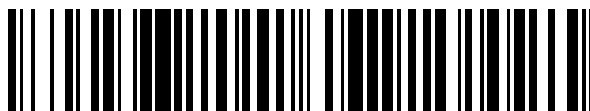


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 529 648**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 403/10</b>	(2006.01)	<b>A61P 25/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4196</b>	(2006.01)	<b>A61P 25/28</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/437</b>	(2006.01)	<b>A61P 43/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4439</b>	(2006.01)	<b>C07D 471/04</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/444</b>	(2006.01)	<b>C07D 487/04</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4545</b>	(2006.01)	<b>C07D 498/04</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4709</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/522</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/5383</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/5517</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.08.2008 E 12191398 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.11.2014 EP 2559693**

54 Título: **Compuesto policíclico**

30 Prioridad:

**31.08.2007 JP 2007225045**  
**31.01.2008 JP 2008020009**  
**09.05.2008 JP 2008123057**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**24.02.2015**

73 Titular/es:

**EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD. (100.0%)**  
**6-10, Koishikawa 4-chome, Bunkyo-ku**  
**Tokyo 112-8088, JP**

72 Inventor/es:

**KIMURA, TEIJI;**  
**KITAZAWA, NORITAKA;**  
**KANEKO, TOSHIHIKO;**  
**SATO, NOBUAKI;**  
**KAWANO, KOKI;**  
**ITO, KOICHI;**  
**TAKAISHI, MAMORU;**  
**SASAKI, TAKEO;**  
**YOSHIDA, YU;**  
**UEMURA, TOSHIYUKI;**  
**DOKO, TAKASHI;**  
**SHINMYO, DAISUKE;**  
**HASEGAWA, DAIJU;**  
**MIYAGAWA, TAKEHIKO y**  
**HAGIWARA, HIROAKI**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 529 648 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

Compuesto policíclico

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un fármaco, más particularmente a un derivado de cinamida multicíclico eficaz para el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa causada por amiloide- $\beta$  (en lo sucesivo denominada A $\beta$ ) tal como la enfermedad de Alzheimer o el síndrome de Down, y a un medicamento, en particular un medicamento para la prevención o tratamiento de una enfermedad causada por A $\beta$ , que comprende el derivado como ingrediente activo.

Antecedentes de la técnica

10 La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad caracterizada por degeneración y pérdida de neuronas, así como por la formación de placas seniles y degeneración neurofibrilar. Actualmente, la enfermedad de Alzheimer se trata solamente con tratamiento sintomático usando un agente que mejora los síntomas tipificado por un inhibidor de acetilcolinesterasa, y todavía no se ha desarrollado un remedio fundamental para inhibir la progresión de la enfermedad. Es necesario desarrollar un método para controlar la causa del comienzo de la patología a fin de crear  
15 un remedio fundamental para la enfermedad de Alzheimer.

Se supone que las proteínas A $\beta$  como metabolitos de proteínas precursoras de amiloide (en lo sucesivo denominadas APP) están muy involucradas en la degeneración y pérdida de neuronas y en el comienzo de síntomas de demencia (véanse los Documentos 1 y 2 no de patentes, por ejemplo). Las especies moleculares principales de la proteína A $\beta$  son A $\beta$ 40, que consiste en 40 aminoácidos, y A $\beta$ 42, con dos aminoácidos añadidos al término C. Se sabe que A $\beta$ 40 y A $\beta$ 42 tienen una elevada capacidad de agregación (véase Documento 3 no de patente, por ejemplo), y son componentes principales de placas seniles (véanse los Documentos 3, 4 y 5 no de patente, por ejemplo). Además, se sabe que la A $\beta$ 40 y A $\beta$ 42 están incrementadas por mutación de los genes de APP y presenilina, que se observa en enfermedad de Alzheimer familiar (véanse los Documentos 6, 7 y 8 no de patente, por ejemplo). En consecuencia, se espera un compuesto que reduzca la producción de A $\beta$ 40 y A $\beta$ 42 como inhibidor de la progresión o agente profiláctico para la enfermedad de Alzheimer.  
20

A $\beta$  se produce escindiendo APP por  $\beta$ -secretasa y subsiguientemente por  $\gamma$ -secretasa. Por esta razón, se han realizado intentos para crear inhibidores de  $\gamma$ -secretasa y  $\beta$ -secretasa a fin de inhibir la producción de A $\beta$ . Muchos de estos inhibidores de secretasa ya conocidos son, por ejemplo, péptidos y miméticos de péptidos tales como L-685.458 (véase el Documento 9 no de patente, por ejemplo), LY-411.575 (véanse los Documentos 10, 11 y 12 no de patente, por ejemplo) y LY-450.139 (véanse los Documentos 13, 14 y 15 no de patente). Los compuestos no peptídicos son, por ejemplo, MRK-560 (véanse los Documentos 16 y 17 no de patente) y compuestos que tienen una pluralidad de anillos aromáticos como se describen en el Documento 1 de patente. Sin embargo, el compuesto representado por la fórmula (VI) como se describe en la página 17 de la memoria descriptiva difiere del compuesto de la presente invención por cuanto el compuesto está limitado a un compuesto que tiene un grupo 2-aminotiazolilo como estructura principal.  
25

[Documento 1 no de patente] Klein WL, y otros siete, Alzheimer's disease-affected brain: Presence of oligomeric A $\beta$  ligands (ADDLs) suggests a molecular basis for reversible memory loss, Proceeding of the National Academy of Science USA, 2003, Sep, 2; 100(18), p.10417-10422.

40 [Documento 2 no de patente] Nitsch RM, and sixteen others, Antibodies against  $\beta$ -amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease, Neuron, 2003, Mayo 22; 38, p.547-554.

[Documento 3 no de patente] Jarrett JT, y otros dos, The carboxy terminus of the  $\beta$  amyloid protein is critical for the seeding of amyloid formation: Implications for the pathogenesis of Alzheimers' disease, Biochemistry, 1993, 32(18), p.4693-4697.

45 [Documento 4 no de patente] Glenner GG, y otro, Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein, Biochemical and Biophysical Research Communications, 1984, Mayo 16, 120(3), p.885-890.

[Documento 5 no de patente] Masters CL, y otros cinco, Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome, Proceeding of the National Academy of Science USA, 1985, Jun, 82(12), p.4245-4249.

50 [Documento 6 no de patente] Gouras GK, y otros once, Intraneuronal A $\beta$ 42 accumulation in human brain. American Journal of Pathology. 2000, Enero, 156(1), p.15-20.

[Documento 7 no de patente] Scheuner D. y otros veinte, Secreted amyloid  $\beta$ -protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease, Nature Medicine, 1996, Agosto, 2(8), p.864-870.

[Documento 8 no de patente] Forman MS, y otros cuatro, Differential effects of the swedish mutant amyloid precursor protein on  $\beta$ -amyloid accumulation and secretion in neurons and nonneuronal cells, *The Journal of Biological Chemistry*, 1997, Dic, 19, 272(51), p.32247-32253.

5 [Documento 9 no de patente] Shearman MS, y otros nueve, L-685, 458, an Aspartyl Protease Transition State Mimic, is a Potent Inhibitor of Amyloid  $\beta$ -Protein Precursor  $\gamma$ -Secretase Activity, *Biochemistry*, 2000, Agosto 1, 39(30), p. 8698-8704.

