinil)-N-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1-(1-metiletil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina .1,5HCl
.1,3H₂O,
- 15 5-(2-cloro-6-metilfenoksi)-N-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1-(1-metiletil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina .HCl .1,5H₂O,
5-(2-clorofenoksi)-3-[[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]amino]-N-(1-metiletil)-1H-1,2,4-triazol-1-etanamina,
5-(2-cloro-6-fluorofenoksi)-1-(1-metiletil)-N-[4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1H-1,2,4-triazol-3-amina,
- 20 5-[hexahidro-4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-1,4-diazepin-1-il]-N-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1-(1-metiletil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina .2HCl .2,6H₂O,
5-(2-clorofenoksi)-N-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1-(2-propenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina,
- 25 5-(2-clorofenoksi)-1-ciclopropil-N-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1H-1,2,4-triazol-3-amina .1,4HCl .H₂O,
N-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1-(1-metiletil)-5-[[3-(trifluorometil)ciclohexil]oxi]-1H-1,2,4-triazol-3-amina
.2,4HCl .1,6H₂O,
- 30 N-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1-(1-metiletil)-5-[[3-(trifluorometil)ciclohexil]oxi]-1H-1,2,4-triazol-3-amina
.1,7HCl .2,4H₂O,
5-(4-fluoro-2-metilfenoksi)-1-(1-metiletil)-N-[4-[2-(trifluorometil)-4-piridinil]fenil]-1H-1,2,4-triazol-3-amina,
- 35 3-ciclopropil-1-[3-[[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]amino]-1-(1-metiletil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-3-piperidinol
.HCl .H₂O,
5-(4-fluoro-2-metilfenoksi)-N-[4-(2-metoxi-4-piridinil)fenil]-1-(1-metiletil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina,
- 40 5-(4-fluoro-2-metilfenoksi)-1-(1-metiletil)-N-[4-(4-piridinil)fenil]-1H-1,2,4-triazol-3-amina,
1-acetilhexahidro-4-[3-[[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]amino]-1-(1-metiletil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-1H-1,4-diazepina,
- 45 5-(2-clorofenoksi)-N-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1-[2-(1-pirrolidinil)etil]-1H-1,2,4-triazol-3-amina .2HCl,
5-(2-clorofenoksi)-3-[[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]amino]-N,N-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-etanamina .2HCl,
- 50 5-(4-fluoro-2-metilfenoksi)-N-[4-(6-metoxi-3-piridinil)fenil]-1-(1-metiletil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina,
N-[2-[3-[[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]amino]-5-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-1H-1,2,4-triazol-1-il]etil]-acetamida,
- 55 N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-5-[3-(trifluorometil)-1-piperidinil]-1H-1,2,4-triazol-3-amina,
5-(2-clorofenoksi)-N-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1-(1-metiletil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina 0,4
HCl 1,5H₂O,
- 60 5-(2-clorofenoksi)-N-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1-(1-metiletil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina,
N-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1-(1-metiletil)-5-(3-(trifluorometil)fenoksi)-1H-1,2,4-triazol-3-amina,
- 65 N-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1-(1-metiletil)-5-[3-(trifluorometil)-1-piperazinil]-1H-1,2,4-triazol-3-amina
2,3HCl 3,3H₂O,

N-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1-(1-metiletil)-5-[4-metil-3-(trifluorometil)-1-piperazinil]-1H-1,2,4-triazol-3-amina .HCl .H₂O,

5- (3-cloro-2-metilfenoxi)-N-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1-(1-metiletil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina,

5-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1-(1-metiletil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida,

5-(4-fluorofenil)-N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-amina,

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

En una realización el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que comprende: 5-(2-clorofenoxi)-N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1-(1-metiletil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina, N-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1-(1-metiletil)-5-[3-(trifluorometil)-1-piperidinil]-1H-1,2,4-triazol-3-amina .2,2HCl .2,7H₂O, 5-(2-clorofenoxi)-N-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1-(1-metiletil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina .HCl .2,7H₂O, N-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1-(1-metiletil)-5-[3-(trifluorometil)-1-piperidinil]-1H-1,2, 4-triazol-3-amina, N-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1-(1-metiletil)-5-[2-(trifluorometil)fenoxi]-1H-1,2,4-triazol-3-amina .HCl .H₂O, N-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1-(1-metiletil)-5-[3-(trifluorometil)fenoxi]-1H-1,2, 4-triazol-3-amina .HCl .1,5H₂O, formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, las bases libres y los solvatos de los mismos.

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

PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS

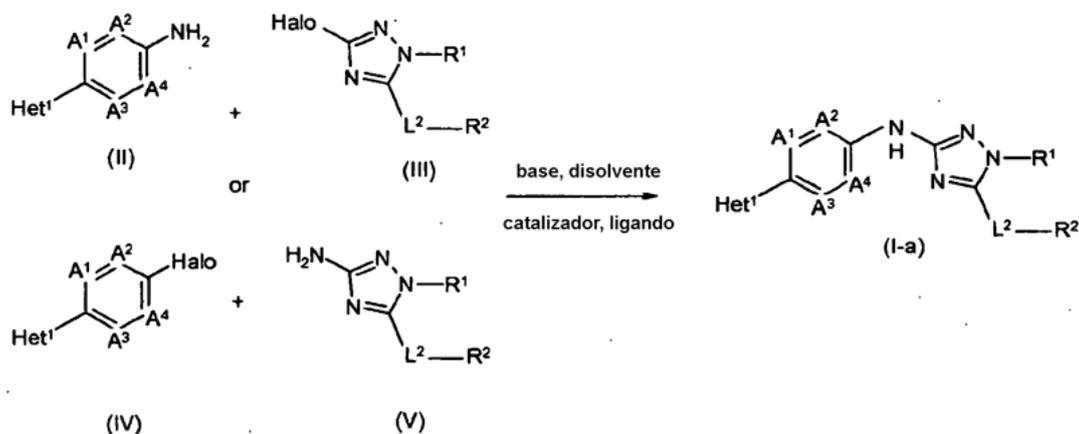
La presente invención también abarca procedimientos para la preparación de los compuestos de fórmula (I) y subgrupos de los mismos. En las reacciones descritas, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo grupos hidroxilo, amino o carboxilo, cuando se desean éstos en el producto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

Los compuestos de fórmula (I) y los subgrupos de los mismos pueden prepararse mediante una sucesión de etapas tal como se describe a continuación en el presente documento. Se preparan generalmente a partir de materiales de partida que o bien están disponibles comercialmente o bien se preparan mediante medios habituales obvios para los expertos en la técnica. Los compuestos de la presente invención también pueden prepararse usando procedimientos de síntesis habituales usados comúnmente por los expertos en la técnica de la química orgánica.

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

Procedimiento experimental 1

En general, los compuestos de fórmula (I) en la que L¹ representa NH, denominados en este caso compuestos de fórmula (I-a), pueden prepararse tal como se expone a continuación en el esquema 1 en el que se define halo como Cl, Br o I, y en el que todas las demás variables se definen tal como se mencionó anteriormente en el presente documento:

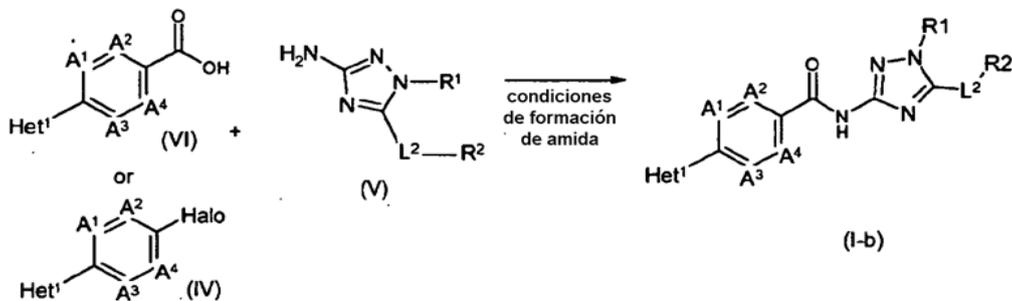


Esquema 1

- 5 Pueden prepararse compuestos de fórmula (I-a) mediante una reacción de acoplamiento entre un producto intermedio de fórmula (II) y un producto intermedio de fórmula (III) o alternativamente mediante una reacción de acoplamiento entre un producto intermedio de fórmula (IV) y un producto intermedio de fórmula (V) (esquema 1). Puede realizarse esta reacción en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, Cs₂CO₃ o *tert*-butóxido de sodio. Puede realizarse la reacción en un disolvente inerte de reacción tal como, por ejemplo, tolueno, DMF, *tert*-butanol (*t*-BuOH) o dioxano. Normalmente se realiza la reacción en presencia de un sistema de catalizador compuesto de un catalizador adecuado tal como acetato de paladio (II) (Pd(OAc)₂) o tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (Pd₂(dba)₃) y un ligando tal como (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis[difenilfosfina] (Xantphos), [1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[difenilfosfina] (BINAP) o dicitclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-il]fosfina (X-phos). Preferiblemente, se lleva a cabo esta reacción bajo una atmósfera inerte, tal como nitrógeno o argón. Pueden potenciarse la velocidad y el rendimiento de la reacción mediante calentamiento asistido por microondas.

Procedimiento experimental 2

- 20 Pueden prepararse compuestos de fórmula (I) en la que L¹ representa (C=O)-NH, denominados en este caso compuestos de fórmula (I-b), mediante reacción de formación de enlace amida convencional, usando un producto intermedio de fórmula (V) como la fuente de amina y un producto intermedio de fórmula (VI) como la fuente de ácido carboxílico. Alternativamente, pueden prepararse compuestos de fórmula (I-b) mediante una reacción de inserción de CO catalizada por Pd entre un producto intermedio de fórmula (IV) y un producto intermedio de fórmula (V).
 25 Ambos protocolos de síntesis se ilustran en el esquema 2, en el que se define halo como Cl, Br o I, y en el que todas las demás variables se definen tal como se mencionó anteriormente. Agitación a temperaturas elevadas (por ejemplo 150°C) y/o presión pueden potenciar la velocidad de la reacción. Puede cargarse la reacción con gas CO y normalmente puede realizarse en un disolvente orgánico tal como THF. Puede catalizarse la reacción mediante una fuente de Pd tal como, por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)paladio (Pd(PPh₃)₄), Pd(OAc)₂ o Pd₂(dba)₃, conjuntamente
 30 con un ligando apropiado.



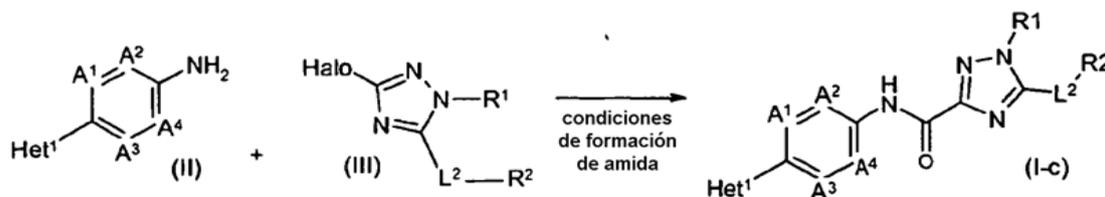
Esquema 2

35

Procedimiento experimental 3

Pueden prepararse compuestos de fórmula (I) en la que L¹ representa NH-(C=O), denominados en este caso compuestos de fórmula (I-c), mediante una reacción de inserción de CO catalizada por Pd entre un producto

intermedio de fórmula (III) y un producto intermedio de fórmula (II), según el esquema 3, en el que se define halo como Cl, Br o I y en el que todas las demás variables se definen tal como se mencionó en el presente documento anteriormente. Agitación a temperaturas elevadas (por ejemplo 150°C) y/o presión pueden potenciar la velocidad de la reacción. Se carga la reacción con gas CO y normalmente se realiza en un disolvente orgánico tal como, por ejemplo, THF. Puede catalizarse la reacción mediante una fuente de Pd tal como, por ejemplo, Pd(OAc)₂, Pd₂(dba)₃ o Pd(PPh₃)₄. Puede añadirse un ligando apropiado a la reacción.



10

Esquema 3

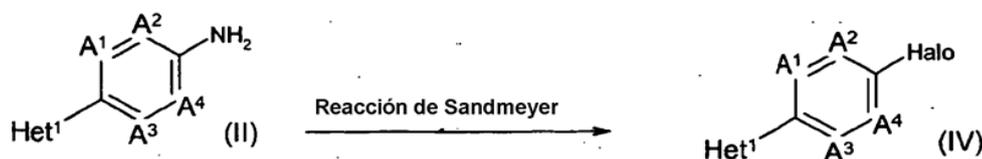
Alternativamente, también puede prepararse un compuesto de fórmula (I-c) mediante una reacción de formación de enlace amida convencional, usando una fuente de amina de fórmula (II) y el derivado de ácido carboxílico correspondiente del producto intermedio de fórmula (III). Esta reacción puede realizarse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

15

Procedimiento experimental 4

Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (IV), en la que todas las variables se definen tal como se mencionó anteriormente, mediante conversión del resto amino en un producto intermedio de fórmula (II) en un grupo halo, conocida como la reacción de Sandmeyer (esquema 4). En el esquema 4, se define halo como I, Br o Cl, y todas las demás variables se definen tal como se mencionó anteriormente en el presente documento. En primer lugar se convierte el producto intermedio (II) en la sal de diazonio correspondiente mediante tratamiento con una fuente de nitrito, tal como NaNO₂ en condiciones ácidas, entonces se trata con una fuente de haluro tal como, por ejemplo, KI, CuBr o CuCl. Pueden usarse condiciones de reacción típicas conocidas por los expertos en la técnica.

25



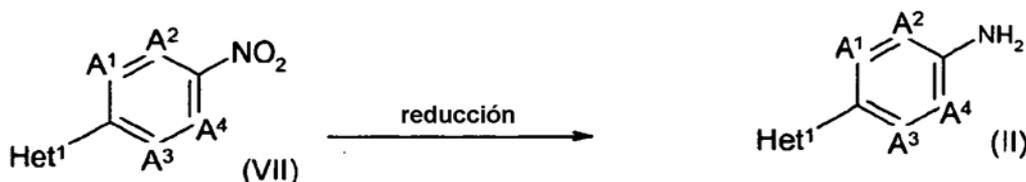
30

Esquema 4

Procedimiento experimental 5

Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (II), en la que todas las variables se definen tal como se mencionó anteriormente, mediante reducción de un producto intermedio de fórmula (VII), según el esquema 5. La reducción de un producto intermedio de fórmula (VII) para dar un producto intermedio de fórmula (II) puede realizarse mediante un método convencional tal como hidrogenación reductora o reducción con un metal o una sal de metal y un ácido [por ejemplo un metal tal como Fe, o una sal de metal tal como SnCl₂ y un ácido tal como un ácido inorgánico (HCl, H₂SO₄ o similares) o un ácido orgánico (ácido acético o similares)]. Alternativamente, pueden usarse otros métodos bien conocidos para convertir un grupo nitro en su amina correspondiente.

40

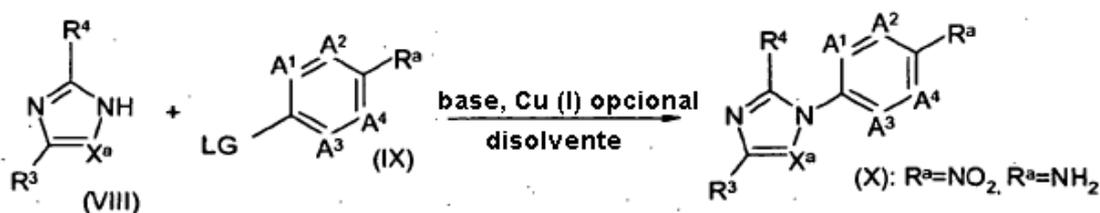


Esquema 5

Procedimiento experimental 6

Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (VII) o (II), en la que Het¹ se restringe a heterociclos que tienen la fórmula (a-1), en la que R^a se define como NO₂ o NH₂, y en la que otras variables se definen tal como se mencionó anteriormente, denominados en este caso un producto intermedio de fórmula (X), mediante una sustitución aromática nucleófila de un producto intermedio de fórmula (IX) con un producto intermedio de fórmula (VIII), según el esquema 6, en el que LG se define como un grupo saliente tal como, por ejemplo, F, Cl, Br, I, tosilato, mesilato o triflato, en particular F, Cl, Br o I, más en particular Cl, Br o I; y en el que todas las demás variables se definen tal como se mencionó en el presente documento anteriormente. Puede realizarse la reacción bajo una atmósfera inerte tal como, por ejemplo, N₂. Agitación a temperaturas elevadas (por ejemplo entre 70-170°C) y/o presión pueden potenciar la velocidad de la reacción. Normalmente se realiza la reacción en un disolvente orgánico tal como DMSO, DMF, o NMP (N-metilpirrolidinona) en presencia de una base tal como K₂CO₃, Cs₂CO₃ o Et₃N.

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

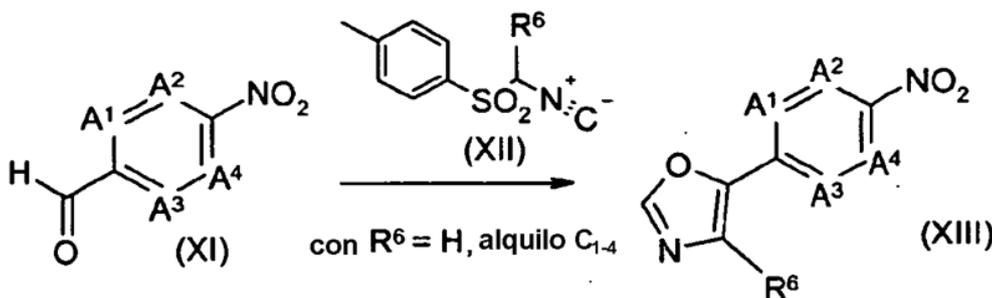


Esquema 6

20

Procedimiento experimental 7

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

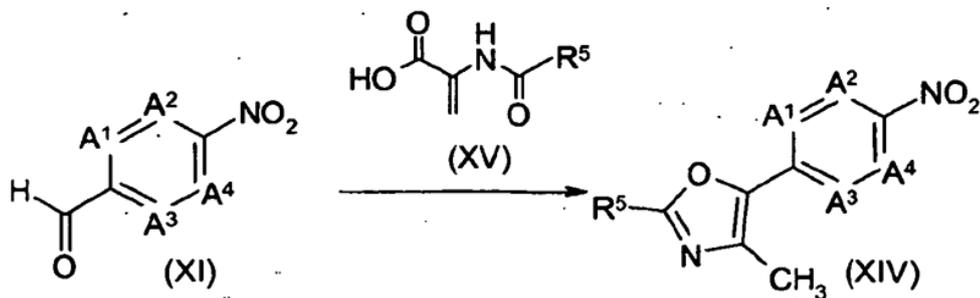


Esquema 7

35

Procedimiento experimental 8

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



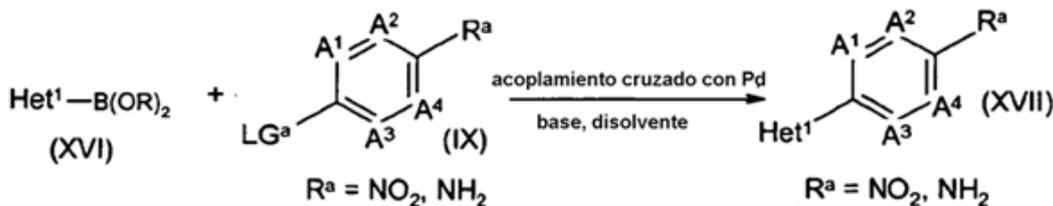
Esquema 8

5

Procedimiento experimental 9

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

20

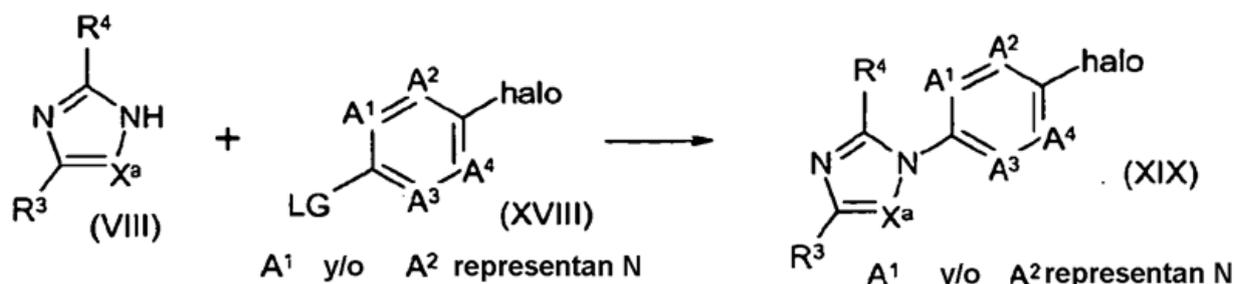


Esquema 9

25 Procedimiento experimental 10

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

35

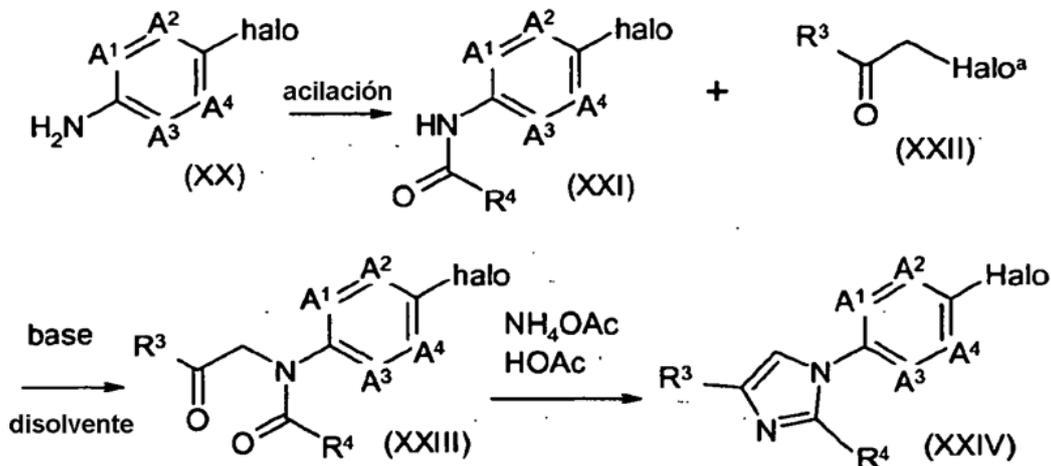


Esquema 10

5 Procedimiento experimental 11

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

20

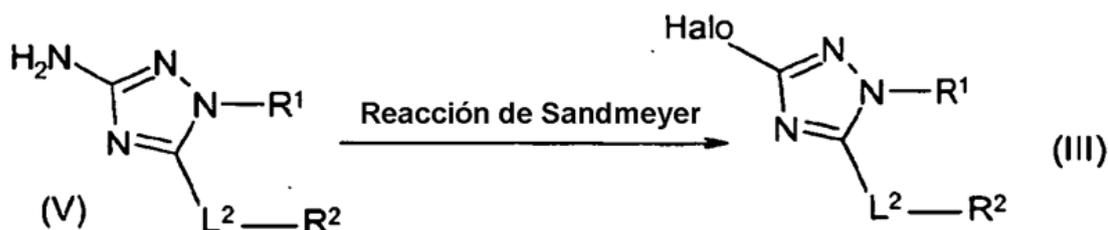


Esquema 11

25 Procedimiento experimental 12

Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (III), en la que todas las variables se definen tal como se mencionó anteriormente, mediante conversión del resto amino en el producto intermedio (V) en un grupo halo mediante una reacción de Sandmeyer (esquema 12). En el esquema 12, se define halo como I, Br o Cl, y todas las demás variables se definen tal como se mencionó en el presente documento anteriormente. En primer lugar se convierte el producto intermedio (V) en la sal de diazonio correspondiente mediante tratamiento con una fuente de nitrito, tal como NaNO₂ en condiciones ácidas o nitrito de isoamilo o nitrito de *t*-butilo en un disolvente orgánico tal como CH₃CN, entonces se trata con una fuente de haluro tal como KI, CuBr o CuCl. Pueden usarse condiciones de reacción típicas conocidas por los expertos en la técnica.

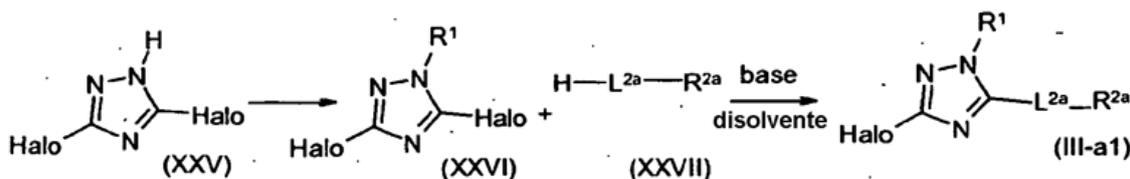
35



Esquema 12

5 Procedimiento experimental 13

Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (III), en la que L^2 se restringe a L^{2a} , siendo L^{2a} NR^{13a} , O o un enlace directo; en la que R^2 se restringe a R^{2a} , siendo R^{2a} piperidinilo, morfolinilo o pirrolidinilo; en la que halo representa Br, I o Cl; y en la que todas las demás variables se definen tal como se mencionó anteriormente, denominado en este caso productos intermedios de fórmula (III-a1), comenzando por la sustitución de un producto intermedio de fórmula (XXV) con R^1 , por ejemplo mediante alquilación con un haluro de alquilo, seguido por una reacción de sustitución regioselectiva entre el producto intermedio obtenido de fórmula (XXVI) y una especie de amina o alcohol (XXVII) según el esquema 13. En el esquema 13, se define halo como I, Br, o Cl y $H-L^{2a}-R^{2a}$ se refiere a un derivado de amina o alcohol. Se realiza la reacción de sustitución en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo K_2CO_3 , y en un disolvente inerte de reacción tal como DMF, CH_3CN y puede incluir también H_2O . Esta reacción normalmente se realiza a temperatura ambiente (t.a.), pero temperaturas elevadas (por ejemplo 40-160°C) en microondas y/o bajo presión pueden potenciar la velocidad de la reacción.



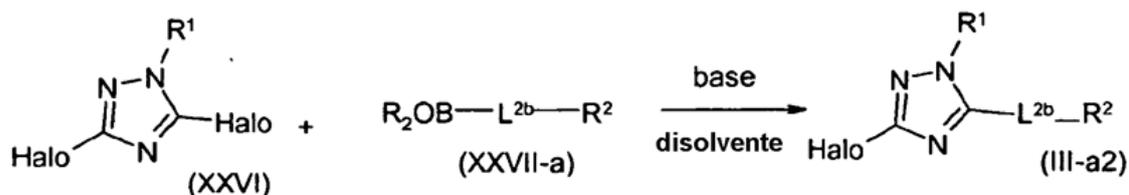
20

Esquema 13

Procedimiento experimental 14

Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (III), en la que L^2 se restringe a L^{2b} , representando L^{2b} un enlace directo; en la que se define halo como I, Br o Cl y en la que todas las demás variables se definen tal como se mencionó anteriormente, denominado en este caso productos intermedios de fórmula (III-a2), mediante una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura entre un producto intermedio de fórmula (XXVI) y (XXVII-a) según el esquema 14. En la fórmula (XXVII), $B(OR)_2$ se refiere al ácido borónico $B(OH)_2$ o su éster de boronato correspondiente tal como el éster de pinacol. Esta reacción está catalizada por un catalizador de Pd tal como, por ejemplo, $Pd(PPh_3)_4$ o $PdCl_2(dppf)$. Se realiza la reacción en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo K_2CO_3 o K_3PO_4 y en un disolvente inerte de reacción tal como tolueno, DMF o MeCN y puede incluir también H_2O . Agitación a temperaturas elevadas (por ejemplo, entre 50-120°C) y/o presión pueden potenciar la velocidad de la reacción, que puede llevarse a cabo usando irradiación de microondas o mediante calentamiento convencional.

35

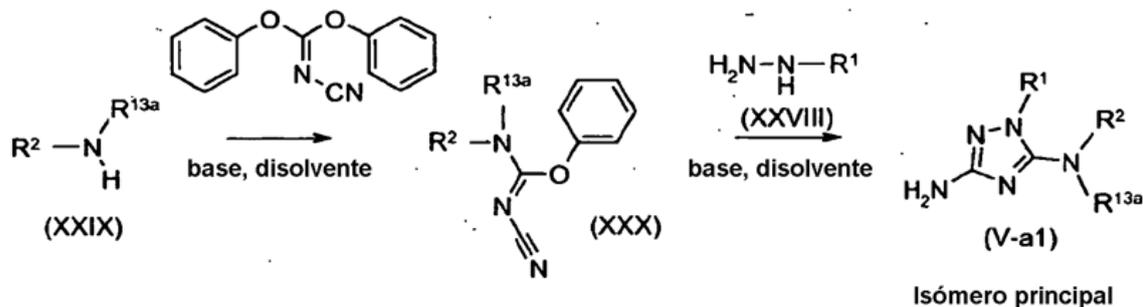


Esquema 14

40 Procedimiento experimental 15

Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (V), en la que L^2 se restringe a L^{2c} , siendo L^{2c} NR^{13a} ,

denominados en este caso productos intermedios de fórmula (V-a1), comenzando por la sustitución de un cianocarbonimidato tal como, por ejemplo, cianocarbonimidato de difenilo (mostrado en el esquema 15) mediante una amina de fórmula (XXIX) en presencia de una base apropiada tal como LiHMDS en un disolvente inerte de reacción tal como THF a t.a. Entonces puede condensarse el producto intermedio (XXX), principalmente de manera regioselectiva, con la hidrazina relevante R¹-NHNH₂ de fórmula (XXVIII) en un disolvente alcohólico tal como propan-2-ol. Agitación a temperaturas elevadas (por ejemplo, entre 40-160°C) y/o presión pueden potenciar la velocidad de la reacción, que puede llevarse a cabo usando irradiación de microondas o mediante calentamiento convencional.



Esquema 15

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

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

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

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

FARMACOLOGÍA

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

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

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

Se ha mostrado previamente que el complejo de γ -secretasa también participa en el procesamiento de la proteína Notch. Notch es una proteína de señalización que desempeña un papel crucial en procesos de desarrollo (por ejemplo revisados en Schweisguth F (2004) Curr. Biol. 14, R129). Con respecto al uso de moduladores de γ -secretasa en terapia, parece particularmente ventajoso no interferir con la actividad de procesamiento de Notch de la actividad γ -secretasa con el fin de evitar supuestos efectos secundarios no deseados. Mientras que los inhibidores

de γ -secretasa muestran efectos secundarios debido a la inhibición concomitante del procesamiento de Notch, los moduladores de γ -secretasa pueden tener la ventaja de disminuir selectivamente la producción de formas altamente agregables y neurotóxicas de A β , es decir A β 42, sin disminuir la producción de formas menos agregables, más pequeñas de A β es decir A β 38 y sin la inhibición concomitante del procesamiento de Notch. Por tanto, se prefieren compuestos que no muestren un efecto sobre la actividad de procesamiento de Notch del complejo de γ -secretasa.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

30 Los compuestos de la presente invención, que pueden ser adecuados para tratar o prevenir la enfermedad de Alzheimer o los síntomas de la misma, pueden administrarse solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La terapia de combinación incluye la administración de una formulación de dosificación farmacéutica individual que contiene un compuesto de fórmula (I) y uno o más agentes terapéuticos adicionales, así como la administración del compuesto de fórmula (I) y cada agente terapéutico adicional en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) y un agente terapéutico pueden administrarse al paciente juntos en una composición de dosificación oral individual tal como un comprimido o una cápsula, o cada agente puede administrarse en formulaciones de dosificación oral separadas.