[Documento 10 no de patente] Shearman MS, y otros seis, Catalytic Site-Directed  $\gamma$ -Secretase Complex Inhibitors Do Not Discriminate Pharmacologically between Notch S3 and  $\beta$ -APP Cleavages, *Biochemistry*, 2003, Jun, 24, 42 (24), p.7580-7586.

10 [Documento 11 no de patente] Lanz TA, y otros tres, Studies of A $\beta$  pharmacodynamics in the brain, cerebrospinal fluid, and plasma in young (plaque-free) Tg2576 mice using the  $\gamma$ -secretase inhibitor N2-[(2S)-2-(3,5-difluorophenyl)-2-hydroxyethanoyl]-N1-[(7S)-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-yl]-L-alaninamide (LY-411575), *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2004, Abril, 309(1), p.49-55.

15 [Documento 12 no de patente] Wong GT, y otros doce, Chronic treatment with the  $\gamma$ -secretase inhibitor LY-411, 575 inhibits  $\beta$ -amyloid peptide production and alters lymphopoesis and intestinal cell differentiation, *The Journal of Biological Chemistry*, 2004, Mar, 26, 279(13), p.12876-12882.

20 [Documento 13 no de patente] Gitter BD, y otros diez, Stereoselective inhibition of amyloid beta peptide secretion by LY450139, a novel functional gamma secretase inhibitor, *Neurology of Aging* 2004, 25, sup2, p.571.

[Documento 14 no de patente] Lanz TA, y otros dieciocho, Concentration-dependent modulation of amyloid- $\beta$  in vivo and in vitro using the  $\gamma$ -secretase inhibitor, LY-450139, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2006, Nov, 319(2)p.924-933.

25 [Documento 15 no de patente] Siemers ER, y otros trece, Effects of a  $\gamma$ -secretase inhibitor in a randomized study of patients with Alzheimer disease, *Neurology*, 2006, 66, p.602-604.

[Documento 16 no de patente] Best JD, y otros nueve, In vivo characterization of A $\beta$  (40) changes in brain and cerebrospinal fluid using the novel  $\gamma$ -secretase inhibitor N-[cis-4-[(4-chlorophenyl)sulfonyl]-4-(2,5-difluorophenyl)cyclohexyl]-1,1,1-trifluoromethanesulphonamide (MK-560) in the rat, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2006, May 317(2) p.786-790.

30 [Documento 17 no de patente] Best JD, y otros trece, The novel  $\gamma$ -secretase inhibitor N-[cis-4-[(4-chlorophenyl)sulfonyl]-4-(2,5-difluorophenyl)cyclohexyl]-1,1,1-trifluoromethanesulphonamide (MK-560) reduces amyloid plaque deposition without evidence notch-related pathology in the Tg2576 mouse, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2007, Feb, 320(2) p.552-558.

[Documento 1 de patente] WO 2004/110350

35 Descripción de la invención

Problema a resolver por la invención

40 Como se ha descrito anteriormente, se ha esperado como agente terapéutico o profiláctico un compuesto que inhibe la producción de A $\beta$ 40 y A $\beta$ 42 procedentes de APP para una enfermedad causada por A $\beta$  que está tipificada por la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, todavía no se ha conocido un compuesto no peptídico que tenga alta eficacia que inhiba la producción de A $\beta$ 40 y A $\beta$ 42. En consecuencia, existe la necesidad de un nuevo compuesto de bajo peso molecular que inhiba la producción de A $\beta$ 40 y A $\beta$ 42.

Medios para resolver el problema

45 Como resultado de estudios exhaustivos, se ha encontrado un compuesto multicíclico no peptídico que inhibe la producción de A $\beta$ 40 y A $\beta$ 42 procedentes de PPA por primera vez, y de este modo se ha encontrado un agente profiláctico o terapéutico para una enfermedad ocasionada por A $\beta$  que está tipificada por la enfermedad de Alzheimer. Este hallazgo ha conducido al logro de la presente invención.

Específicamente, la presente invención se refiere a los siguientes 1) a 9):

1. Un compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo, que se selecciona del siguiente grupo:

50 1) (-)-8-(3,4-difluorofenil)-2-[(E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil)-1H-imidazo]-1-il]piridin-2-il]vinil]-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,

2) (-)-2-[(E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil]-8-(2-trifluorometilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,

3) (-)-8-(4-clorofenil)-2-[(E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil]-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,

5 4) (-)-8-(2,3-difluorofenil)-2-[(E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil]-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,

5) (-)-8-(2-trifluorometoxifenil)-2-[(E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil]-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,

10 6) (-)-8-(2-trifluorometil-4-fluorofenil)-2-[(E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil]-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,

7) (-)-8-(2-bromofenil)-2-[(E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil]-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina.

15 2. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, que es: (-)-2-[(E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil]-8-(2-trifluorometilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina.

3. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 como ingrediente activo.

4. La composición farmacéutica según la reivindicación 3, para la prevención o tratamiento de una enfermedad causada por amiloide- $\beta$ .

20 5. La composición farmacéutica según la reivindicación 4, en la que la enfermedad causada por amiloide- $\beta$  es enfermedad de Alzheimer, demencia, síndrome de Down o amiloidosis.

6. La composición farmacéutica según la reivindicación 3, en la que el compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo es (-)-2-[(E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil]-8-(2-trifluorometilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina.

25 7. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, para uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad causada por amiloide- $\beta$ .

8. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 7, en el que la enfermedad causada por amiloide- $\beta$  es enfermedad de Alzheimer, demencia, síndrome de Down o amiloidosis.

30 9. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo según la reivindicación 7, en el que el compuesto es (-)-2-[(E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil]-8-(2-trifluorometilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina.

35 El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la presente invención y el agente profiláctico o terapéutico para una enfermedad causada por A $\beta$  de acuerdo con la presente invención son invenciones novedosas que aún no se han descrito en ningún documento.

Se explicará el significado de los símbolos, términos y similares usados en la presente memoria descriptiva, y la presente invención se describirá con detalle más abajo.

40 La "enfermedad causada por A $\beta$ " hace referencia a una amplia variedad de enfermedades tales como la enfermedad de Alzheimer (véase, por ejemplo, Klein WL, y otros siete, Alzheimer's disease-affected brain: Presence of oligomeric A $\beta$  ligands (ADDLs) suggests a molecular basis for reversible memory loss, Proceeding National Academy of Science USA, 2003, Sept. 2, 100(18), p. 10417-10422; Nitsch RM, y otros dieciséis, Antibodies against  $\beta$ -amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease, Neuron, 2003, Mayo 22, 38(4), p. 547-554; Jarrett JT, y otros dos. The carboxy terminus of the  $\beta$  amyloid protein is critical for the seeding of amyloid formation: Implications for the pathogenesis of Alzheimers' disease, Biochemistry, 1993, May 11, 32(18), p. 4693-4697; Glenner GG, y otro, Alzheimer's disease; initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein, Biochemical and biophysical research communications, 1984, May 16, 120(3), p.885-890; Masters CL, y otros seis, Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome, Proceeding National Academy of Science USA, 1985, Junio, 82(12), p. 4245-4249; Gouras GK, y otros once, Intraneuronal A $\beta$ 42 accumulation in human brain, American journal of pathology. 2000, Enero, 156(1), p. 15-20; Scheuner D, y otros veinte, Secreted amyloid  $\beta$ -protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease, Nature Medicine, 1996, Agosto. 2(8), p.864-870; Forman MS, y otros cuatro, Differential effects of the swedish mutant amyloid precursor protein on  $\beta$ -amyloid accumulation and secretion

in neurons and nonneuronal cells, *The journal of biological chemistry*, 1997, Dic 19, 272(51), p. 32247-32253), demencia senil (véase, por ejemplo, Blass JP, *Brain metabolism and brain disease: Is metabolic deficiency the proximate cause of Alzheimer dementia?* *Journal of Neuroscience Research*, 2001, Dic 1, 66(5), p. 851-856), demencia frontotemporal (véase, por ejemplo, Evin G, y otros once, *Alternative transcripts of presenilin-1 associated with frontotemporal dementia*, *Neuroreport*, 2002, Abr 16, 13(5), p. 719-723), enfermedad de Pick (véase, por ejemplo, Yasuhara O, y otros tres, *Accumulation of amyloid precursor protein in brain lesions of patients with Pick disease*, *Neuroscience Letters*, 1994, Abr 25, 171(1-2), p. 63-66), síndrome de Down (véanse, por ejemplo, Teller JK, y otros diez, *Presence of soluble amyloid  $\beta$ -peptide precedes amyloid plaque formation in Down's syndrome*, *Nature Medicine*, 1996, Enero, 2(1), p. 93-95; Tokuda T, y otros seis, *Plasma levels of amyloid  $\beta$  proteins A $\beta$ 1-40 and A $\beta$ 1-42(43) are elevated in Down's syndrome*, *Annals of Neurology*, 1997, Feb, 41(2), p. 271-273), angiopatía cerebral (véanse, por ejemplo, Hayashi Y, y otros nueve, *Evidence for presenilin-1 involvement in amyloid angiopathy in the Alzheimer's disease-affected brain*, *Brain Research*, 1998, Abr 13, 789(2), p. 307-314; Barelli H, y otros quince, *Characterization of new polyclonal antibodies specific for 40 and 42 amino acid-long amyloid  $\beta$  peptides: their use to examine the cell biology of presenilins and the immunohistochemistry of sporadic Alzheimer's disease and cerebral amyloid angiopathy cases*, *Molecular Medicine*, 1997, Oct. 3(10), p.695-707; Calhoun ME, y otros diez, *Neuronal overexpression of mutant amyloid precursor protein results in prominent deposition of cerebrovascular amyloid*, *Proceeding National Academy of Science USA*, 1999, Nov 23, 96(24), p. 14088-14093; Dermaut B, y otros diez, *Cerebral amyloid angiopathy is a pathogenic lesion in Alzheimer's Disease due to a novel presenilin-1 mutation*, *Brain*, 2001, Dic, 124(12), p. 2383-2392), hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis (tipo holandesa) (véanse, por ejemplo, Cras P, y otros nueve. *Presenile Alzheimer dementia characterized by amyloid angiopathy and large amyloid core type senile plaques in the APP 692A1a->Gly mutation*, *Acta Neuropathologica(Berl)*, 1998, Sep. 96(3), p. 253-260; Herzig MC, y otros catorce, *A $\beta$  is targeted to the vasculature in a mouse model of hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis*, *Nature Neuroscience*, 2004, Sep, 7(9), p. 954-960; van Duinen SG, y otros cinco, *Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis in patients of Dutch origin is related to Alzheimer disease*, *Proceeding National Academy of Science USA*, 1987, Agosto, 84(16), p. 5991-5994; Levy E, y otros ocho, *Mutation of the Alzheimer's disease amyloid gene in hereditary cerebral hemorrhage, Dutch type*, *Science*, 1990, Jun 1, 248(4959), p. 1124-1126), alteración cognitiva (véase, por ejemplo, Laws SM, y otros siete, *Association between the presenilin-1 mutation Glu318Gly and complaints of memory impairment*, *Neurobiology of Aging*, 2002, En-Feb, 23(1), p. 55-58), dismnesia e incapacidad de aprendizaje (véanse, por ejemplo, Vaucher E, y otros cinco, *Object recognition memory and cholinergic parameters in mice expressing human presenilin 1 transgenes*, *Experimental Neurology*, 2002 Jun, 175(2), p. 398-406; Morgan D, y otros catorce, *A $\beta$  peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease*, *Nature*, 2000 Dic 21-28, 408 (6815), p. 982-985; Moran PM, y otros tres, *Age-related learning deficits in transgenic mice expressing the 751-amino acid isoform of human  $\beta$ -amyloid precursor protein*, *Proceeding National Academy of Science USA*, 1995, Junio 6, 92(12), p. 5341-5345), amiloidosis, isquemia cerebral (véanse, por ejemplo, Laws SM, y otros siete, *Association between the presenilin-1 mutation Glu318Gly and complaints of memory impairment*, *Neurobiology of Aging*, 2002, En-Feb, 23(1), p. 55-58; Koistinaho M, y otros diez,  *$\beta$ -amyloid precursor protein transgenic mice that harbor diffuse A $\beta$  deposits but do not form plaques show increased ischemic vulnerability: Role of Inflammation*, *Proceeding National Academy of Science USA*, 2002, Feb 5, 99(3), p. 1610-1615; Zhang F, y otros cuatro, *Increased susceptibility to ischemic brain damage in transgenic mice overexpressing the amyloid precursor protein*, *The journal of neuroscience*, 1997, Oct 15, 17(20), p. 7655-7661), demencia vascular (véanse, por ejemplo, Sadowski M, y otros seis, *Links between the pathology of Alzheimer's disease and vascular dementia*, *Neurochemical Research*, 2004, Jun, 29(6), p. 1257-1266), oftalmoplegia (véase, por ejemplo, O'Riordan S, y otros siete, *Presenilin-1 mutation(E280G), spastic paraparesis, and cranial MRI white-matter abnormalities*, *Neurology*, 2002, Oct 8, 59(7), p. 1108-1110), esclerosis múltiple (véanse, por ejemplo, Gehrman J, y otros cuatro, *Amyloid precursor protein (APP) expression in multiple sclerosis lesions*, *Glia*, 1995, Oct, 15(2), p. 141-51; Reynolds WF, y otros seis, *Myeloperoxidase polymorphism is associated with gender specific risk for Alzheimer's disease*, *Experimental Neurology*, 1999, Enero, 155(1), p. 31-41), lesión de cabeza, lesión del cráneo (véase, por ejemplo, Smith DH, y otros cuatro, *Protein accumulation in traumatic brain injury*, *NeuroMolecular Medicine*, 2003, 4(1-2), p. 59-72), apraxia (véanse, por ejemplo, Matsubara-Tsutsui M, y otros siete, *Molecular evidence of presenilin 1 mutation in familial early onset dementia*, *American journal of Medical Genetics*, 2002, Apr 8, 114(3), p. 292-298), enfermedad priónica, neuropatía amilode familiar, enfermedad por repetición de tripletes (véanse, por ejemplo, Kirkitadze MD, y otros dos, *Paradigm shifts in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders: the emerging role of oligomeric assemblies*, *Journal of Neuroscience Research*, 2002, Sep 1, 69(5), p. 567-577; Evert BO, y otros ocho, *Inflammatory genes are upregulated in expanded ataxin-3-expressing cell lines and spinocerebellar ataxia type 3 brains*, *The Journal of Neuroscience*, 2001, Agosto 1, 21(15), p.5389-5396; Mann DM, y otro, *Deposition of amyloid(A4) protein within the brains of persons with dementing disorders other than Alzheimer's disease and Down's syndrome*, *Neuroscience Letters*, 1990, Feb 5, 109(1-2), p. 68-75), enfermedad de Parkinson (véanse, por ejemplo, Primavera J, y otros cuatro, *Brain accumulation of amyloid- $\beta$  in Non-Alzheimer Neurodegeneration*, *Jornal of Alzheimer's Disease*, 1999, Oct, 1(3), p. 183-193), demencia con cuerpos de Lewy (véanse, por ejemplo, Giasson BI, y otros dos, *Interactions of amyloidogenic proteins*, *NeuroMolecular Medicine*, 2003, 4(1-2), p. 49-58; Masliah E, y otros seis,  *$\beta$ -amyloid peptides enhance  $\alpha$ -synuclein accumulation and neuronal deficits in a transgenic mouse model linking Alzheimer's disease and Parkinson's disease*, *Proceeding National Academy of Science USA*, 2001, Oct 9, 98(21), p. 12245-12250; Barrachina M, y otros seis, *Amyloid- $\beta$  deposition in the cerebral cortex in Dementia with Lewy bodies is accompanied by a relative increase in A $\beta$ PP mRNA isoforms containing the Kunitz protease inhibitor*, *Neurochemistry International*, 2005, Feb, 46(3), p.