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

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

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

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

55 Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición, como principio activo en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, portador que puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en una forma de dosificación unitaria adecuada, en particular, para la administración por vía oral, por vía rectal, por vía percutánea, mediante inyección parenteral o mediante inhalación. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y disoluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, comprimidos y cápsulas representan las formas unitarias de dosificación orales más ventajosas en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para composiciones

parenterales, el portador comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros componentes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Pueden prepararse disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprende solución salina, disolución de glucosa o una mezcla de solución salina y disolución de glucosa. Pueden prepararse disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprende solución salina, disolución de glucosa o una mezcla de solución salina y disolución de glucosa. Pueden formularse disoluciones inyectables que contienen compuestos de fórmula (I) en un aceite para acción prolongada. Aceites apropiados para este fin son, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de soja, ésteres de glicerol sintéticos de ácidos grasos de cadena larga y mezclas de estos y otros aceites. También pueden prepararse suspensiones inyectables en cuyo caso pueden emplearse portadores líquidos, agentes de suspensión y similares apropiados. También se incluyen preparaciones en forma sólida que se pretende que se conviertan, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente de potenciación de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, aditivos que no introducen un efecto perjudicial significativo en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de diversas maneras, por ejemplo, como un parche transdérmico, como una pipeta para aplicación en la piel, como una pomada. Las sales de adición de ácido o base de compuestos de fórmula (I), debido a su solubilidad en agua aumentada con respecto a la forma de base o ácido correspondiente, son más adecuadas en la preparación de composiciones acuosas.

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

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

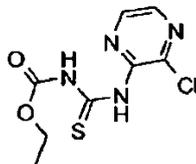
Con el fin de potenciar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de fórmula (I) en composiciones farmacéuticas, puede ser ventajoso emplear α -, β - o γ -ciclodextrinas o sus derivados, en particular ciclodextrinas sustituidas con hidroxialquilo, por ejemplo 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina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

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

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

Ejemplos

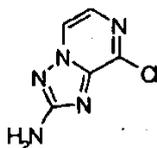
A continuación en el presente documento, el término "THF" significa tetrahydrofurano; "DCM" significa diclorometano; "MeOH" significa metanol; "EtOH" significa etanol; "HPLC" significa cromatografía de líquidos de alta resolución; "sat." significa saturado; "ac." significa acuoso; "EtOAc" significa acetato de etilo; "t.a." significa temperatura ambiente; "m.r." significa mezcla de reacción; "HOAc" significa ácido acético; "Et₃N" significa trietilamina; "RP" significa fase inversa; "min" significa minuto(s); "conc." significa concentrado; "h" significa hora(s); "c.s." significa cantidad suficiente; "NaBH(OAc)₃" significa triacetoxiborohidruro de sodio; "D.I." significa diámetro interno; "Et₂O" significa dietil éter; "CFS" significa cromatografía de fluidos supercríticos; "DCE" significa 1,2-dicloroetano; "DIPEA" significa diisopropilietilamina; "eq." significa equivalente; "DIPE" significa diisopropil éter; "DME" significa 1,2-dimetoxietano; "DMF" significa *N,N*-dimetilformamida; "HBTU" significa hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-benzotriazol-1-io; "Pd(PPh₃)₄" significa tetrakis(trifenilfosfina)paladio; "Pd(OAc)₂" significa acetato de paladio (II); "Pd₂(dba)₃" significa tris(dibencilidenacetona)dipaladio; "X-Phos" significa dicitclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-il]-fosfina; "periyodinano de Dess-Martin" significa 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benzoyodoxol-3(1H)-ona; "rac." significa mezcla racémica; e "iPrOH" significa 2-propanol.

A. PREPARACIÓN DE LOS PRODUCTOS INTERMEDIOSa) Preparación del producto intermedio 1

5

Se añadió gota a gota isotiocianato de etoxicarbonilo (2,91 g, 22,2 mmol) a t.a. a una mezcla de 3-cloro-pirazin-2-ilamina (2,5 g, 19,3 mmol) en dioxano (80 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante 24 h. Entonces se evaporaron los disolventes a presión reducida. Se trituró el sólido resultante en DIPE, se filtró y se secó a vacío, proporcionando 2,9 g del producto intermedio 1 (58%).

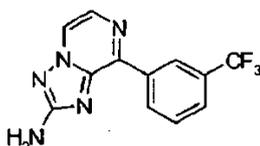
10

b) Preparación del producto intermedio 2

15

Se añadió gota a gota DIPEA (3,57 g, 27,6 mmol) a t.a. a una mezcla con agitación de clorhidrato de hidroxilamina (3,2 g, 46 mmol) en MeOH (100 ml) y EtOH (100 ml). Se añadió en porciones el producto intermedio 1 (2,4 g, 9,2 mmol) y se agitó la m.r. a 70°C durante 4 h. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se evaporó a presión reducida. Se repartió el residuo entre DCM y agua. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 98/2). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío, proporcionando 1 g del producto intermedio 2 (64%).

20

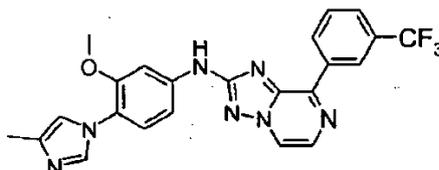
c) Preparación del producto intermedio 3

25

A una mezcla de ácido 3-trifluorometilfenilborónico (1,34 g, 7 mmol), producto intermedio 2 (0,8 g, 4,7 mmol) y Cs₂CO₃ (4,77 g, 14,6 mmol) en DME (8 ml) y agua (4 ml) se le añadió Pd(PPh₃)₄ (0,436 g, 0,377 mmol) y se desgasificó la mezcla. Se agitó la mezcla resultante y se calentó a 95°C durante 18 h. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se repartió entre agua y DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 99/1). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío, proporcionando 1,30 g del producto intermedio 3.

30

35

d) Preparación del producto intermedio 4

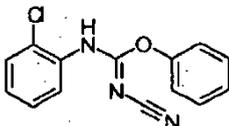
40

Se añadieron producto intermedio 42 (1,41 g, 4,66 mmol), Pd₂(dba)₃ (426 mg, 0,466 mmol), X-Phos (444 mg, 0,93 mmol) y Cs₂CO₃ (6,07 g, 18,6 mmol) a una disolución del producto intermedio 3 (1,3 g, 4,66 mmol) en 2-metil-2-propanol (50 ml) bajo una atmósfera de N₂. Se calentó la m.r. a 100°C durante 20 h. Entonces, se enfrió la m.r. hasta t.a., se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 99/1). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío. Se trituró el residuo en DIPE, proporcionando 0,95 g del producto intermedio 4 (44%).

45

Ejemplo A2a) Preparación del producto intermedio 5

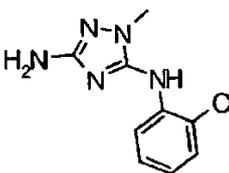
5



10 Se calentó una mezcla de 2-cloro-anilina (5 g, 39,2 mmol) y cianocarbonimidato de difenilo (8,89 g, 37,3 mmol) a reflujo en 2-propanol (35 ml) durante 20 h. Entonces se concentró la m.r. a presión reducida. Se trituró el residuo con dietil éter y se filtró el sólido resultante y se secó a vacío, proporcionando 1,6 g del producto intermedio 5 con una pureza del 93% según el análisis de CL-EM (rendimiento del 15%).

b) Preparación del producto intermedio 6

15

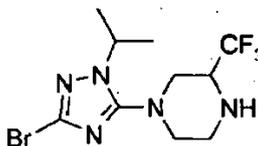


20 Se añadió metilhidrazina (0,31 ml, 5,9 mmol) a una mezcla del producto intermedio 5 (1,6 g, 5,9 mmol) en 2-propanol. Se calentó la m.r. a reflujo durante 2 h. Entonces se concentró la m.r. a presión reducida. Se trituró el sólido resultante con dietil éter, se filtró y se secó a vacío, proporcionando 493 mg del producto intermedio 6 (37%).

20

Ejemplo A3a) Preparación del producto intermedio 7

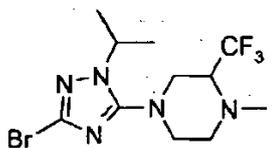
25



30 Se preparó el producto intermedio 7 partiendo del producto intermedio 24 y RS-2-(trifluorometil)piperazina según la preparación descrita en el ejemplo A8.c.

b) Preparación del producto intermedio 8

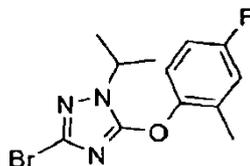
35



A una disolución del producto intermedio 7 (500 mg, 1,46 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió una disolución de formaldehído ac. (37%, 2,2 ml, 29 mmol) y NaBH(OAc)₃ (1,86 g, 8,77 mmol). Se agitó la m.r. a t.a. durante 30 min. Se añadió Na₂SO₄ (6,2 g) y se agitó la m.r. adicionalmente a t.a. durante la noche. Se repartió la m.r. entre agua y DCM. Se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida para dar el producto intermedio bruto 8 (570 mg) con una pureza del 83% según análisis de CL-EM (rendimiento del 91%), que se usó tal cual en la siguiente etapa.

Ejemplo A4a) Preparación del producto intermedio 9

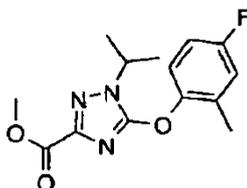
5



Se calentó una mezcla de 4-fluoro-2-metilfenol (2,35 g, 18,6 mmol), producto intermedio 24 (5,0 g, 18,6 mmol) y K_2CO_3 (5,14 g, 37,2 mmol) en DMF (20 ml) a $100^\circ C$ durante 18 h. Se enfrió la m.r. y entonces se vertió en H_2O y se extrajo con DCM. Se secaron los extractos orgánicos combinados ($MgSO_4$) y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: n-heptano/EtOAc desde 100/0 hasta 70/30). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío, proporcionando 3,52 g del producto intermedio 9 (60%).

b) Preparación del producto intermedio 10

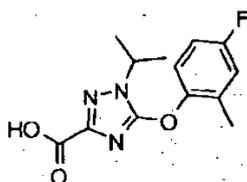
15



Se preparó una mezcla de producto intermedio 9 (3,52 g, 11,2 mmol), $Pd(OAc)_2$ (51 mg, 0,224 mmol) y 1,3-bis(difenilfosfino)propano (185 mg, 0,45 mmol) en THF/MeOH (30 ml/10 ml) en un autoclave de acero inoxidable bajo una atmósfera de N_2 . Se cerró el recipiente y se presurizó hasta 20 bar de CO (g) y se calentó la mezcla de reacción resultante a $125^\circ C$ durante 16 h. Se evaporó la mezcla de reacción enfriada a presión reducida. Se suspendió el residuo en DIPE, y se retiró el precipitado resultante por filtración y se secó a vacío, proporcionando 2,25 g del producto intermedio 10 (68%).

c) Preparación del producto intermedio 11

25



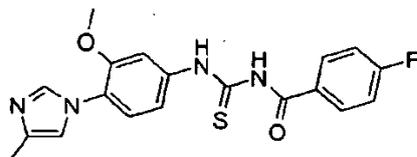
A una disolución del producto intermedio 10 (587 mg, 2,0 mmol) en THF (10 ml) se le añadió una disolución ac. de NaOH 1 N (10 ml, 10 mmol) y se agitó la m.r. a t.a. durante 1 h. Entonces se añadió una disolución ac. de HCl 1 N y se extrajo la mezcla resultante con DCM. Se secaron los extractos orgánicos combinados ($MgSO_4$) y se concentraron a presión reducida. Se evaporó la mezcla de reacción enfriada a presión reducida, proporcionando 543 mg del producto intermedio 11 (97%).

Ejemplo A5

35

a) Preparación del producto intermedio 12

40

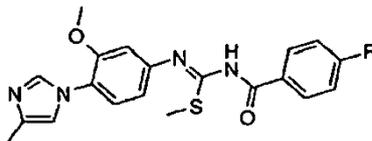


A una disolución de cloruro de 4-fluorobenzoilo (1,5 g, 9,5 mmol) en acetona (70 ml) se le añadió tiocianato de amonio (864 mg, 11,4 mmol), y se agitó la m.r. a t.a. durante 1,5 h. Posteriormente, se añadió gota a gota una disolución del producto intermedio 41 (2,12 g, 10,4 mmol) en acetona (20 ml), y se agitó la m.r. resultante a t.a. durante la noche. Se concentró la mezcla a vacío y se repartió el residuo entre agua y DCM. Se secaron los

extractos orgánicos combinados (MgSO_4) y se concentraron a presión reducida. Se trituró el residuo con CH_3CN y se secó el precipitado resultante a vacío, proporcionando 2,8 g del producto intermedio 12 (77%).

b) Preparación del producto intermedio 13

5



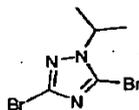
A una disolución del producto intermedio 12 (2,88 g, 7,5 mmol) en acetona (200 ml) se le añadió K_2CO_3 (1,04 g, 7,5 mmol), y se agitó la m.r. a t.a. durante 30 min. Posteriormente, se añadió yoduro de metilo (1,06 g, 7,5 mmol), y se agitó la m.r. resultante a t.a. durante 30 min. Se vertió la mezcla en hielo-agua y se extrajo con DCM. Se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO_4) y se concentraron a presión reducida, proporcionando 2,8 g del producto intermedio bruto 13 (94%), que se usó tal cual en la siguiente etapa.

10

Ejemplo A8

15

a) Preparación del producto intermedio 24

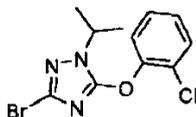


Se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral; 5,29 g, 132 mmol) a una disolución con agitación de 3,5-dibromotriazol (20,0 g, 88,2 mmol) en DMF bajo una atmósfera de N_2 a t.a. Tras 30 min, se añadió lentamente 2-yodopropano (10,6 ml, 106 mmol) y se calentó la m.r. a 40°C durante 2-3 h. Se vertió cuidadosamente el contenido sobre hielo/ H_2O (1 1) y se extrajo la mezcla con DIPE. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con H_2O (4 x 200 ml), luego con salmuera y se secaron (Na_2SO_4). La filtración y concentración a presión reducida proporcionaron un aceite amarillo. Rendimiento: 16,50 g del producto intermedio 24 (70%).

20

25

b) Preparación del producto intermedio 25

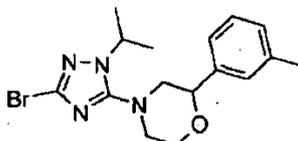


30

Se calentó una mezcla de 2-clorofenol (0,72 g, 5,6 mmol), producto intermedio 24 (1,5 g, 5,6 mmol) y K_2CO_3 (1,54 g, 11 mmol) en DMF (20 ml) a 160°C durante 45 min usando irradiación de microondas. Se enfrió la m.r. y entonces se vertió sobre H_2O y se extrajo con DCM. Se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO_4) y se concentraron a presión reducida. Se trituró el residuo en una disolución de DIPE/n-heptano. Se filtró el sólido resultante y se secó a vacío a 50°C , proporcionando 1 g del producto intermedio 25).

35

c) Preparación del producto intermedio 26

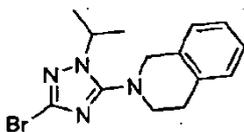


40

Se calentó una mezcla del producto intermedio 24 (2,2 g, 7,4 mmol), 2-m-tolil-morfolina (2,0 g, 7,4 mmol) y K_2CO_3 (4,1 g, 30 mmol) en DMF (20 ml) a 160°C durante 45 min en un microondas. Se enfrió la m.r. y entonces se vertió sobre H_2O y se extrajo con DCM. Se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO_4) y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: n-heptano/ EtOAc desde 100/0 hasta 50/50). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío, proporcionando 0,25 g del producto intermedio 26 (9%).

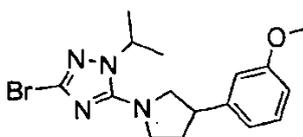
45

d) Preparación del producto intermedio 27



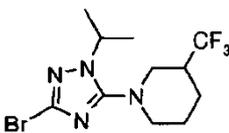
5 Se preparó el producto intermedio 27 partiendo del producto intermedio 24 y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina según la preparación descrita en el ejemplo A8.c.

e) Preparación del producto intermedio 28



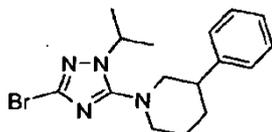
10 Se preparó el producto intermedio 28 partiendo del producto intermedio 24 y 3-(3-metoxifenil)pirrolidina según la preparación descrita en el ejemplo A8.c.

15 Preparación del producto intermedio 29



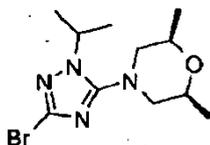
20 Se preparó el producto intermedio 29 partiendo del producto intermedio 24 y DL-3-(trifluorometil)piperidina según la preparación descrita en el ejemplo A8.c.

g) Preparación del producto intermedio 30



25 Se preparó el producto intermedio 30 partiendo del producto intermedio 24 y 3-fenilpiperidina según la preparación descrita en el ejemplo A8.c.