253-260; Primavera J, y otros cuatro, Brain accumulation of amyloid- $\beta$  in Non-Alzheimer Neurodegeneration, *Jornal of Alzheimer's Disease*, 1999, Oct, 1(3), p. 183-193), complejo de parkinsonismo-demencia (véanse, por ejemplo, Schmidt ML, y otros seis, Amyloid plaques in Guam amyotrophic lateral sclerosis/ parkinsonism-dementia complex contain species of A $\beta$  similar to those found in the amyloid plaques of Alzheimer's disease and pathological aging, *Acta Neuropathologica (Berl)*, 1998, Feb, 95(2), p. 117-122; Ito H, y otros tres, Demonstration of  $\beta$  amyloid protein-containing neurofibrillary tangles in parkinsonism-dementia complex on Guam, *Neuropathology and applied neurobiology*, 1991, Oct, 17(5), p. 365-373), demencia frontotemporal y parkinsonismo ligado al cromosoma 17 (véanse, por ejemplo, Rosso SM, y otros tres, Coexistent tau and amyloid pathology in hereditary frontotemporal dementia with tau mutations, *Annals of the New York academy of sciences*, 2000, 920, p. 115-119), demencia por granos argilófilos (véase, por ejemplo, Tolnay M, y otros cuatro, Low amyloid (A $\beta$ ) plaque load and relative predominance of diffuse plaques distinguish argyrophilic grain disease from Alzheimer's disease, *Neuropathology and applied neurobiology*, 1999, Agosto 25(4), p. 295-305), enfermedad de Niemann-Pick (véase, por ejemplo, Jin LW, y otros tres, Intracellular accumulation of amyloidogenic fragments of amyloid- $\beta$  precursor protein in neurons with Niemann-Pick type C defects is associated with endosomal abnormalities, *American Journal of Pathology*, 2004, Mar, 164(3), p. 975-985), esclerosis lateral amiotrófica (véanse, por ejemplo, Sasaki S, y otro, Immunoreactivity of  $\beta$ -amyloid precursor protein in amyotrophic lateral sclerosis, *Acta Neuropathologica(Berl)*, 1999, May, 97(5), p. 463-468; Tamaoka A, y otros cuatro, Increased amyloid  $\beta$  protein in the skin of patients with amyotrophic lateral sclerosis, *Journal of neurology*, 2000, Agosto, 247(8), p. 633-635; Hamilton RL, y otro, Alzheimer disease pathology in amyotrophic lateral sclerosis, *Acta Neuropathologica*, 2004, Jun, 107(6), p. 515-522; Turner BJ, y otros seis, Brain  $\beta$ -amyloid accumulation in transgenic mice expressing mutant superoxide dismutase 1, *Neurochemical Research*, 2004, Dic, 29 (12), p. 2281-2286), hidrocefalia (véanse, por ejemplo, Weller RO, Pathology of cerebrospinal fluid and interstitial fluid of the CNS: Significance for Alzheimer disease, prion disorders and multiple sclerosis, *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 1998, Oct, 57(10), p. 885-894; Silverberg GD, y otros cuatro, Alzheimer's disease, normal-pressure hydrocephalus, and senescent changes in CSF circulatory physiology: a hypothesis, *Lancet neurology*, 2003, Agosto, 2(8), p. 506-511; Weller RO, y otros tres, Cerebral amyloid angiopathy: Accumulation of A $\beta$  in interstitial fluid drainage pathways in Alzheimer's disease, *Annals of the New York academy of sciences*, 2000, Abr, 903, p. 110-117; Yow HY, y otro, A role for cerebrovascular disease in determining the pattern of  $\beta$ -amyloid deposition in Alzheimer's disease, *Neurology and applied neurobiology*, 2002, 28, p. 149; Weller RO, y otros cuatro, Cerebrovascular disease is a major factor in the failure of elimination of A $\beta$  from the aging human brain, *Annals of the New York academy of sciences*, 2002, Nov, 977, p. 162-168), paraparesia (véanse, por ejemplo, O'Riordan S, y otros siete, Presenilin-1 mutation(E280G), spastic paraparesis, and cranial MRI white-matter abnormalities, *Neurology*, 2002, Oct 8, 59(7), p. 1108-1110; Matsubara-Tsutsui M. y otros siete, Molecular evidence of presenilin 1 mutation in familial early onset dementia, *American journal of Medical Genetics*, 2002, Abr 8, 114(3), p. 292-298; Smith MJ, y otros once, Variable phenotype of Alzheimer's disease with spastic paraparesis, *Annals of Neurology*, 2001, 49(1), p. 125-129; Crook R, y otros diecisiete, A variant of Alzheimer's disease with spastic paraparesis and unusual plaques due to deletion of exon 9 of presenilin 1, *Nature Medicine*, 1998, Abr; 4(4), p. 452-455), parálisis supranuclear progresiva (véanse, por ejemplo, Barrachina M, y otros seis, Amyloid- $\beta$  deposition in the cerebral cortex in Dementia with Lewy bodies is accompanied by a relative increase in A $\beta$ PP mRNA isoforms containing the Kunitz protease inhibitor, *Neurochemistry International*, 2005, Feb, 46(3), p. 253-260; Primavera J, y otros cuatro, Brain accumulation of amyloid- $\beta$  in Non-Alzheimer Neurodegeneration, *Jornal of Alzheimer's Disease*, 1999, Oct, 1 (3), p. 183-193), hemorragia intracerebral (véanse, por ejemplo, Atwood CS, y otros tres, Cerebrovascular requirement for sealant, anti-coagulant and remodeling molecules that allow for the maintenance of vascular integrity and blood supply, *Brain Research Reviews*. 2003, Sep, 43(1), p. 164-78; Lowenson JD, y otros dos, Protein aging: Extracellular amyloid formation and intracellular repair, *Trends in cardiovascular medicine*, 1994, 4(1), p. 3-8), convulsión (véase, por ejemplo, Singleton AB, y otros trece, Pathology of early-onset Alzheimer's disease cases bearing the Thr113-114ins presenilin-1 mutation, *Brain*, 2000, Dic, 123(Pt12), p. 2467-2474), alteración cognitiva leve (véanse, por ejemplo, Gattaz WF, y otros cuatro, Platelet phospholipase A2 activity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment, *Journal of Neural Transmission*, 2004, May, 111(5), p. 591-601; Assini A, y otros catorce, Plasma levels of amyloid  $\beta$ -protein 42 are increased in women with mild cognitive impairment, *Neurology*, 2004, Sep 14, 63(5), p. 828-831), arteriosclerosis (véase, por ejemplo, De Meyer GR, y otros ocho, Platelet phagocytosis and processing of  $\beta$ -amyloid precursor protein as a mechanism of macrophage activation in atherosclerosis, *Circulation Reserach*, 2002, Jun 14, 90(11), p. 1197-1204).