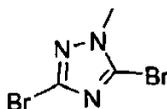
h) Preparación del producto intermedio 31



30 Se preparó el producto intermedio 31 partiendo del producto intermedio 24 y cis-2,6-dimetilmorfolina según la preparación descrita en el ejemplo A8.c.

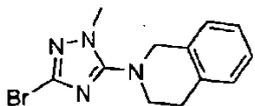
35 Ejemplo A9

a) Preparación del producto intermedio 32



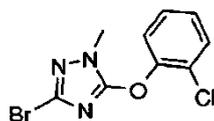
40 Se preparó el producto intermedio 32 partiendo de 3,5-dibromotriazol y yoduro de metilo según la preparación descrita en el ejemplo A8.a.

b) Preparación del producto intermedio 33



5 Se calentó una mezcla de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1,1 g, 8,3 mmol), producto intermedio 32 (0,2 g, 8,3 mmol), K_2CO_3 (2,3 g, 16,6 mmol) en DMF (20 ml) a $160^\circ C$ durante 45 min usando irradiación de microondas. Se enfrió la m.r. y entonces se vertió sobre H_2O y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica ($MgSO_4$) y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío, proporcionando 900 mg del producto intermedio 33 (40%).

c) Preparación del producto intermedio 34

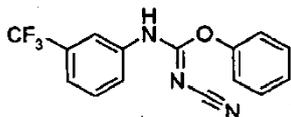


15 Se preparó el producto intermedio 34 partiendo del producto intermedio 32 y 2-clorofenol según el protocolo de síntesis descrito en el ejemplo A8b.

Ejemplo A10

20

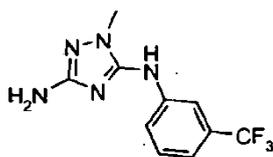
a) Preparación del producto intermedio 35



25 Se calentó una mezcla de 3-aminobenzotrifluoruro (15 g, 93 mmol) y cianocarbonimidato de difenilo (22,2 g, 93 mmol) a reflujo en THF (100 ml) durante 20 h. Entonces se concentró la m.r. a presión reducida. Entonces se añadió H_2O y se filtró el sólido resultante y se secó a vacío, proporcionando 20,7 g del producto intermedio 35 (72%).

b) Preparación del producto intermedio 36

30

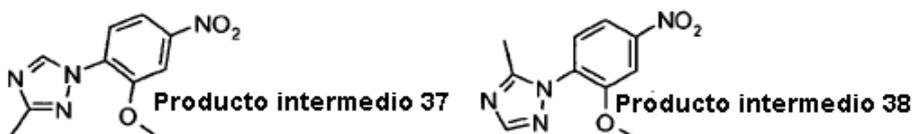


35 Se añadió metilhidrazina (2,1 ml, 39 mmol) a una mezcla del producto intermedio 35 (10 g, 33 mmol) en 2-propanol (250 ml). Se calentó la m.r. a reflujo durante 20 h. Entonces se concentró la m.r. a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH_3) desde 100/0 hasta 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío, proporcionando 6,70 g del producto intermedio 36 (75%).

Ejemplo A11

40

a) Preparación del producto intermedio 37 y producto intermedio 38

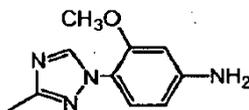


45 Se agitó una mezcla de 1-fluoro-2-metoxi-4-nitrobenzoceno (821 mg, 4,80 mmol), 5-metil-1H-1,2,4-triazol (800 mg, 9,63 mmol), K_2CO_3 (4,80 mmol) y DMSO (8 ml) a $120^\circ C$ durante 1 h. Tras enfriar, se vertió la m.r. en hielo-agua. Se

retiró el sólido por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío a 50°C. Rendimiento: 0,55 g del producto intermedio 37 (49%). Se saturó la fase ac. con NaCl, se extrajo con DCM y se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM). Se recogió la fracción deseada y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,15 g del producto intermedio 38 (13%).

5

b) Preparación del producto intermedio 39

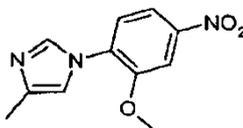


10 Se añadió MeOH (50 ml) a Pd/C al 10% (150 mg) bajo atmósfera de N₂. Posteriormente, se añadieron una disolución de tiofeno al 0,4% en DIPE (1 ml) y producto intermedio 37 (550 mg, 2,35 mmol). Se agitó la m.r. a 25°C bajo atmósfera de H₂ hasta que se absorbieron 3 eq. de H₂. Se retiró el catalizador por filtración sobre tierra de diatomeas. Se evaporó el filtrado y se suspendió el residuo en DIPE, se retiró por filtración y se secó a vacío. Rendimiento: 0,35 g del producto intermedio 39 (73%).

15

Ejemplo A12

a) Preparación del producto intermedio 40



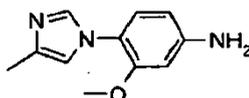
20

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

25

b) Preparación del producto intermedio 41

30

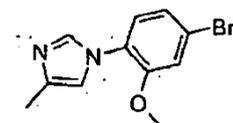


35 Se añadió el producto intermedio 40 (215 g, 0,92 mol) a una mezcla con agitación de Pd al 10%/C (10 g) en una disolución de tiofeno al 4% en MeOH (700 ml). Se calentó la m.r. a 50°C bajo una atmósfera de H₂. Tras absorberse 3 eq. de H₂, se retiró el catalizador por filtración sobre tierra de diatomeas.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

35

c) Preparación del producto intermedio 42

40



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

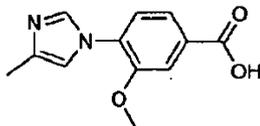
50

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

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

5 Se combinaron los 2 sólidos marrones, proporcionando 24,0 g del producto intermedio 42 (91%).

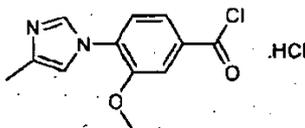
d) Preparación del producto intermedio 65



10 A una disolución del producto intermedio 42 (24,0 g, 89,8 mmol), en THF/ H_2O (300 ml/3 ml) en un autoclave de acero inoxidable se le añadió $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (403 mg, 1,80 mmol) y 1,3-bis(difenilfosfino)propano (1,48 g, 3,59 mmol) bajo una atmósfera de N_2 . Se cerró el recipiente y se presurizó hasta 20 bar de CO (gas), y se calentó a 150°C durante 24 h. Se evaporó la mezcla de reacción enfriada a presión reducida, y entonces se acidificó con una disolución ac. de HOAc al 30%. Se añadió Et_2O y se evaporó la mezcla resultante hasta que se produjo la cristalización. Se recogieron los cristales de color marrón claro por filtración. Rendimiento: 18,1 g del producto intermedio 65 (87%).

e) Preparación del producto intermedio 43

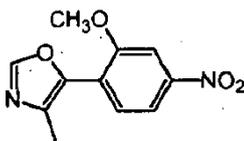
20



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

Ejemplo A13

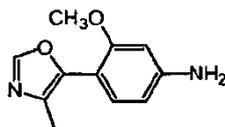
30 a) Preparación del producto intermedio 44



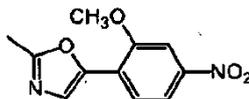
35 Se añadieron K_2CO_3 (9,6 g, 69,5 mmol) e isocianuro de 1-metil-1-tosilmetilo (8 g, 38,2 mmol) a una disolución de 2-formil-5-nitroanisol (6,29 g, 34,7 mmol) en MeOH (150 ml) y se sometió a reflujo la m.r. durante 4 h. Se concentró la m.r. a presión reducida, se disolvió el residuo en DCM y se lavó la fase orgánica con H_2O , se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: n-heptano/ EtOAc desde 100/0 hasta 50/50). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 6,24 g del producto intermedio 44 (77%).

40

b) Preparación del producto intermedio 45



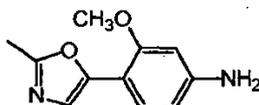
45 Se añadió MeOH (150 ml) a Pd/C al 10% (1 g) bajo una atmósfera de N_2 . Posteriormente, se añadió una disolución de tiofeno al 0,4% en DIPE (1 ml) y producto intermedio 44 (6,24 g, 26,6 mmol). Se agitó la m.r. a 25°C bajo una atmósfera de H_2 hasta que se absorbieron 3 eq. de H_2 . Se retiró el catalizador por filtración sobre tierra de diatomeas y se evaporó el filtrado. Rendimiento: 5,4 g del producto intermedio 45 (99%).

Ejemplo A14a) Preparación del producto intermedio 46

5

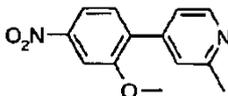
Se agitaron diacetato de yodobenceno (5,49 g, 18,44 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (6,08 ml, 69,17 mmol) en CH₃CN (100 ml) a t.a. durante 1 h bajo N₂. Se añadió 2'-metoxi-4'-nitro-acetofenona (3,0 g, 15,37 mmol) de una vez a t.a. a la disolución, y entonces se sometió a reflujo la m.r. durante 2 h, luego se enfrió hasta t.a. y se añadió cuidadosamente a una disolución acuosa saturada con agitación de Na₂CO₃ (500 ml). Se extrajo el producto con DCM y se secó la fase orgánica (MSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el aceite de color marrón oscuro resultante mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 95/5). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a presión reducida. Rendimiento: 3,0 g del producto intermedio 46 (75%).

15

b) Preparación del producto intermedio 47

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

25

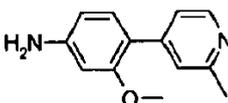
Ejemplo A15a) Preparación del producto intermedio 48

30

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

35

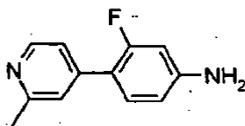
40

b) Preparación del producto intermedio 49

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

50

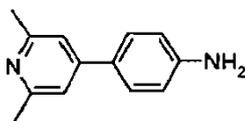
Ejemplo A16a) Preparación del producto intermedio 50



5 Se añadieron éster de pinacol del ácido 2-metilpiridin-4-borónico (5,54 g, 25 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (1,95 g, 1,68 mmol) a una disolución de 4-bromo-3-fluoroanilina (4,0 g, 21 mmol) y Cs₂CO₃ (21,3 g, 65,3 mmol) en DME (40 ml) y H₂O (25 ml). Se agitó la mezcla resultante y se calentó a 95°C durante 16 horas. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se repartió entre agua y DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 98/2). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío, proporcionando 4,1 g del producto intermedio 50 (96%).

Ejemplo A17

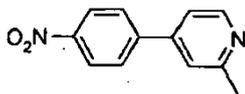
b) Preparación del producto intermedio 51



15 Se añadieron éster de pinacol del ácido 2,6-dimetilpiridin-4-borónico (5,96 g, 26 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (2150 mg, 1,86 mmol) a una disolución de 4-bromoanilina (4 g, 23 mmol) y Cs₂CO₃ (21,3 g, 65,3 mmol) en DME (40 ml) y H₂O (25 ml). Se agitó la mezcla resultante y se calentó a 95°C durante 16 h. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se repartió entre H₂O y DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 98/2). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío, proporcionando 2,50 g del producto intermedio 51 (54%).

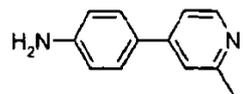
Ejemplo A18

a) Preparación del producto intermedio 52

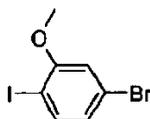


30 Se añadieron éster de pinacol del ácido 2-metilpiridin-4-borónico (5 g, 22,8 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (1,92 g, 1,66 mmol) a una disolución de 1-yodo-4-nitrobenzene (5,17 g, 20,7 mmol) y Cs₂CO₃ (21 g, 64,3 mmol) en DME (40 ml) y agua (25 ml). Se agitó la mezcla resultante y se calentó a reflujo durante 16 h. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se repartió entre agua y DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 98/2). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío, proporcionando 3,1 g del producto intermedio 52 (70%).

b) Preparación del producto intermedio 53



45 Se añadió el producto intermedio 52 (2,0 g, 9,34 mmol) a una mezcla con agitación de Pd al 10%/C (1 g) y una disolución de tiofeno al 4% en MeOH (2 ml). Se calentó la m.r. a 25°C bajo una atmósfera de H₂. Tras absorberse 3 eq. de H₂, se retiró el catalizador por filtración sobre tierra de diatomeas. Se evaporó el filtrado a presión reducida y se usó el producto bruto tal cual en la siguiente etapa. Rendimiento: 1,5 g del producto intermedio 53 (87%).

Ejemplo A19a) Preparación del producto intermedio 54

5

Se enfrió una disolución con agitación de NaNO₂ (5,63 g, 81,7 mmol) en HCl conc. (6,2 ml) hasta 10°C. Se añadió 4-bromo-2-metoxi-fenilamina (15 g, 74 mmol) en HOAc (100 ml) a una velocidad tal que la temperatura de la m.r. se mantuvo por debajo de 10°C. Tras completarse la adición, se agitó la mezcla a t.a. durante 30 min. Se añadió gota a gota esta disolución a una disolución con agitación de KI (37 g, 223 mmol) en HBr al 48% (200 ml) a t.a. Se agitó esta mezcla durante 1 h y entonces se diluyó con hielo-agua (1000 ml). Se recogió el precipitado blanco resultante por filtración y se lavó con H₂O, proporcionando un sólido (a) y las aguas madre (b).

10

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

15

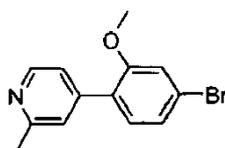
Se basificaron las aguas madre (b) mediante la adición de Na₂CO₃ sólido y entonces se extrajeron con DCM. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con una disolución de NH₄OH diluida hasta la desaparición del color azul. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar un sólido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

20

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

b) Preparación del producto intermedio 55

25



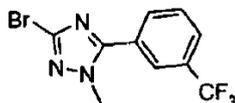
30

Se añadieron éster de pinacol del ácido 2-metilpiridin-4-borónico (5,49 g, 25,1 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (3,62 g, 3,1 mmol) a una disolución del producto intermedio 54 (9,8 g, 31,3 mmol) en dioxano (200 ml), H₂O (50 ml) y K₂CO₃ (13 g, 94 mmol). Se agitó la mezcla resultante y se calentó a 100°C durante 18 h. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se repartió entre H₂O y DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 98/4). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío, proporcionando 4,5 g del producto intermedio 55 (52%).

35

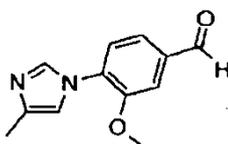
Ejemplo A22Preparación del producto intermedio 66

40



Se preparó el producto intermedio 66 partiendo del producto intermedio 32 y ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico según el protocolo de síntesis descrito en el ejemplo A1.a.

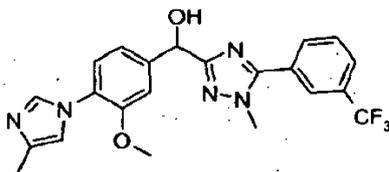
45

Ejemplo A23a) Preparación del producto intermedio 67

50

Se preparó el producto intermedio 67 partiendo de 4-fluoro-3-metoxibenzaldehído y 4-metilimidazol según el protocolo de síntesis descrito en el ejemplo A12.a.

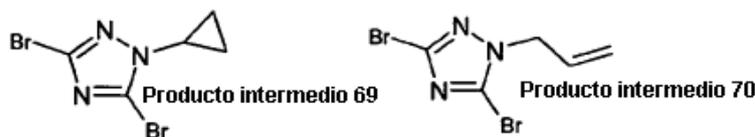
5 b) Preparación del producto intermedio 68



10 A una disolución del producto intermedio 66 (500 mg, 1,63 mmol) en THF (1 ml) a -75°C se le añadió n-butil-litio (0,65 ml, 1,63 mmol, 2,5 M en hexanos). Se agitó la m.r. durante 1 min. a -75°C tras lo cual se añadió una disolución del producto intermedio 67 (283 mg, 1,31 mmol) en THF (1 ml). Entonces se agitó la m.r. a -75°C durante 60 min y se extinguió mediante la adición de una disolución ac. sat. de NH_4Cl (5 ml). Se permitió que se calentara la reacción hasta t.a. y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: $\text{DCM}/\text{MeOH}(\text{NH}_3)$ desde 100/0 hasta 99/1). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío, proporcionando 150 mg del producto intermedio 68 (21%).