En la presente invención, la "sal farmacológicamente aceptable" honesta particularmente limitada en tanto que sea una sal farmacológicamente aceptable formada con el compuesto de la fórmula general (I) que es un agente profiláctico o terapéutico para una enfermedad causada por A $\beta$ . Los ejemplos específicos preferibles de la sal incluyen hidrohaluros (tales como hidrofurouros, hidroclouros, hidrobromuros e hidroyoduros), sales de ácidos inorgánicos (tales como sulfatos, nitratos, percloratos, fosfatos, carbonatos y bicarbonatos), carboxilatos orgánicos (tales como acetatos, oxalatos, maleatos, tartratos, fumaratos y citratos), sulfonatos orgánicos (tales como metanosulfonatos, trifluorometanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos y canfosulfonatos), sales de aminoácidos (tales como aspartatos y glutamatos), sales de aminas cuaternarias, sales de metales alcalinos (tales como sales de sodio y sales de potasio) y sales de metales alcalino-térreos (tales como sales de magnesio y sales de calcio) .

El compuesto o sal farmacológicamente aceptable, en el que el compuesto es al menos uno seleccionado del siguiente grupo, por ejemplo, es particularmente adecuado y es útil como agente terapéutico o profiláctico para una enfermedad causada por amiloide- $\beta$ , tal como enfermedad de Alzheimer, demencia senil, síndrome de Down o amiloidosis.

- 5 1) (-)-8-(3,4-difluorofenil)-2-((E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
- 2) (-)-2-((E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil)-8-(2-trifluorometilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
- 10 3) (-)-8-(4-clorofenil)-2-((E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
- 4) (-)-8-(2,3-difluorofenil)-2-((E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
- 5) (-)-8-(2-trifluorometoxifenil)-2-((E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
- 15 6) (-)-8-(2-trifluorometil-4-fluorofenil)-2-((E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
- 7) (-)-8-(2-bromofenil)-2-((E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina.

20 El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable de (-)-2-((E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil)-8-(2-trifluorometilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina.

El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la presente invención es eficaz para la prevención o tratamiento de una enfermedad provocada por A $\beta$ , y es excelente en términos de farmacocinética, toxicidad, estabilidad, absorción, y similar.

25 Un agente profiláctico o terapéutico para una enfermedad causada por A $\beta$  que comprende el compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la presente invención como ingrediente activo se puede preparar mediante un método convencional. Los ejemplos preferibles de la forma de dosificación incluyen comprimidos, polvos, gránulos finos, gránulos, comprimidos revestidos, cápsulas, jarabes, trociscos, inhalantes, supositorios, inyectables, pomadas, disoluciones oftálmicas, pomadas oftálmicas, gotas nasales, gotas óticas, cataplasmas y lociones. El agente profiláctico o terapéutico se puede preparar usando ingredientes usados típicamente tales como un excipiente, un aglutinante, un lubricante, un colorante y un agente corrector, e ingredientes usados cuando sea necesario tales como un estabilizante, un emulsionante, un absorbefaciente, un tensioactivo, un agente para el ajuste del pH, un conservante y un antioxidante, y se puede preparar mezclando ingredientes usados generalmente como materiales para una preparación farmacéutica. Los ejemplos de tales ingredientes incluyen aceites animales y vegetales tales como aceite de haba de soja, sebo de vacuno y glicérido sintético; hidrocarburos tales como parafina líquida, escualano y parafina sólida; aceites de ésteres tales como miristato de octildodecilo y miristato de isopropilo; alcoholes superiores tales como alcohol cetosteárico y alcohol behénico; una resina de silicona; aceite de silicona; tensioactivos tales como éster de ácido graso con polioxietileno, éster de ácido graso con sorbitán, éster de ácido graso con glicerol, éster de ácido graso con polioxietilensorbitán, aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado, y un copolímero de bloques de polioxietileno-polioxipropileno; polímeros solubles en agua tales como hidroxietilcelulosa, poliácido acrílico, un polímero carboxivinílico; polietilenglicol, polivinilpirrolidona y metilcelulosa; alcoholes inferiores tales como etanol e isopropanol; alcoholes polihidroxilados tales como glicerina, propilenglicol, dipropilenglicol y sorbitol; azúcares tales como glucosa y sacarosa; polvos inorgánicos tales como anhídrido silícico, silicato de aluminio y magnesio y silicato de aluminio; y agua pura. Los ejemplos del excipiente usado incluyen lactosa, almidón de maíz, sacarosa, glucosa, manitol, sorbitol, celulosa cristalina y dióxido de silicio. Los ejemplos del aglutinante usado incluyen polialcohol vinílico, éter polivinílico, metilcelulosa, etilcelulosa, goma arábiga, tragacanto, gelatina, goma laca, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, un copolímero de bloques de polipropilenglicol polioxietileno, y meglumina. Los ejemplos del agente disgregante usado incluyen almidón, agar, polvo de gelatina, celulosa cristalina, carbonato de calcio, bicarbonato de sodio, citrato de calcio, dextrina, pectina y carboximetilcelulosa cálcica. Los ejemplos del lubricante usado incluyen estearato de magnesio, talco, polietilenglicol, sílice, y aceite vegetal hidrogenado. Los ejemplos del colorante usado incluyen aquellos que se permiten añadir a sustancias farmacéuticas. Los ejemplos del corrector usado incluyen polvo de cacao, mentol, empasmo, aceite de menta, borneol y polvo de canela.

55 Por ejemplo, una preparación oral se prepara añadiendo un compuesto ingrediente activo o sal del mismo o un hidrato del compuesto o sal, un excipiente y, cuando sea necesario, un aglutinante, un agente disgregante, un lubricante, un colorante y un corrector, y conformando entonces la mezcla en polvo, gránulos finos, gránulos, comprimidos, comprimidos revestidos o cápsulas, mediante un método convencional. Cuando sea necesario, es

obvio que los comprimidos o gránulos se pueden revestir apropiadamente, por ejemplo se pueden revestir con azúcar. Un jarabe o una preparación inyectable se prepara añadiendo un agente para ajustar el pH, un solubilizante y un agente que proporciona isotonicidad, por ejemplo, y un coadyuvante de solubilización, un estabilizante y similar, cuando sea necesario, por medio de un método convencional. Una preparación externa se puede preparar mediante cualquier método convencional sin limitaciones específicas. Como material base, se puede utilizar cualquiera de diversos materiales utilizados usualmente para un medicamento, un cuasifármaco, un cosmético o similar. Los ejemplos del material base incluyen materiales tales como aceites animales y vegetales, aceites minerales, aceites de ésteres, ceras, alcoholes superiores, ácidos grasos, aceites de silicona, tensioactivos, fosfolípidos, alcoholes, alcoholes polihidroxilados, polímeros solubles en agua, minerales arcillosos y agua purificada. Cuando sea necesario se puede añadir un agente para ajustar el pH, un antioxidante, un agente quelante, un conservante y fungicida, un colorante, un aroma o similar. Adicionalmente, cuando sea necesario, se pueden mezclar un ingrediente que tenga un efecto inductor de la diferenciación tal como un potenciador del flujo sanguíneo, un bactericida, un antiflogístico, un activador celular, una vitamina, un aminoácido, un humectante o un agente queratolítico.

La dosis del agente profiláctico o terapéutico de la presente invención varía según el grado de síntomas, edad, sexo, peso corporal, modo de administración, tipo de sal y tipo específico de enfermedad, por ejemplo. Típicamente, el compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo se administra oralmente a un adulto a alrededor de 30 µg a 10 g, preferiblemente 100 µg a 5 g, y más preferiblemente 100 µg a 100 mg por día, o se administra a un adulto mediante inyección a alrededor de 30 µg a 1 g, preferiblemente 100 µg a 500 mg, y más preferiblemente 100 µg a 30 mg por día, en una o varias dosis, respectivamente.

Para la prevención o tratamiento de una enfermedad provocada por Aβ, tal como enfermedad de Alzheimer, demencia senil, enfermedad de Down y amiloidosis, el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la presente invención se puede usar en combinación con compuestos que tienen mecanismos como se describen más abajo.

Por ejemplo, tales compuestos incluyen inhibidores de colinesterasas (por ejemplo, donepezilo, huperzina A, tacrina, rivastigmina, galantamina); antagonistas de receptores de AMPA (por ejemplo, compuestos de 1,2-dihidropiridina tales como 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona); antagonistas de receptores de NMDA (por ejemplo, memantina); estimulantes que liberan acetilcolina (por ejemplo, pramiracetam; aniracetam); agonistas de los canales de calcio (por ejemplo, nefiracetam); depuradores de radicales libres (por ejemplo, EGb 761); antagonistas del factor activador de plaquetas (por ejemplo, EGb 761); antagonistas de la agregación de plaquetas (por ejemplo, EGb 761, triflusal); sensibilizadores a insulina (por ejemplo, rosiglitazona); agonistas del receptor activado por los proliferadores de peroxisomas (por ejemplo, rosiglitazona); agonistas del receptor gamma activado por los proliferadores de peroxisomas (por ejemplo, rosiglitazona); inhibidores de monoamina oxidasa B (por ejemplo, rasagilina, selegilina, procaína); estimulantes de carnitina acetiltransferasa (por ejemplo, levacecamina); NSAIDs (por ejemplo, triflusal, inhibidores de ciclooxigenasa-2, tales como celecoxib); agonistas del factor de crecimiento de nervios (por ejemplo, xaliprodeno, FPF 1070); inhibidores de beta-amiloide (por ejemplo, tarenflurbilo, tramiprosato, leuprorrelina-D); inmunomoduladores (por ejemplo, tarenflurbilo, inmunoglobulina, éster de icosapentetilo); inhibidores de NF-kappa B (por ejemplo, tarenflurbilo); agonistas de la hormona liberadora de tirotrópina (por ejemplo, taltirelina); antagonistas del receptor de dopamina D2 (por ejemplo, risperidona); antagonistas del receptor de serotonina 2 (por ejemplo, risperidona); agonistas del receptor muscarínico M1 (por ejemplo, cevimelina); agonistas del adrenorreceptor alfa 1 (por ejemplo, modafinilo); antagonistas del receptor de serotonina 3 (por ejemplo, alosetrón); agonistas del receptor de dopamina D2 (por ejemplo, aripiprazol); antagonistas del receptor de dopamina D2 (por ejemplo, aripiprazol); agonistas del receptor de serotonina 1A (por ejemplo, aripiprazol); antagonistas del receptor de serotonina 2A (por ejemplo, aripiprasol); antagonistas de glucocorticoides (por ejemplo, mifepristona); antagonistas de progesterona (por ejemplo, mifepristona); inhibidores de HMG-CoA reductasa (por ejemplo, atorvastatina, simvastatina); inhibidores de la captación de adenosina (por ejemplo, propentofilina); inhibidores de fosfodiesterasas (por ejemplo, propentorilina); agonistas del receptor de acetilcolina (por ejemplo, alfoscerato de colina); potenciadores de la permeabilidad de la membrana (por ejemplo, alfoscerato de colina); antagonistas del receptor de cannabinoide 1 (por ejemplo, rimonabant); agonistas del receptor de cannabinoides (por ejemplo, dronabinol); inhibidores de la angiogenesis (por ejemplo, paclitaxel); inmunosupresores (por ejemplo, paclitaxel); antagonistas de tubulina (por ejemplo, paclitaxel); inhibidores de tromboxano A2 sintasa (por ejemplo, triflusal); antioxidantes (por ejemplo, idebenona); antagonistas de adrenorreceptores alfa (por ejemplo, nicergolina); agonistas de estrógenos (por ejemplo, estrógeno conjugado, trilostano); inhibidores de 3-beta hidroxisteroide deshidrogenasa (por ejemplo, trilostano); inhibidores de la ruta de transducción de señales (por ejemplo, trilostano); agonistas del receptor de melatonina (por ejemplo, ramelteón); inmunoestimulantes (por ejemplo, globulina inmunitaria, éster icosapentetilo, procaína); inhibidores de la entrada del VIH (por ejemplo, procaína); antagonistas de canales de sodio (por ejemplo, procaína); inhibidor de microtúbulos (por ejemplo, CPH 82); agonistas de NMDA glicina (por ejemplo, cicloserina); antagonistas del receptor de adenosina A1 (por ejemplo, KW 3902); estimulantes de ATPasas (por ejemplo, triacetiluridina); potenciadores de la función mitocondrial (por ejemplo, triacetiluridina); agonistas del factor liberador de la hormona de crecimiento (por ejemplo, tesamorrelinina); inhibidor de butilcolina esterasa (por ejemplo, bisnorcimserina); antagonistas del receptor adrenérgico alfa (por ejemplo, nicergolina); inhibidores de NO sintasa tipo II (por ejemplo, ácido arúndico); agentes quelantes (por ejemplo, PBT 2); inhibidores de fibrogénesis de amiloide (por ejemplo, TTP488, PF 4494700); agonistas del receptor



de serotonina 4 (por ejemplo, PRX 03140); agonistas del receptor de serotonina 6 (por ejemplo, SB 742457); agonistas inversos del receptor de benzodiazepina (por ejemplo, radequinilo); antagonistas de canales de Ca (por ejemplo, safinamida); agonistas del receptor nicotínico (por ejemplo, isproniclina); e inhibidor de ACE (por ejemplo, CTS 21166).