Ejemplo A24

20 Preparación del producto intermedio 69 y 70

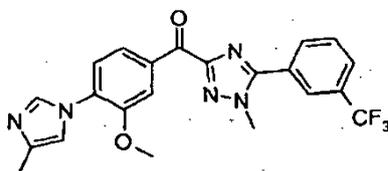


25 Se añadieron 2,2'-bipiridina (3,12, 20 mmol), acetato de cobre (3,63 g, 20 mmol) y carbonato de sodio (4,24 g, 40 mmol) a una disolución de 3,5-dibromo-1H-1,2,4-triazol (4,54 g, 20 mmol) y ácido ciclopropilborónico (3,44 g, 40 mol) en DCE (150 ml). Se calentó la m.r. a 70°C durante 16 h y entonces se enfrió hasta t.a. y se lavó con una disolución ac. sat. de cloruro de amonio. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera y se secaron (MgSO_4). La filtración y concentración a presión reducida dieron un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: heptano/ EtOAc desde 100/0 hasta 50/50). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío, proporcionando 1 g de una mezcla 70/30 de producto intermedio 69 y producto intermedio 70 (21%) que se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción.

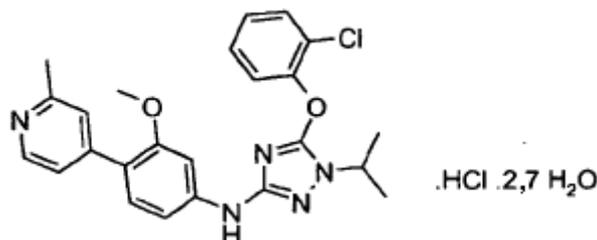
B. PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS

35 Ejemplo B1

Preparación del compuesto 64



40 A una disolución del producto intermedio 68 (120 mg, 0,27 mmol) en DCM (5 ml) a t.a. se le añadió peryodinano de Dess-Martin (172 mg, 0,41 mmol). Entonces se agitó la m.r. durante 1 h. Entonces se concentró la m.r. a presión reducida. Entonces se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: $\text{DCM}/\text{MeOH}(\text{NH}_3)$ desde 100/0 hasta 99/1). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío, proporcionando 21 mg del compuesto 64 (18%).

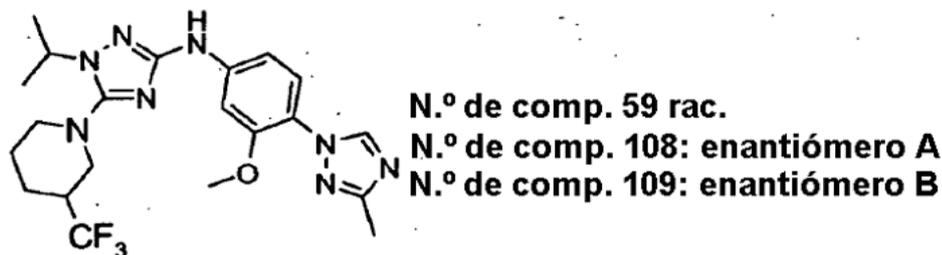
Ejemplo B2Preparación del compuesto 69

5

Se añadieron el producto intermedio 49 (237 mg, 1,1 mmol), Pd₂(dba)₃ (145 mg, 0,16 mmol), X-Phos (151 mg, 0,32 mmol) y Cs₂CO₃ (1,54 g, 4,7 mmol) a una disolución del producto intermedio 25 (500 mg, 1,58 mmol) en 2-metil-2-propanol (20 ml) bajo una atmósfera de N₂. Se calentó la m.r. a 100°C durante 16 h. Entonces, se enfrió la m.r. hasta t.a., se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 95/5). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío. Se disolvió el residuo en DIPE y se añadió gota a gota una disol. de HCl 6 N en 2-propanol a la disolución con agitación. Entonces se recogió la sal de HCl por filtración y se secó el producto a vacío para proporcionar 172 mg del compuesto 69 (.HCl.2,7 H₂O; 21%).

10

15

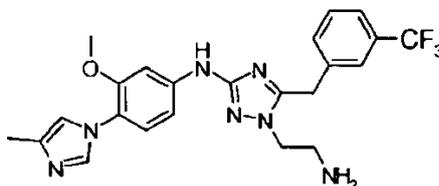
Ejemplo B3Preparación del compuesto 59, 108, 109

20

Se añadieron el producto intermedio 39 (2,7 g, 13,2 mmol), Pd₂(dba)₃ (1,2 g, 1,3 mmol), X-Phos (1,3 g, 2,6 mmol) y Cs₂CO₃ (12,9 g, 40 mmol) a una disolución del producto intermedio 29 (4,5 g, 13,2 mmol) en 2-metil-2-propanol (100 ml) bajo una atmósfera de N₂. Se calentó la m.r. a 110°C durante 20 h. Entonces, se enfrió la m.r. hasta t.a., se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 95/5), proporcionando 4,4 g del compuesto 59 (72%; rac.). Se separó el compuesto 58 en sus enantiómeros mediante CFS preparativa (Chiralpak Diacel OJ 20 x 250 mm; fase móvil (CO₂, MeOH con el 0,2% de 2-propilamina). Se cristalizaron ambos enantiómeros en DIPE. Se retiró el filtrado por filtración y se secó a vacío a 60°C). Rendimiento: 1,38 g del compuesto 108 (23%; 1ª fracción de la columna; enantiómero A) y 1,25 g del compuesto 109 (20%; 2ª fracción de la columna; enantiómero B).

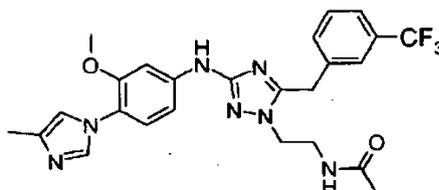
25

30

Ejemplo B435 a) Preparación del compuesto 48

Se añadió MeOH (150 ml) a Pd/C al 10% (200 mg) bajo atmósfera de N₂. Se añadió una mezcla del producto intermedio 4 (0,9 g, 1,93 mmol) en HCl/iPrOH (6 N; 0,97 ml). Se agitó la m.r. a 25°C bajo atmósfera de H₂ hasta que se absorbieron 2 eq. de H₂. Se retiró el catalizador por filtración sobre tierra de diatomeas y se evaporó el filtrado. Se repartió el residuo entre DCM y agua. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. Se suspendió el residuo en DIPE, se filtró y se secó, proporcionando 0,6 g del compuesto 48 (62%).

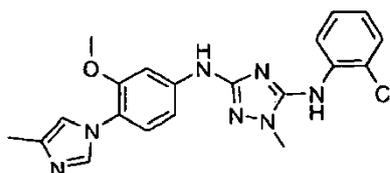
b) Preparación del compuesto 1



Se añadió trietilamina (0,028 ml, 0,2 mmol) a una disolución del compuesto 48 (80 mg, 0,17 mmol) en DCM (1 ml). Se añadió gota a gota una disolución de cloruro de acetilo (0,012 ml, 0,17 mmol) en DCM (1 ml) a t.a., y se agitó la m.r. a t.a. durante 1 h. Posteriormente, se añadió agua (1 ml), y se filtró la mezcla sobre un filtro Isolute HM-N (tierra de diatomeas) y se concentró el filtrado. Se suspendió el residuo en DIPE y CH₃CN, se filtró y se secó, proporcionando 0,037 g del compuesto 1 (42%).

Ejemplo B5

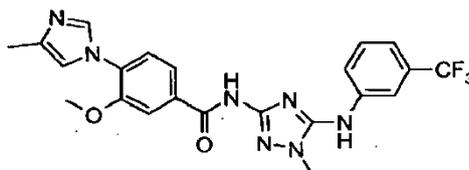
Preparación del compuesto 49



Se añadieron el producto intermedio 42 (594 mg, 2,22 mmol), Pd₂(dba)₃ (203 mg, 0,222 mmol), X-Phos (233 mg, 0,489 mmol) y Cs₂CO₃ (2,17 g, 6,67 mmol) a una disolución del producto intermedio 6 (700 mg, 2,22 mmol) en 2-metil-2-propanol (20 ml) bajo una atmósfera de N₂. Se calentó la m.r. a 110°C a lo largo del fin de semana. Entonces, se enfrió la m.r. hasta t.a., se añadieron agua y DCM y se filtró la mezcla sobre tierra de diatomeas. Se separaron las fases y se extrajo la fase ac. con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH₃) desde 100/0 hasta 98/2). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío para dar 15 mg del compuesto puro 49 y fracciones impuras que se purificaron adicionalmente mediante HPLC preparativa RP [RP Vydac Denali C18 - 10 μm, 250 g, D.I. 5 cm; fase móvil: un gradiente de (disolución de NH₄HCO₃ al 0,25% en H₂O)/MeOH]. Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final. Rendimiento: 111 mg del compuesto 49 (rendimiento combinado del 14%).

Ejemplo B6

Preparación del compuesto 50

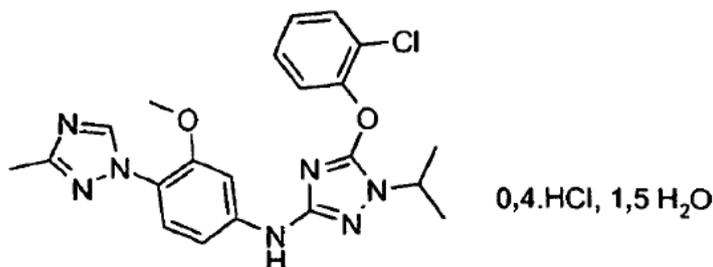


A una mezcla del producto intermedio 65 (75 mg, 0,32 mmol) y DIPEA (64 mg, 0,48 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió HBTU (160 mg, 0,42 mmol). Se agitó la m.r. a t.a. durante 10 min. Entonces, se añadió producto intermedio 36 (100 mg, 0,39 mmol) y se agitó la m.r. a t.a. durante la noche. Se concentró la m.r. a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH₃) desde 100/0 hasta 95/5). Se recogieron las fracciones que contenían producto y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo adicionalmente mediante HPLC preparativa RP [RP Vydac Denali C18 - 10 μm, 250 g, D.I. 5 cm; fase móvil: un gradiente de (disolución de NH₄HCO₃ al 0,25% en H₂O)/MeOH]. Se recogieron las fracciones de producto y se

sometieron a tratamiento final. Rendimiento: 11 mg del compuesto 50 (rendimiento combinado del 7%).

Ejemplo B7

5 Preparación del compuesto 3

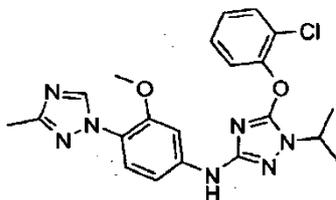


10 Se añadieron el producto intermedio 39 (260 mg, 1,27 mmol), Pd₂(dba)₃ (166 mg, 0,18 mmol), X-Phos (173 mg, 0,36 mmol) y Cs₂CO₃ (1,78 g, 5,5 mmol) a una disolución del producto intermedio 25 (576 mg, 1,82 mmol) en 2-metil-2-propanol (20 ml) bajo una atmósfera de N₂. Se calentó la m.r. a 100°C durante 16 h. Entonces, se enfrió la m.r. hasta t.a., se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 95/5). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío. Se disolvió el residuo en CH₃CN y se añadió gota a gota una disol. de HCl 6 N en 2-propanol a la disolución con agitación. Entonces se recogió el precipitado por filtración y se secó el producto a vacío para proporcionar 225 mg del compuesto 3 (0,4.HCl.1,5 H₂O; 26%).

Ejemplo B8

20

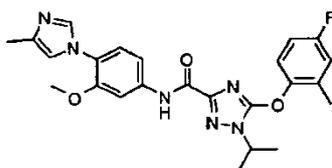
Preparación del compuesto 4



25 Se añadieron producto intermedio 39 (1,8 g, 8,81 mmol), Pd₂(dba)₃ (1,15 g, 1,26 mmol), X-Phos (1,2 g, 2,52 mmol) y Cs₂CO₃ (12,3 g, 37,8 mmol) a una disolución del producto intermedio 25 (3,99 g, 12,6 mmol) en 2-metil-2-propanol (200 ml) bajo una atmósfera de N₂. Se calentó la m.r. a 80°C durante 16 h. Entonces, se enfrió la m.r. hasta t.a., se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 95/5). Se recogieron las fracciones que contenían producto y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo adicionalmente mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: n-heptano/EtOAc desde 100/0 hasta 50/50). Se recogieron las fracciones que contenían producto y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo adicionalmente mediante HPLC preparativa RP [RP Vydac Denali C18 - 10 μm, 250 g, D.I. 5 cm]; fase móvil: un gradiente de (disolución de NH₄HCO₃ al 0,25% en H₂O)/MeOH]. Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final. Se cristalizó el residuo en DIPE. Rendimiento: 1,31 g del compuesto 4 (rendimiento del 24%).

Ejemplo B9

40 Preparación del compuesto 9

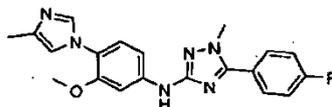


45 A una mezcla de producto intermedio 11 (540 mg, 1,93 mmol), producto intermedio 41 (327 mg, 1,61 mmol) y DIPEA (1,39 ml, 8,06 mmol) en DMF (25 ml) se le añadió HBTU (921 mg, 2,42 mmol). Se agitó la m.r. a t.a. durante 30 min.

Se repartió la mezcla entre agua y DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 95/5). Se recogieron las fracciones que contenían producto y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo adicionalmente mediante HPLC preparativa RP [RP Vydac Denali C18 - 10 μm , 250 g, D.I. 5 cm]; fase móvil: un gradiente de (disolución de NH_4HCO_3 al 0,25% en H_2O)/ CH_3CN]. Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final. Se cristalizó el residuo en DIPE. Rendimiento: 229 mg del compuesto 9 (rendimiento del 31%).

Ejemplo B10

Preparación del compuesto 10



- 15 Se calentó una mezcla de producto intermedio 13 (1,75 mg, 4,39 mmol) y metilhidrazina (826 mg, 17,6 mmol) en *n*-butanol (c.s.) a reflujo durante 16 h. Se concentró la m.r. a vacío, y se repartió el residuo entre agua y DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a vacío. Se trituró el residuo con CH_3CN y se secó el precipitado a vacío. Rendimiento: 740 mg del compuesto 10 (rendimiento del 45%).
- 20 La tabla 1 enumera los compuestos que se prepararon de manera análoga a uno de los ejemplos anteriores. "Pr." se refiere al número de ejemplo según cuyo protocolo se sintetizó el compuesto. "N.º de comp." significa número de compuesto. En caso de que no se indique ninguna estereoquímica específica para un centro estereogénico de un compuesto, esto significa que el compuesto se obtuvo como mezcla de la forma R y S (RS). En caso de que no se indique ninguna forma de sal, se obtuvo el compuesto como base libre. Pueden obtenerse fácilmente formas de sal de las bases libres tales como, por ejemplo, formas de sal de HCl, usando procedimientos típicos conocidos por los expertos en la técnica. En un procedimiento típico para la conversión en una forma de sal de HCl, por ejemplo, se disolvió la base libre en un disolvente tal como, por ejemplo, DIPE o Et_2O , y posteriormente se añadió gota a gota una de disolución de HCl en un disolvente tal como 2-propanol o Et_2O . La agitación durante un periodo de tiempo determinado, normalmente de aproximadamente 10 min, podría potenciar la velocidad de las reacciones.

30

Tabla 1

N.º de comp.	Pr.	Het ¹	A ¹	A ²	L ¹	R ¹	L ² R ²	Formas de sal / estereoquímica
1	B4b		COCH ₃	CH	NH			
2	B8		COCH ₃	CH	NH	CH ₃		
3	B7		COCH ₃	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		0,4 HCl 1,5 H ₂ O
4	B8		COCH ₃	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		
5	B8		COCH ₃	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		
6	B7		COCH ₃	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		2,3 HCl 3,3 H ₂ O

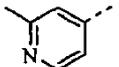
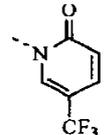
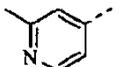
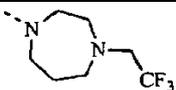
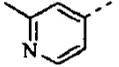
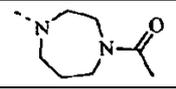
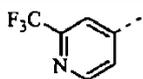
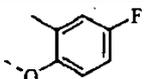
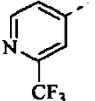
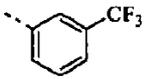
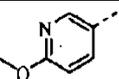
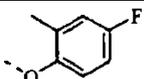
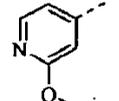
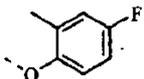
7	B7		COCH ₃	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		.HCl .H ₂ O
8	B8		COCH ₃	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		
9	B9		COCH ₃	CH	NH(C=O)	CH(CH ₃) ₂		
10	B10		COCH ₃	CH	NH	CH ₃		
17	B2		COCH ₃	N	NH	CH(CH ₃) ₂		
46	B2		COCH ₃	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		
47	B2		COCH ₃	CH	NH	CH ₃		
48	B4.a		COCH ₃	CH	NH	CH ₂ CH ₂ NH ₂		
49	B5		COCH ₃	CH	NH	CH ₃		
50	B6		COCH ₃	CH	(C=O)NH	CH ₃		
64	B1		COCH ₃	CH	(C=O)	CH ₃		
51	B2		COCH ₃	CH	NH	CH ₃		
52	B2		COCH ₃	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		
53	B2		COCH ₃	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		
54	B2		COCH ₃	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		
55	B2		COCH ₃	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		

18	B2		COCH ₃	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		
56	B2		COCH ₃	CH	NH	CH ₃		
57	B2		COCH ₃	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		
58	B2		COCH ₃	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		
59	B3		COCH ₃	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		
108	B3		COCH ₃	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		Enantiómero A
109	B3		COCH ₃	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		Enantiómero B
112	B2		CH	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		
113	B2		CH	CH	NH	CH ₃		
117	B2		COCH ₃	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		.1,7 HCl .2,4 H ₂ O
118	B2		COCH ₃	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		.24 HCl .1,6 H ₂ O
119	B2		COCH ₃	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		
120	B2		COCH ₃	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		.2 HCl .2,5 H ₂ O
121	B2		COCH ₃	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		.1,8 HCl .2 H ₂ O
122	B2		CH	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		.1,8 HCl .2,2 H ₂ O
123	B2		CF	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		.2,2 HCl .2,3 H ₂ O
124	B2		COCH ₃	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		.2 HCl .2 H ₂ O

125	B2		COCH ₃	CH	NH	CH ₃		.1,6 HCl .2 H ₂ O
67	B2		COCH ₃	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		.2,2 HCl .2,7 H ₂ O
126	B2		COCH ₃	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		.HCl Enantiómero A
127	B2		COCH ₃	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		.HCl Enantiómero B
128	B2		COCH ₃	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		
129	B2		COCH ₃	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		2 HCl
130	B2		COCH ₃	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		.1,5 HCl .1,3 H ₂ O
131	B2		COCH ₃	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		.1,6 HCl .2,1 H ₂ O
132	B2		COCH ₃	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		
133	B2		CH	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		.2 HCl .2 H ₂ O
60	B2		CH	CH	NH	CH ₃		
134	B2		CF	CH	NH	CH ₃		
135	B2		COCH ₃	CH	NH	CH ₃		
136	B2		COCH ₃	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		
137	B2		CH	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		
138	B2		CF	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		
139	B2		COCH ₃	CH	NH	CH ₃		
61	B2		COCH ₃	CH	NH	CH ₃		
69	B2		COCH ₃	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		.HCl .2,7 H ₂ O

140	B2		CH	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		
141	B2		CF	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		.HCl .H ₂ O
142	B2		COCH ₃	CH	NH			
143	B2		COCH ₃	CH	NH			.1,4 HCl .H ₂ O
145	B2		COCH ₃	CH	NH			.2 HCl
146	B2		COCH ₃	CH	NH			.2 HCl
147	B2		COCH ₃	CH	NH			
148	B2		COCH ₃	CH	NH			.2 HCl
149	B2		COCH ₃	CH	NH			
150	B2		COCH ₃	CH	NH			.2 HCl
152	B2		COCH ₃	CH	NH			.2 HCl
153	B2		COCH ₃	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		
154	B2		CH	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		
155	B2		CH	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		
156	B2		COCH ₃	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		.HCl .1,5 H ₂ O
157	B2		CH	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		
158	B2		COCH ₃	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		
159	B2		CH	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		.HCl .1,5 H ₂ O

160	B2		COCH ₃	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		.HCl .H ₂ O
161	B2		CH	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		
162	B2		COCH ₃	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		.HCl .H ₂ O
163	B2		COCH ₃	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		
164	B2		CH	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		
165	B2		COCH ₃	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		.HCl .H ₂ O
166	B2		COCH ₃	CH	NH	CH ₃		
70	B2		COCH ₃	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		.HCl .H ₂ O
71	B2		COCH ₃	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		.HCl .1,5H ₂ O
167	B2		COCH ₃	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		.HCl
168	B2		COCH ₃	CH	NH	CH ₃		
169	B2		COCH ₃	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		
170	B2		COCH ₃	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		.1,2 HCl .1,3 H ₂ O
171	B2		COCH ₃	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		
173	B2		COCH ₃	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		.HCl .H ₂ O

174	B2		COCH ₃	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		
175	B2		COCH ₃	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		.2 HCl .2,6 H ₂ O
176	B2		COCH ₃	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		
177	B2		CH	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		
178	B2		CH	CH	NH	CH ₃		
179	B2		CH	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		
180	B2		CH	CH	NH	CH(CH ₃) ₂		

PARTE ANALÍTICA

CL-EM (cromatografía de líquidos / espectrometría de masas)

5

Procedimiento general A

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

Procedimiento general B

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

Procedimiento general C

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

Método de CL-EM 1

Además del procedimiento general A: Se llevó a cabo UPLC de fase inversa en una columna C18 híbrida con puente de etilsiloxano/sílice (BEH) (1,7 μm , 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con una velocidad de flujo de 0,8 ml/min. Se usaron 2 fases móviles (acetato de amonio 25 mM ($\text{NH}_4\text{OAc}/\text{CH}_3\text{CN}$ 95/5; fase móvil B: CH_3CN) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 95% de A y el 5% de B hasta el 5% de A y el 95% de B en 1,3 minutos (min) y se mantuvo durante 0,3 min. Se usó un volumen de inyección de 0,5 μl . El voltaje de cono era de 30 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa.

10 *Método de CL-EM 2*

Además del procedimiento general B: Se fijó el calentador de columna a 40°C. Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Xterra MS C18 (3,5 μm , 4,6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 1,6 ml/min. Se emplearon 3 fases móviles (fase móvil A: el 95% de NH_4OAc 25 mM + el 5% de CH_3CN ; fase móvil B: CH_3CN ; fase móvil C: MeOH) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 100% de A hasta el 1% de A, el 49% de B y el 50% de C en 6,5 min, hasta el 1% de A y el 99% de B en 1 min y se mantuvieron estas condiciones durante 1 min y se reequilibró con el 100% A durante 1,5 min. Se usó un volumen de inyección de 10 μl . El voltaje de cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa.

20 *Método de CL-EM 3*

Además del procedimiento general C: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa es una columna YMC-Pack ODS-AQ, 50x2,0 mm 5 μm con una velocidad de flujo de 0,8 ml/min. Se usaron 2 fases móviles (fase móvil A: agua con ácido trifluoroacético (TFA) al 0,1%; fase móvil B: CH_3CN con TFA al 0,05%). En primer lugar, se mantuvo el 90% de A y el 10% de B durante 0,8 min. Entonces se aplicó un gradiente hasta el 20% de A y el 80% de B en 3,7 min y se mantuvo durante 3 min. Se usaron volúmenes de inyección típicos de 2 μl . La temperatura del horno era de 50°C. (Polaridad de EM: positiva)

30 *Método de CL-EM 4*

Además del procedimiento general B: Se fijó el calentador de columna a 45°C. Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Atlantis C18 (3,5 μm , 4,6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 1,6 ml/min. Se emplearon 2 fases móviles (fase móvil A: el 70% de MeOH + el 30% de H_2O ; fase móvil B: ácido fórmico al 0,1% en $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 95/5) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 100% de B hasta el 5% de B + el 95% de A en 9 min y se mantuvieron estas condiciones durante 3 min. Se usó un volumen de inyección de 10 μl . El voltaje de cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa.

Método de CL-EM 5

Además del procedimiento general A: Se llevó a cabo UPLC de fase inversa en una columna BEH C18 (1,7 μm , 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con una velocidad de flujo de 0,8 ml/min. Se usaron 2 fases móviles (fase móvil A: ácido fórmico al 0,1% en $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 95/5; fase móvil B: MeOH) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 95% de A y el 5% de B hasta el 5% de A y el 95% de B en 1,3 min y se mantuvieron durante 0,2 min. Se usó un volumen de inyección de 0,5 μl . El voltaje de cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa.

Puntos de fusión

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

Para los compuestos n.^{os} 112, 177, 179 y 180, se determinaron los puntos de fusión (p.f.) con un aparato de p.f. WRS-2A que se adquirió de Shanghai Precision y Scientific Instrument Co. Ltd. P.f. y se midieron con una velocidad ascendente de calentamiento lineal de 0,2-5,0°C/min. Los valores notificados son intervalos de fusión. La temperatura máxima fue de 300°C.

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

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

N.º de comp.	R_t	$[M+H]^+$	Método de CL-EM	p.f. (°C)	N.º de comp.	R_t	$[M+H]^+$	Método de CL-EM	p.f. (°C)
1	0,89	514	1	179,0	67	7,54	475	4	n.d.
2	6,52	436	4	199,9	69	1,12	450	5	n.d.
3	n.d.	n.d.	-	n.d.	70	1,29	484	1	n.d.
4	1,30	440	5	202,7	71	1,31	484	1	n.d.
5	1,19	474	1	166,6	108	1,12	465	1	141,6
6	0,89	466	1	n.d.	109	1,12	465	1	140,1
7	1,00	480	1	n.d.	112	3,96	404	3	204,1-205,4
8	6,40	454	2	157,2	113	1,08	3,96	1	220,7
9	6,83	465	4	158,4	117	1,34	490	1	131,5
10	0,92	379	1	247,1	118	1,31	490	1	n.d.
17	6,40	458	2	185,1	119	1,19	407	1	n.d.
18	1,25	472	1	164,2	120	1,16	435	5	n.d.
46	1,15	457	1	186,8	121	1,40	449	1	n.d.
47	0,95	429	5	n.d.	122	1,24	445	1	n.d.
48	0,83	472	1	n.d.	123	1,28	463	1	n.d.
49	0,97	410	1	n.d.	124	1,22	475	1	n.d.
50	0,91	472	1	n.d.	125	1,10	447	1	n.d.
51	1,01	411	1	210,1	126	1,24	475	1	n.d.
52	1,17	439	1	167,1	127	1,24	475	1	n.d.
53	1,15	488	1	169,9	128	1,21	465	1	n.d.
54	1,15	464	1	173,0	129	1,16	451	1	n.d.
55	5,86	426	2	189,4	130	1,23	447	5	n.d.
56	1,01	416	1	170,1	131	6,32	490	2	n.d.
57	6,44	444	2	214,5	132	1,19	508	1	177,1
58	1,18	488	1	n.d.	133	0,97	447	5	n.d.
59	1,12	465	1	134,0	134	1,15	428	1	n.d.
60	0,95	410	5	184,2	135	1,12	440	1	n.d.
61	1,10	422	1	175,0	136	1,23	468	1	221,9
64	5,77	442	2	n.d.	137	1,22	438	1	210,3

5

N.º de comp.	R_t	$[M+H]^+$	Método de CL-EM	p.f. (°C)	N.º de comp.	R_t	$[M+H]^+$	Método de CL-EM	p.f. (°C)
138	1,26	456	1	199,6	162	1,28	480	1	n.d.
139	0,99	455	5	n.d.	163	1,25	448	1	172,7
140	1,07	420	5	142,5	164	1,26	418	1	138,9
141	8,16	438	4	n.d.	165	1,09	448	5	n.d.
142	1,19	448	1	n.d.	166	1,15	456	1	159,6

143	1,18	448	1	n.d.	167	7,85	502	4	n.d.
145	1,12	466	1	n.d.	168	1,16	474	1	145,1
146	1,16	480	1	n.d.	169	1,30	502	1	134,8
147	1,04	496	5	90,1	170	1,17	518	5	n.d.
148	0,83	451	1	n.d.	171	1,17	501	1	169,3
149	5,70	493	2	138,6	173	1,03	463	5	n.d.
150	1,07	479	1	n.d.	174	1,06	485	1	n.d.
152	1,10	505	1	n.d.	175	6,40	504	2	n.d.
153	1,35	484	1	n.d.	176	0,87	464	1	158,4
154	1,26	438	1	n.d.	177	5,30	472	3	165,9-166,9
155	1,32	434	1	222,6	178	1,26	464	1	179,2
156	1,31	464	1	n.d.	179	4,82	434	3	142,7-144,7
157	1,34	434	1	159,6	180	4,63	434	3	132,8-143,6
158	1,09	450	5	125,4					
159	1,06	422	5	n.d.					
160	1,27	468	1	n.d.					
161	1,09	438	5	132,7					

CFS-EM

5 Para CFS-EM, se usó un sistema de CFS analítico de Berger Instruments (Newark, DE, EE.UU.) que comprende un módulo de control de bomba doble (FCM-1200) para el suministro de CO₂ y un modificador, un módulo de control térmico para el calentamiento de la columna (TCM2100) con control de temperatura en el intervalo 1-150°C y válvulas de selección de columna (Valco, VICI, Houston, TX, EE.UU.) para 6 columnas diferentes. El detector de red de fotodiodos (Agilent 1100, Waldbronn, Alemania) está equipado con una célula de flujo de alta presión (hasta 400 bar) y está configurado con un inyector automático CTC LC Mini PAL (Leap Technologies, Carrboro, NC, EE.UU.).

10 Se acopla un espectrómetro de masas ZQ (Waters, Milford, MA, EE.UU.) con una interfaz de electropulverización Z ortogonal con el sistema de CFS. Se realizaron el control del instrumento, la recogida y el procesamiento de datos con una plataforma integrada que consistía en el software CFS ProNT0 y el software Masslynx.

15 Compuestos n.^{os} 108-109: Se llevó a cabo CFS-EM en una columna OJ-H (500 x 4,6 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd) con una velocidad de flujo de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO₂; fase móvil B: iPrOH que contenía iPrNH₂ al 0,2%). En primer lugar se mantuvo el 25% de B durante 17 min. Entonces se aplicó un gradiente de desde el 25% de B hasta el 50% de B en 2,5 min y se mantuvo durante 4,1 min. Se fijó la temperatura de columna a 50°C. En estas condiciones, el compuesto n.^o 108 ("enantiómero A") tenía un R_t más corto

20 en la columna que el compuesto n.^o 109 ("enantiómero B"). Se comparó la medición frente a la mezcla racémica.

Compuestos n.^{os} 126-127: Se llevó a cabo CFS-EM en una columna AD-H columna (500 x 4,6 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd) con una velocidad de flujo de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO₂; fase móvil B: iPrOH que contenía iPrNH₂ al 0,2%). Se mantuvo el 25% de B durante 15 min. Se fijó la temperatura de columna a 50°C. En estas condiciones, el compuesto n.^o 126 ("enantiómero A") tenía un R_t más corto en la columna que el compuesto n.^o ("enantiómero B"). Se comparó la medición frente a la mezcla racémica.

25

RMN

30 Para varios compuestos, se registraron los espectros de ¹H-RMN en un espectrómetro Bruker DPX-360 o en un espectrómetro Bruker DPX-400 con secuencias de pulsos convencionales, funcionando a 360 MHz y 400 MHz respectivamente, usando CLOROFORMO-*d* (cloroforno deuterado, CDCl₃) o DMSO-*d*₆ (DMSO deuterado, dimetil-d₆-sulfóxido) como disolventes. Los desplazamientos químicos (δ) se notifican en partes por millón (ppm) en relación con tetrametilsilano (TMS), que se usó como patrón interno.