5 Adicionalmente, los compuestos anteriores incluyen, por ejemplo, huperzina A, tacrina, rivastigmina, galantamina, pramiracetam, aniracetam, nefiracetam, EGb 761, rosiglitazona, rasagilina, levacecarnina, celecoxib, 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona, talampanel, becampanel, memantina, xaliproden, tarenflurbilo, tramiprosato, leuprorrelina-D, taltirelina, risperidona, cevimelina, modafinilo, alosetrón, aripiprazol, mifepristona, atorvastatina, propentofilina, colina alfoscerato, FPF 1070 (Número CAS 143637-01-8), rimonabant, dronabinol, ácido docosahexenoico, paclitaxel, triflusal, idebenona, nicergolina, estrógenos conjugados, trilostano, simvastatina, selegilina, ramelteón, globulina inmunitaria, éster icosapentetilo, procaína, CPH 82, cicloserina, KW 3902 (Número CAS 136199-02-5), triacetiluridina, sustancias terapéuticas contra demencia por estrógenos (por ejemplo, MIGENIX, Vancouver, Canadá), tesamorrelina, bisnorcimserina, nicergolina, ácido arúndico, PBT 2, TTP488, PF 4494700, PRX 03140, SB 742457, radequinilo, safinamida, isproniclina, CTS 21166, Bapineuzumab, NP 031112, (2S,3aS,7aS)-1-[[[(R,R)-2-Fenilciclopropil]carbonil]-2-[[tiastolidin-3-il]carbonil]octahidro-1H-indol, citalopram, venlafaxina, levprorrelina, prasterona, péptido T (Número CAS 53-43-0), besipiridina, lexipafant, estacofilina, SGS 742 (Número CAS 123690-78-8), T 588 (Número CAS 142935-03-3), nerispiridina, dexanabinol, sabcomelina, GTS 21 (Número CAS 156223-05-1), CX 516 (Número CAS 154235-B3-3), ABT 089 (Número CAS 161417-03-4), anapsos, tesofensina, SIB 1553A (es decir, 4-[[2-(1-metil-2-pirrolidinil)etil]tia]fenol), ladostigilo, radequinilo, GPI 1485, isproniclina, ácido arúndico, MEM 1003 (es decir, 4-(2-cloro-3-cianofenil)-2,6-dimetilpiridin-3,5-dicarboxilato de 3-isopropilo y 5-(2-metoxietilo)), V 3381 (es decir, hidrocloreuro de 2-(2,3-Dihidro-1H-inden-3-ilamino)acetamida), farampator, palirodeno, prasterona-paladin, urocortín, DP b99 (es decir, 2,2'-(Etilendioxi)bis(2,1-fenilen)bis[N-2-[2-(octiloxi)etoxi]-2-oxoetil]imino]bis(ácido acético)), capserod, DU 125530, bapineusumab, AL 1.08 (es decir, L-Asparaginil-L-alanil-L-prolil-L-valil-L-seril-L-isoleucil-L-prolil-L-glutamina), DAS 431, DEBIO 9902, DAR 100, mitoquinona, IPL 455903 (es decir, 5(S)-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-3(S)-(3-metilbenzil)piperidin-2-ona), E2CDS, PYM 50028, PET 2, lecozotán, SB 742457, CX 717, AVE 1625 (es decir, 1-(bis(4-clorofenil)metil)-3-((3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metil)azetidina), LY 450139 (es decir, N2-[2(s)-Hidroxi-3-metilbutiril]-N1-[3-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-1(S)-il]-L-alaninamida), EM 1421 (es decir, 4,4'-[[2(R,3S)-2,3-Dimetilbutano-1,4-diil]bis(1,2-dimetoxibenzeno), SRN 001, TTP 488, PRX 03140, dimebolín, glicina-prolina-glutamato, C105, AL 208, MEM 3454, AC 1202, L 830982, LY 451395 (es decir, (R)-N-[2-[4'-(metilsulfonamidometil)bifenil-4-il]propil]propano-2-sulfonamida), MK 0249, LY 2062430, dietilnorespermina, neboglamina, S 18986, SA 4503 (Número CAS 165377-44-6), GRI 1, S 17092 (es decir, (2S,3aS,7aS)-1-[[[(R,R)-2-Fenilciclopropil]carbonil]-2-[[tiastolidin-3-il]carbonil]octahidro-1H-indol), SL 251188, EUK 189, R 1450, 6,6-dimetil-3-(2-hidroxi)etil)tio-1-(tiazol-2-il)-6,7-dihidro-2-benzotiofen-4(5H)-ona, CERE 110, dexefaroxano, CAD 106, HF 0220, HF 0420, EHT 0202, VP 025, MEM 1414, BGC 201259 (es decir, ácido N,N-Dimetilcarbámico, 4-[1(S)-(metilamino)-3-(4-nitrofenoxi)propil]fenil éster), EN 100, ABT 834, ABT 239 (es decir, 4-[2-[2-[[2(R)-2-Metilpirrolidinil]etil]-benzofuran-5-il]benzonitrilo), SGS 518, R 1500, C 9138, SSR 180711, alfatradiol, R 1577, T 817MA (es decir, maleato de 1-[3-[2-(1-Benzotien-5-il)etoxi]propil]azetidina-3-ol), CNP 1061 (es decir, 4-Metil-5-(2-nitroxi)etil]tiazol), KTX 0101 (es decir, beta-hidroxi)butirato de sodio). GSK 189254 (es decir, 6-[3-Ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi]-N-metilnicotinamida), AZD 1080, ACC 001, PRX 07034, midazolam, R-fenserina, AZD 103 (Número CAS 488-59-5), SN 522, NGX 267 (Número CAS 503431-81-0), N-PEP-12, RN 1219, FGLL, AVE 8112, EVT 101, NP 031112, MK 0752, MK 0952, LX 6171, PAZ 417, AV 965, PF 3084014, SYN 114, GSI 953, SAM 315, SAM 531, D-serina, letepirim potásico, BR 16A (Número CAS 149175-77-9), RPR 107393 (Número CAS 190841-57-7), NXD 2858, REN 1654, CDD 0102, NC 1900 (Número CAS 132925-74-7), ciclosporina, NCX 2216 (es decir, (E)-3-[4-[2-(2-fluorobifenil-4-il)propanoiloxi]-3-metoxifenil]acrilato de 4-(nitrooxi)butilo), NXD 3109, NXD 1191, ZSET 845 (es decir, 3,3-difenilimidazo[1,2-a]piridin-2-(3H)-ona), ET 002, NT 13, RO 638695 (es decir, ácido [1,6-(1,6-dioxo-hexil)]dipirrolidina-(2R)-carboxílico), bisnorcimserina, BA 1016, XD 4241, EUK 207 (es decir, (SP-5-13)-(acetato-κO) [13,16,19,22-tetraoxa-3,6-diazatriciclo[21.3.18,12]octacosaa-1(27),2,6,8,10,12(28),23,25-octaen-27,28-diolato(2-)-κN3,κN6,κO27,κ29]manganeso), inhibidores de LG 617, ZSET 1446, PAN 811, F 14413 (es decir, 2-[5-fluoro-2(S)-metoxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]-4,5-dihidro-1H-imidazol), FP 7832 (es decir, N-[2-(5-metoxi-1-nitroso-1H-indol-3-il)etil]acetamida), ARA 014418 (es decir, N-(4-metoxibencil)-N'-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)urea), AZD 3102, KP 544 (es decir, 2-amino-5-(4-clorofeniletinil)-4-(4-trans-hidroxiciclohexilamino)pirimidina), DP 155, 5-cloro-N-[3-[2-(dimetilamino)etil]-1H-indol-5-il]naftalen-2-sulfonamida, TAK 070, huperzina, hidrocloreuro de N-[2-(3,5-dimetiladamant-1-il)etil]acetamidina, 6-[4-[(dimetilamino)metil]-5-etil-2-metoxifenil]piridin-2-amina, 4,6-difenil-3-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)piridazina, hidrocloreuro de N-[(1S,2R)-3-(3,5-difluorofenil)-1-hidroxi-1-[(5S,6R)-5-metil-6-(neopentiloxi)morfolin-3-il]propan-2-il]acetamida, N-[(1R,2S)-3-(3,5-difluorofenil)-1-hidroxi-1-[(2R,4R)-4-fenoxipirrolidin-2-il]propan-2-il]-3-[(R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-carbonil]-5-metilbenzamida, R 1589, midafotel, fenserina, coluracetam, fisoestigmina, cipralisant, nitroflurbiprofenol, PPI 1019 (es decir, (3α,5β,7α,12α)-trihidroxicolan-24-oil-L-leucil-L-valil-L-fenilalanil-L-fenilalanil-L-alanina), dapsona, MDL 100453 (Número CAS 129938-34-7), NS 377, midaxifilina, fosfato de propofol, metrifonato, ceronaprilo, tenilsetam, sufoxazina, seglitida, ebiratida, nebracetam, milacemida, idodoxorrubicina, SM 10888 (Número CAS 129297-21-8), U 80816 (Número CAS 138554-11-7), YM 954 (Número CAS 132041-85-1), SUT 8701 (Número CAS 123577-73-1), apovincamina, FR 121196 (Número CAS 133920-65-7), LY 274614 (Número CAS 136109-04-1), CL 275838 (Número CAS 115931-65-2), igmesina, K 7259 (Número CAS 133667-88-6), vinconatol, itasetrón, CL 287663 (Número CAS 125109-98-0), WAY 100289 (Número CAS 136013-69-9), SR 46559A (Número CAS 137733-33-6), GYKI 46903 (Número CAS 142999-59-5), L 670548 (Número CAS 121564-89-4), Y 29794 (Número CAS 129184-48-