ES 2 523 977 T3

N.º de comp.	Resultado de RMN
3	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,49 (d, <i>J</i> =6,5 Hz, 6 H) 2,31 (s, 3 H) 3,76 (s, 3 H) 4,62 (spt, <i>J</i> =6,6 Hz, 1 H) 6,93 (dd, <i>J</i> =8,7, 2,2 Hz, 1 H) 7,30 - 7,39 (m, 2 H) 7,46 (td, <i>J</i> =7,9, 1,6 Hz, 1 H) 7,56 - 7,68 (m, 3 H) 8,58 (s, 1 H) 9,52 (s, 1 H)
17	(360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,47 (d, <i>J</i> =6,6 Hz, 6 H) 2,14 (s, 3 H) 3,90 (s, 3 H) 4,61 (spt, <i>J</i> =6,5 Hz, 1 H) 7,07 (s, 1 H) 7,48 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1 H) 7,64 - 7,75 (m, 2 H) 7,79 - 7,89 (m, 1 H) 7,93 - 8,03 (m, 3 H) 9,91 (s, 1 H)
46	(360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,48 (d, <i>J</i> =6,6 Hz, 6 H) 2,14 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H) 4,62 (spt, <i>J</i> =6,4 Hz, 1 H) 7,00 (s, 1 H) 7,12 (dd, <i>J</i> =8,6, 2,0 Hz, 1 H) 7,20 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 7,67 (d, <i>J</i> =1,8 Hz, 1 H) 7,78-7,89 (m, 1 H) 7,90 - 8,07 (m, 3 H) 9,61 (s, 1 H)
47	(360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,14 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 3,95 (s, 3 H) 7,00 (s, 1 H) 7,13-7,28 (m, 2 H) 7,50 (d, <i>J</i> =1,8 Hz, 1 H) 7,62 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1 H) 7,83 (t, <i>J</i> =8,1 Hz, 1 H) 7,94 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H) 8,08 - 8,19 (m, 2 H) 9,56 (s, 1 H)
48	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,13 (s, 3 H) 2,96 (t, <i>J</i> =6,1 Hz, 2 H) 3,71 (s, 3 H) 4,10 (t, <i>J</i> =6,1 Hz, 2 H) 4,27 (s, 2 H) 6,97 (s, 1 H) 7,08 (dd, <i>J</i> =8,5, 2,0 Hz, 1 H) 7,14 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1 H) 7,49 (d, <i>J</i> =2,0 Hz, 1 H) 7,55-7,68 (m, 4 H) 7,74 (s, 1 H) 9,35 (s, 1 H)
49	(360 MHz, CDCl ₃) δ ppm 2,30 (s, 3 H) 3,73 (s, 3 H) 3,85 (s, 3 H) 6,60 (s, 1 H) 6,74 (s, 1 H) 6,85 (s, 1 H) 6,90 (dd, <i>J</i> =8,6, 2,4 Hz, 1 H) 6,93 - 7,02 (m, 1 H) 7,12 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1 H) 7,21- 7,30 (m, 1 H) 7,39 (dd, <i>J</i> =8,1, 1,1 Hz, 1 H) 7,43 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1 H) 7,60 (s, 1 H) 8,03 (dd, <i>J</i> =8,1, 1,1 Hz, 1 H)
50	(360 MHz, CDCl ₃) δ ppm 2,30 (s, 3 H) 3,74 (s, 3 H) 3,94 (s, 3 H) 6,98 (s, 1 H) 7,02 (s, 1 H) 7,23 - 7,26 (m, 1 H) 7,34 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1 H) 7,41 (t, <i>J</i> =7,9 Hz, 1 H) 7,49 (dd, <i>J</i> =8,4, 1,8 Hz, 1 H) 7,53 (dd, <i>J</i> =8,4, 1,5 Hz, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 7,65 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1 H) 7,79 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1 H) 8,65 (s, 1 H)
51	(360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,12 (s, 3 H) 3,69 (s, 3 H) 3,72 (s, 3 H) 6,97 (s, 1 H) 7,04 (dd, <i>J</i> =8,4, 2,2 Hz, 1 H) 7,15 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1 H) 7,30 - 7,39 (m, 2 H) 7,46 (td, <i>J</i> =7,9, 1,5 Hz, 1 H) 7,55 - 7,68 (m, 3 H) 9,43 (s, 1 H)
52	(360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,48 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 6 H) 2,12 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 4,61 (spt, <i>J</i> =6,6 Hz, 1 H) 6,92 (dd, <i>J</i> =8,8, 2,2 Hz, 1 H) 6,97 (s, 1 H) 7,14 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1 H) 7,35 (td, <i>J</i> =7,7, 1,5 Hz, 1 H) 7,46 (td, <i>J</i> =7,8, 1,6 Hz, 1 H) 7,55 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1 H) 7,57 - 7,68 (m, 3 H) 9,46 (s, 1 H)
59	(360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,38 (d, <i>J</i> =6,6 Hz, 6 H) 1,49 (qd, <i>J</i> =11,9, 4,2 Hz, 1 H) 1,62 - 1,84 (m, 2 H) 1,90 - 2,06 (m, 1 H) 2,31 (s, 3 H) 2,76 - 2,99 (m, 3 H) 3,25 - 3,32 (m, 1 H) 3,41- 3,51 (m, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 4,39 (spt, <i>J</i> =6,5 Hz, 1 H) 6,99 (dd, <i>J</i> =8,6, 2,0 Hz, 1 H) 7,34 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1 H) 7,74 (d, <i>J</i> =1,8 Hz, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 9,44 (s, 1 H)
64	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,18 (s, 3 H) 3,95 (s, 3 H) 4,15 (s, 3 H) 7,29 (s, 1 H) 7,63 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1 H) 7,88 (t, <i>J</i> =8,0 Hz, 1 H) 7,96 (d, <i>J</i> =1,2 Hz, 1 H) 8,00 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1 H) 8,03 - 8,08 (m, 2 H) 8,18 - 8,24 (m, 2 H)
67	(360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,38 (d, <i>J</i> =6,6 Hz, 6 H) 1,43 - 1,58 (m, 1 H) 1,60-1,85 (m, 2 H) 1,92 - 2,07 (m, 1 H) 2,72 (s, 3 H) 2,75 - 2,99 (m, 3 H) 3,25 - 3,37 (m, 1 H) 3,42 - 3,53 (m, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 4,40 (spt, <i>J</i> =6,5 Hz, 1 H) 7,12 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1 H) 7,59 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 8,05 (d, <i>J</i> =6,2 Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,60 (d, <i>J</i> =6,2 Hz, 1 H) 9,78 (s, 1 H)
69	(360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,50 (d, <i>J</i> =6,6 Hz, 6 H) 2,70 (s, 3 H) 3,81 (s, 3 H) 4,64 (spt, <i>J</i> =6,5 Hz, 1 H) 7,02 (dd, <i>J</i> =8,8, 1,8 Hz, 1 H) 7,37 (td, <i>J</i> =7,9, 1,5 Hz, 1 H) 7,48 (td, <i>J</i> =7,9, 1,5 Hz, 1 H) 7,55 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1 H) 7,59 - 7,68 (m, 3 H) 7,99 (d, <i>J</i> =6,2 Hz, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,60 (d, <i>J</i> =6,2 Hz, 1 H) 9,85 (s, 1 H)
70	(360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,48 (d, <i>J</i> =6,6 Hz, 6 H) 2,71 (s, 3 H) 3,83 (s, 3 H) 4,59 (spt, <i>J</i> =6,6 Hz, 1 H) 7,05 (dd, <i>J</i> =8,6, 2,0 Hz, 1 H) 7,49 - 7,56 (m, 1 H) 7,58 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1 H) 7,63 (d, <i>J</i> =1,8 Hz, 1 H) 7,74 - 7,85 (m, 2 H) 7,87 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H) 8,04 (dd, <i>J</i> =6,2, 1,8 Hz, 1 H) 8,08 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1 H) 8,63 (d, <i>J</i> =6,6 Hz, 1 H) 9,88 (s, 1 H)
71	(360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,48 (d, <i>J</i> =6,6 Hz, 6 H) 2,70 (s, 3 H) 3,82 (s, 3 H) 4,62 (spt, <i>J</i> =6,5 Hz, 1 H) 7,07 (dd, <i>J</i> =8,6, 1,6 Hz, 1 H) 7,56 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1 H) 7,64 (d, <i>J</i> =1,8 Hz, 1 H) 7,66 - 7,80 (m, 3 H) 7,90 (s, 1 H) 7,99 (dd, <i>J</i> =6,4, 1,6 Hz, 1 H) 8,03 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1 H) 8,59 (d, <i>J</i> =6,2 Hz, 1 H) 9,85 (s, 1 H)
108	(360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,38 (d, <i>J</i> =6,6 Hz, 6 H) 1,42 - 1,56 (m, 1 H) 1,60-1,83 (m, 2 H) 1,93 - 2,03 (m, 1 H) 2,31 (s, 3 H) 2,76 - 2,97 (m, 3 H) 3,25 - 3,32 (m, 1 H) 3,43 - 3,51 (m, 1 H) 3,80 (s, 3 H) 4,39 (spt, <i>J</i> =6,8 Hz, 1 H) 6,99 (dd, <i>J</i> =8,8, 2,2 Hz, 1 H) 7,34 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1 H) 7,74 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 9,44 (s, 1 H)

109	(360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,37 (d, <i>J</i> =6,2 Hz, 6 H) 1,49 (qd, <i>J</i> =12,0, 4,2 Hz, 1 H) 1,61- 1,73 (m, 1 H) 1,73 - 1,83 (m, 1 H) 1,93 - 2,03 (m, 1 H) 2,31 (s, 3 H) 2,76-2,97 (m, 3 H) 3,24 - 3,32 (m, 1 H) 3,42 - 3,50 (m, 1 H) 3,80 (s, 3 H) 4,39 (spt, <i>J</i> =6,4 Hz, 1 H) 6,99 (dd, <i>J</i> =8,6, 2,0 Hz, 1 H) 7,34 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1 H) 7,74 (d, <i>J</i> =1,8 Hz, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 9,44 (s, 1 H)
-----	---

Farmacología

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

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

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

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

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

Tabla 3

N. de comp.	CI50 de Aβ42 (µM)	CI50 de Aβtotal (µM)	N. de comp.	CI50 de Aβ42 (µM)	CI50 de Aβtotal (µM)	N. de comp.	CI50 de Aβ42 (µM)	CI50 de Aβtotal (µM)
1	0,089	>10	108	0,038	>10	147	0,028	6,61
2	0,040	>10	109	0,081	8,13	148	0,692	>10
3	0,079	9,55	112	0,245	>10	149	0,107	6,46
4	0,068	>10	113	1,905	>10	150	0,102	8,71
5	0,046	>15	117	0,026	7,41	152	0,126	8,13
6	0,380	>10	118	0,089	8,71	153	0,047	6,918
7	0,209	>10	119	0,059	7,24	154	0,091	7,586
8	0,035	>10	120	0,063	7,94	155	0,037	9,33
9	0,200	7,59	121	0,058	>10	156	0,048	>10
10	0,407	>10	122	0,029	>10	157	0,017	>10
17	0,240	8,13	123	0,025	>10	158	0,032	6,607
18	0,010	6,76	124	0,071	8,51	159	0,037	10,72

46	0,021	5,37	125	0,055	>10	160	0,148	6,761
47	0,132	>10	126	0,047	>10	161	0,043	9,12
48	0,042	3,89	127	0,037	8,913	162	0,023	7,24
49	0,030	>10	128	0,120	>10	163	0,040	7,59
50	0,257	>10	129	0,071	>10	164	0,028	8,91
51	0,039	8,91	130	0,056	>10	165	0,078	7,76
52	0,008	7,08	131	0,100	7,94	166	0,282	>10
53	0,013	8,511	132	0,069	7,244	167	0,045	6,457
54	0,011	5,888	133	0,071	>10	168	0,093	>10
55	0,132	>10	134	0,347	>10	169	0,091	9,33
56	0,020	10	135	0,200	>10	170	0,066	>10
57	0,018	10	136	0,056	>10	171	0,068	7,08
58	0,013	3,55	137	0,078	>10	173	0,052	6,607
59	0,036	9,55	138	0,126	>10	174	0,759	>10
60	0,389	>10	139	0,028	8,511	175	0,068	9,12
61	0,098	>10	140	0,052	8,71	176	0,603	>10
64	3,802	>10	141	0,060	8,71	177	0,363	>10
67	0,028	8,32	142	0,044	6,457	178	5,012	>10
69	0,042	5,37	143	0,038	3,09	179	>10	>10
70	0,089	4,17	145	0,037	>10	180	0,282	>10
71	0,04	8,13	146	0,032	8,71			

B) Demostración de la eficacia *in vivo*

- 5 Pueden usarse agentes que reducen A β 42 de la invención para tratar EA en mamíferos tales como seres humanos o alternativamente que demuestran eficacia en modelos animales tales como, pero sin limitarse a, el ratón, la rata o la cobaya. Al mamífero puede no habersele diagnosticado EA, o puede no tener una predisposición genética para EA, pero puede ser transgénico de manera que sobrepronduce y finalmente deposita A β de una manera similar a la observada en seres humanos aquejados de EA.
- 10 Pueden administrarse agentes que reducen A β 42 de cualquier forma convencional usando cualquier método convencional. Por ejemplo, pero sin limitarse a, agentes que reducen A β 42 pueden estar en forma de líquido, comprimidos o cápsulas que se toman por vía oral o mediante inyección. Pueden administrarse agentes que reducen A β 42 a cualquier dosis que sea suficiente para reducir significativamente los niveles de A β 42 en la sangre, el plasma sanguíneo, el suero, el líquido cefalorraquídeo (LCR) o el cerebro.
- 15 Para determinar si la administración aguda de un agente que reduce A β 42 reduciría los niveles de A β 42 *in vivo*, se usaron roedores no transgénicos, por ejemplo ratones o ratas. Se examinaron los animales tratados con el agente que reduce A β 42 y se compararon los no tratados o tratados con vehículo y se cuantificaron los niveles cerebrales de A β 42 soluble y A β total mediante técnicas convencionales, por ejemplo, usando ELISA. Los periodos de
- 20 tratamiento variaron desde horas (h) hasta días y se ajustaron basándose en los resultados de la reducción de A β 42 una vez que pudo establecerse un transcurso de tiempo del comienzo del efecto.
- 25 Se muestra un protocolo típico para medir la reducción de A β 42 *in vivo* pero es sólo una de las muchas variaciones que podrían usarse para optimizar los niveles de A β detectable. Por ejemplo, se formularon compuestos que reducen A β 42 en el 20% de Captisol® (un sulfobutil éter de β -ciclodextrina) en agua o hidroxipropil- β -ciclodextrina al 20%. Se administraron los agentes que reducen A β 42 como una única dosis oral o por cualquier vía de administración aceptable a animales en ayuno durante la noche. Tras 4 h, se sacrificaron los animales y se analizaron los niveles de A β 42.
- 30 Se recogió sangre mediante decapitación y desangrado en tubos de recogida tratados con EDTA. Se centrifugó la sangre a 1900 g durante 10 minutos (min) a 4°C y se recuperó el plasma y se congeló instantáneamente para su

análisis posterior. Se extirpó el cerebro del cráneo y el rombencéfalo. Se extirpó el cerebelo y se separaron el hemisferio izquierdo y derecho. Se almacenó el hemisferio izquierdo a -18°C para el análisis cuantitativo de los niveles de compuesto de prueba. Se enjuagó el hemisferio derecho con tampón de solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se congeló inmediatamente en nieve carbónica y se almacenó a -80°C hasta su homogeneización para los ensayos bioquímicos.

Se resuspendieron los cerebros animales no transgénicos en 8 volúmenes de DEA (dietilamina) al 0,4%/NaCl 50 mM que contenía inhibidores de proteasas (Roche-11873580001 o 04693159001) por gramo de tejido, por ejemplo para 0,158 g de cerebro, se añaden 1,264 ml de DEA al 0,4%. Se homogeneizaron todas las muestras en el sistema FastPrep-24 (MP biomedical) usando matriz de lisado D (MPBio n.º 6913-100) a 6 m/s durante 20 segundos. Se centrifugaron los homogeneizados a 221.300 x g durante 50 min. Entonces se transfirieron los sobrenadantes de alta velocidad resultantes a tubos eppendorf nuevos. Se neutralizaron nueve partes del sobrenadante con 1 parte de Tris-HCl 0,5 M pH 6 y se usó para cuantificar Aβ total y Aβ42.

Para cuantificar la cantidad de Aβtotal y Aβ42 en la fracción soluble de los homogeneizados cerebrales, se usaron ensayos de inmunoabsorción ligados a enzimas. En resumen, se prepararon los patrones (una dilución de Aβ1-40 y Aβ1-42 sintéticos, Bachem) en un tubo Eppendorf de 1,5 ml en Ultraculture, oscilando las concentraciones finales entre 10000 y 0,3 pg/ml. Se incubaron conjuntamente las muestras y los patrones con anticuerpo frente al extremo N-terminal marcado con HRPO para la detección de Aβ42 y con el anticuerpo 4G8 frente al dominio medio biotinilado para la detección de Aβtotal. Entonces se añadieron 50 µl de mezclas de conjugado/muestra o conjugado/patrones a la placa recubierta con anticuerpo (los anticuerpos de captura reconocen selectivamente el extremo C-terminal de Aβ42, anticuerpo JRF/cAβ42/26, para la detección de Aβ42 y el extremo N-terminal de Aβ, anticuerpo JRF/rAβ/2, para la detección de Aβtotal). Se dejó incubar la placa durante la noche a 4°C con el fin de permitir la formación del complejo anticuerpo-amiloide. Tras esta incubación y etapas de lavado posteriores, se terminó el ELISA para la cuantificación de Aβ42 mediante la adición de sustrato de peroxidasa fluorogénico Quanta Blu según las instrucciones del fabricante (Pierce Corp., Rockford, Il). Se realizó una lectura tras de 10 a 15 min (excitación 320 nm/emisión 420 nm).

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

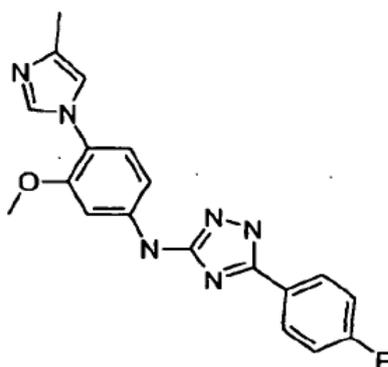
En este modelo, sería ventajoso al menos una reducción del 20% de Aβ42 en comparación con animales no tratados.

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

N.º de comp.	Media de Aβ42 (% frente al cont.)	Media de Aβtotal (% frente al cont.)
10	68	110
A	101	106
52	45	112
59	69	94
67	60	89
69	63	97
140	83	86
141	78	98
160	77	83

N.º de comp.	Media de Aβ42 (% frente al cont.)	Media de Aβtotal (% frente al cont.)
46	61	98
58	88	89
54	46	88
133	64	94
108	70	94
109	85	117

El compuesto A al que se hace referencia en la tabla 4 es el derivado del presente compuesto 10 en el que R¹ es hidrógeno en lugar de metilo, y se dio a conocer en el documento WO2009/103652:



Estructura del compuesto A (documento WO2009/103652)

- 5 También se midió la disponibilidad cerebral central de los compuestos 3, 5, 10 y A: Se muestran los resultados en la tabla 5 (dosificación oral de dosis de 30 mg/kg; 4 horas):

N.º de comp.	Plasma (ng/ml)	Cerebro (ng/g)
3	7740	8510
5	1632	1630
10	2695	4645
A	0	0

C) Ensayo de estabilidad metabólica en hígado

- 10 Se realizaron adiciones conocidas de cada compuesto a una suspensión de microsomas hepáticos preparada a partir de la especie en investigación, a una concentración de sustrato final de 1 μ M, y una concentración de proteína de 1 mg/ml, y se preincubó a 37°C durante 11 minutos. La incubación también contiene un sistema de regeneración de NADPH (β -nicotinamida adenina dinucleótido fosfato, reducido). Tras este periodo de preincubación, se añadió
- 15 NADP (β -nicotinamida adenina dinucleótido fosfato) a las incubaciones activas, y se mantuvieron las incubaciones a 37°C durante 15 minutos, periodo durante el cual puede tener lugar el metabolismo. Tras 15 minutos, se añadieron 2 volúmenes de DMSO (dimetilsulfóxido) a cada incubación activa para inactivar y precipitar proteínas. Las incubaciones control no se preincubaron a 37°C, sino que en su lugar se extinguieron mediante la adición de DMSO antes de la adición de NADP. Tras la centrifugación, se transfirió el sobrenadante de cada incubación a una placa de análisis separada, y se analizó para determinar la concentración del compuesto original mediante CL/EM/EM usando un método de CL/EM/EM específico del compuesto y un gradiente de HPLC genérico. El recambio del compuesto original se expresa como el % de reducción en la concentración en las muestras de analito en comparación con la de las incubaciones control. Se realiza cada incubación por triplicado.
- 20
- 25 Se muestran los resultados para el compuesto 10 (presente invención) y el compuesto A (documento WO 2009/103652) en la tabla 6:

N.º de comp.	microsomas hepáticos humanos	microsomas hepáticos de ratón
10	14%	10%
A	64%	22%

Ejemplos de composición

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

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

1. *Comprimidos*

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

5

2. *Suspensión*

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

10

3. *Composición inyectable*

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

15

4. *Pomada*

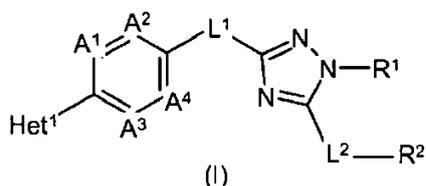
Principio activo	de 5 a 1000 mg
Alcohol estearílico	3 g
Lanolina	5 g
Vaselina blanca	15 g
Agua	hasta 100 g

20

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

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)

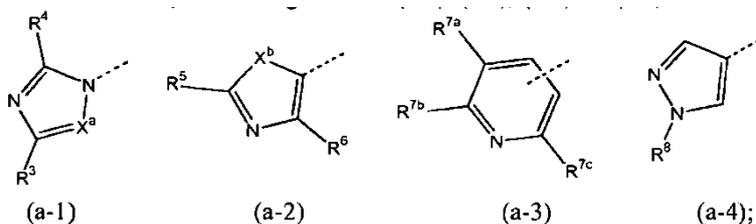


5

o una forma estereoisomérica del mismo, en la que

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

10



R³ es alquilo C₁₋₄;

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

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

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

X^a es CH o N;

25 X^b es O o S;

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

30 A², A³ y A⁴ son cada uno independientemente CH o N;

siempre que como máximo dos de A¹, A², A³ y A⁴ sean N;

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

35 R¹ es cicloalquilo C₃₋₇; alqueno C₂₋₆; o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, NR^{11a}R^{12a}, cicloalquilo C₃₋₇ y alquiloxilo C₁₋₆; en el que cada cicloalquilo C₃₋₇ puede estar sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo C₁₋₄, ciano y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

40

L² representa un enlace directo; carbonilo; O; S; S(=O)_p; NR^{13a}; NR^{13b}-alcanodiilo C₁₋₃; alcanodiil C₁₋₃-NR^{13c}; alcanodiilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; o alcanodiilo C₁₋₃ en el que dos átomos de hidrógeno geminales pueden estar reemplazados por alcanodiilo C₂₋₆;

45 p representa 1 ó 2;

R² es pirrolidinilo; tetrahydrofuranilo; piperidinilo; tetrahydropiranilo; morfolinilo; piperazinilo; cicloalquilo C₃₋₇; hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-ilo; 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo; 2,3-dihidro-1H-indol-1-ilo; 3,4-dihidro-1(2H)-quinolinilo; 3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinilo; 1,2-dihidropiridinilo; indanilo; 1,3-benzodioxolilo; o Ar; en el que pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, piperidinilo, tetrahydropiranilo, morfolinilo, piperazinilo, cicloalquilo C₃₋₇, hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-ilo, 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-1-ilo, 3,4-dihidro-1(2H)-quinolinilo, 3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinilo, 1,2-dihidropiridinilo, indanilo y 1,3-benzodioxolilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquilcarbonilo

50

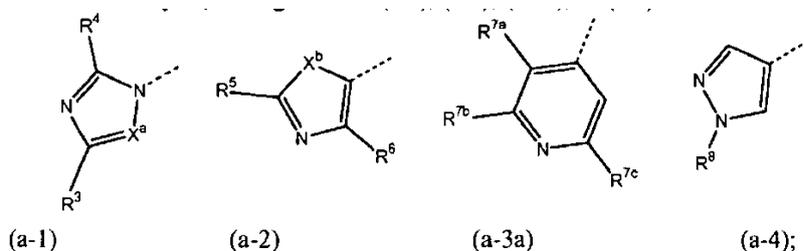
C₁₋₄, hidroxilo, oxo, halo, alquioxilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alquilocarbonilo C₁₋₄, Ar y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; en el que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente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

cada R^{12a}, R^{12b} y R^{12c} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

cada R^{13a}, R^{13b} y R^{13c} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y cicloalquilo C₃₋₇;

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

2. Compuesto según la reivindicación 1 o una forma estereoisomérica del mismo, en el que Het¹ es un heterociclo, que tiene la fórmula (a-1), (a-2), (a-3a) o (a-4)



R³ es alquilo C₁₋₄;

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

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

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

X^a es CH o N;

X^b es O o S;

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

A², A³ y A⁴ son cada uno independientemente CH o N;

siempre que como máximo dos de A¹, A², A³ y A⁴ sean N;

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

R¹ es cicloalquilo C₃₋₇; o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, NR^{11a}R^{12a}, cicloalquilo C₃₋₇ y alquioxilo C₁₋₆; en el que cada cicloalquilo C₃₋₇ puede estar sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C₁₋₄, ciano y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

L² representa un enlace directo; carbonilo; O; S; S(=O)_p; NR^{13a}, NR^{13b}-alcanodiilo C₁₋₃; alcanodiil C₁₋₃-NR^{13c}; alcanodiil C₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; o alcanodiil C₁₋₃ en el que dos átomos de hidrógeno geminales pueden estar reemplazados por alcanodiil C₂₋₆;

p representa 1 ó 2;

R² es pirrolidinilo; tetrahydrofuranilo; piperidinilo; tetrahidropiranilo; morfolinilo; piperazinilo; cicloalquilo C₃₋₇; 1,3-

5 dihidro-2H-isoindol-2-ilo; 2,3-dihidro-1H-indol-1-ilo; 3,4-dihidro-1(2H)-quinolinilo; 3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinilo; 1,2-dihidropiridinilo; indanilo; 1,3-benzodioxolilo; o Ar; en el que pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropirranilo, morfolinilo, piperazinilo, cicloalquilo C₃₋₇, 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-1-ilo, 3,4-dihidro-1(2H)-quinolinilo, 3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinilo, 1,2-dihidropiridinilo, indanilo y 1,3-benzodioxolilo
 10 pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alqueno C₂₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₄, oxo, halo, alquiloxilo C₁₋₄, alquiloxicarbonilo C₁₋₄, Ar y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; en el que cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo C₁₋₄, ciano, NR^{11b}R^{12b}, morfolinilo, alquiloxilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes halo y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en furanilo, tiofenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, en el que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros puede estar sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo C₁₋₄, ciano, NR^{11c}R^{12c}, morfolinilo y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

15 cada R^{11a}, R^{11b} y R^{11c} es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o C₁₋₄alquilcarbonilo;

20 cada R^{12a}, R^{12b} y R^{12c} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

25 cada R^{13a}, R^{13b} y R^{13c} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y cicloalquilo C₃₋₇;

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

3. Compuesto según la reivindicación 1 o una forma estereoisomérica del mismo, en el que

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

30 R³ es alquilo C₁₋₄;

R⁴ es hidrógeno;

35 R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R^{7a} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

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

R^{7c} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

45 X^a es CH o N;

X^b es O;

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

50 A² es CH o N;

A³ y A⁴ son CH;

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

R¹ es cicloalquilo C₃₋₇; alqueno C₂₋₆; o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en NR^{11a}R^{12a}, 1-pirrolidinilo y alquiloxilo C₁₋₆;

60 L² representa un enlace directo; O; NR^{13a}; o alcanodiilo C₁₋₃;

65 R² es pirrolidinilo; piperidinilo; morfolinilo; piperazinilo; hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-ilo; 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo; 2,3-dihidro-1H-indol-1-ilo; 3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinilo; 2-oxo-5-(trifluorometil)-1(2H)-piridinilo; o Ar; en el que pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo y hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-ilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₇, alquilcarbonilo C₁₋₄, hidroxilo, halo, alquiloxilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alquiloxicarbonilo C₁₋₄, Ar y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; en el que cada Ar es independientemente fenilo

opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, morfolinilo, alquiloxilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

cada R^{11a} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

5 cada R^{12a} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R^{13a} es hidrógeno;

10 o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

15 R¹ es cicloalquilo C₃₋₇; alqueno C₂₋₆; o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, NR^{11a}R^{12a}, cicloalquilo C₃₋₇ y alquiloxilo C₁₋₆; en el que cada cicloalquilo C₃₋₇ puede estar sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo C₁₋₄, ciano y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

20 L² representa un enlace directo; carbonilo; O; S; S(=O)_p; NR^{13a}, NR^{13b}-alcanodiilo C₁₋₃; alcanodiil C₁₋₃-NR^{13c}; alcanodiilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; o alcanodiilo C₁₋₃ en el que dos átomos de hidrógeno geminales pueden estar reemplazados por alcanodiilo C₂₋₆;

p representa 1 ó 2;

25 R² es pirrolidinilo; tetrahidrofuranilo; piperidinilo; tetrahidropiranilo; morfolinilo; piperazinilo; cicloalquilo C₃₋₇; hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-ilo; 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo; 2,3-dihidro-1H-indol-1-ilo; 3,4-dihidro-1(2H)-quinolinilo; 3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinilo; 2-oxo-5-(trifluorometil)-1(2H)-piridinilo; indanilo; 1,3-benzodioxolilo; o Ar; en el que pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, piperazinilo, cicloalquilo C₃₋₇, hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-ilo, 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-1-ilo, 3,4-dihidro-1(2H)-quinolinilo, 3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinilo, indanilo y 1,3-benzodioxolilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquilcarbonilo C₁₋₄, hidroxilo, halo, alquiloxilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alquiloxycarbonilo C₁₋₄, Ar y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo.

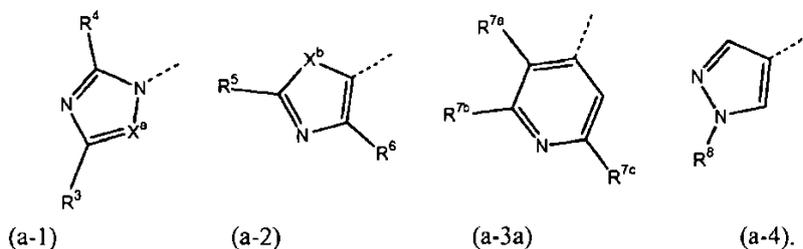
35 5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que Het¹ es un heterociclo, que tiene la fórmula (a-1), (a-2) o (a-3).

6. Compuesto según la reivindicación 1, en el que A¹ es CR⁹; en el que R⁹ es hidrógeno, halo o alquiloxilo C₁₋₄; A² es CH o N; y A³ y A⁴ son CH.

40 7. Compuesto según la reivindicación 1, en el que L¹ es NH.

8. Compuesto según la reivindicación 1, en el que Het¹ es un heterociclo, que tiene la fórmula (a-1), (a-2), (a-3a) o (a-4)

45



9. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es 5-(2-clorofenoxi)-N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1-(1-metiletil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina, N-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1-(1-metiletil)-5-[3-(trifluorometil)-1-piperidinil]-1H-1,2,4-triazol-3-amina .2,2HCl .2,7H₂O, 5-(2-clorofenoxi)-N-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1-(1-metiletil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina .HCl .2,7H₂O, N-[3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1-(1-metiletil)-5-[3-(trifluorometil)-1-piperidinil]-1H-1,2,4-triazol-3-amina, N-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1-(1-metiletil)-5-[2-(trifluorometil)fenoxi]-1H-1,2,4-triazol-3-amina .HCl .H₂O, o N-[3-metoxi-4-(2-metil-4-piridinil)fenil]-1-(1-metiletil)-5-[3-(trifluorometil)fenoxi]-1H-1,2,4-triazol-3-amina .HCl .1,5H₂O,

55 una forma estereoisomérica del mismo,

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

10. Composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
- 5 11. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso como medicamento.
12. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o estado seleccionado de enfermedad de Alzheimer, lesión cerebral traumática, deterioro cognitivo leve, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía amiloide cerebral, demencia por infartos múltiples, demencia pugilística, síndrome de Down, demencia asociada con enfermedad de Parkinson y demencia asociada con beta-amiloide.
- 10 13. Compuesto según la reivindicación 12, en el que la enfermedad es enfermedad de Alzheimer.
- 15 14. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la fabricación de un medicamento para la modulación de la actividad gamma-secretasa.