1), AF 125 (Número CAS 7631-86-9), KFM 19 (Número CAS 133058-72-7), ST 796 (es decir, (S)-3-[3-(trifluorometil)benzoi]amino]hexahidroazepin-2-ona), RU 33965 (Número CAS 122321-05-5), SDZ 210086 (es decir, (-)-1',2(S)-Dimetilespiro[1,3-dioxolan-4,4'-piperidina]), L 689660 (Número CAS 144S60-79-7), L 689560 (Número CAS 139051-78-8), ST 618 (es decir, 1-(6,7-Dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil)-4-hidroxipirrolidin-2-ona), U 74500A (Número CAS 110101-65-0), GEA 857 (Número CAS 120493-42-7), BIBN 99 (Número CAS 145301-48-0), DX 9366, ONO 1603 (Número CAS 114668-76-7), MDL 102234 (Número CAS 137766-81-5), P 9939 (Número CAS 157971-37-4), PD 140532 (Número CAS 157971-39-6), azetirrelina, MR 16728 (Número CAS 147614-21-9), dabelotina, MDL 102503 (es decir, 8-[1(R)-metil-2-feniletil]-1,3-dipropil-7H-xantina), PD 141606 (es decir, (±)-(Z)-3-(3-Fenil-2-propiniloxiimino)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano), SNK 882 (Número CAS 152221-12-0), L 696986 (Número CAS 141553-45-9), tazomelina, LY 235959 (Número CAS 137433-06-8), 2-(2-tiooxopirrolidin-1-il)acetamida, AK 30 NGF, ABT 418 (Número CAS 147402-53-7), itamelina, HUP 13, sibopirdina, KST 5452 (Número CAS 157993-88-4), TJ 54, U 92798 (es decir, 7-[4-[Bis(4-fluorofenil)metil]perhidro-1,4-diazepin-1-ilmetil]-4-isopropil-2-metoxi-2,4,6-cicloheptatrien-1-ona), U 92032 (Número CAS 142223-92-5), 3-(sulfamoiloxi)estra-1,3,5(10)-trien-17-ona, P 11012 (Número CAS 164723-36-8), A 82695 (Número CAS 147388-86-1), FR 76659 (Número CAS 116904-25-7), apaxifilina, CX 417, 7 MEOTA (Número CAS 5778-80-3), BU 4514N (Número CAS 151013-39-7), preg-nenolona, mexidol, ST 857 (Número CAS 154755-63-2), RU 49041 (Número CAS 123828-80-8), RU 35929 (Número CAS 111711-47-8), P 878184, P 128 (Número CAS 157716-52-4), euristatina A, euristatina B, LK 12, NBI 108, NBI 107, HBI 117, L 705106, bacosida A + B, clausenamida, SM 21 (Número CAS 155156-22-2), alaptida, RS 17017 (es decir, hidrocloreto de 1-(4-Amino-5-cloro-2-metoxifenil)-5-(1-piperidinil)-1-pentanona), AF 150(S) (es decir, (S)-[1-Metil-piperidin-4-espiro-(2'-metiltiaxolina)], RO 153505 (Número CAS 78771-13-8), PV 113 (es decir, 1,2,3,4-Tetrahidropirrol-1,2-a-pirazina), arisugacina, A 98284 (es decir, 2(R)-(3-Metilisoxazol-5-il)quinolidina), AP 5 (Número CAS 136941-85-0), BD 1054, SDZ NDD 094 (es decir, bis-(2-(2-metilimidazol-1-il)metil)piridin-tris(hidrogenofumarato), AZ 36041 (Número CAS 173324-76-0), quilostigmina, A 84543 (es decir, furmarato de 3-[1-metilpirrolidin-2-(S)-ilmetoxipiridina), BTG 4247 (es decir, (2-[2-Cloroetoxil[4-(dimetilamino)fenil]fosforil]acetohidrazida), CGP 50068 (Número CAS 158647-49-5), cerebrocrast, desferrinordanoamina, isoliquenano, MHP 133 (es decir, cloruro de 3-(N,N-dimetilcarbamiloxi)-1-metil-2-(4-fenil-semicarbazonometil)piridinio). FR 152558 (Número CAS 151098-08-7), GVS 111 (Número CAS 157115-85-0), P 11149 (Número CAS 164724-79-2), PDC 008004, KST 2818 (Número CAS 158623-26-8), KST 5410 (Número CAS 158623-27-9), RU 52583 (Número CAS 123829-33-4), PD 151832 (Número CAS 149929-39-5), UCL 1199 (es decir, 4-[2-[(5-Nitropiridin-2-ilsulfanil)etil]-1H-imidazol], isovanihuperzina A, SIB 1765F (Número CAS 179120-52-6), JWS USC 751X (es decir, 3-[[[2-[(5-dimetilaminometil)-2-furanil]metil]tiol]etil]amino]-4-nitropiridazina), GR 175737 (es decir, 3-(4-Clorobencil)-5-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-1,2,4-oxadiazol), KS 505A (Número CAS 131774-53-3), ZTTA 1 (es decir, dimetilacetal 1 de N-benciloxicarbonil-tioprolil-tioprolinal), AGN 190837 (Número CAS 136527-40-7), P 10358 (188240-59-7), WAY 131256 (Número CAS 174001-71-9), DBO 83 (es decir, dihidrocloreto de 3-(6-cloropiridazin-3-il)-diazabicyclo[3.2.1]octano monohidratado), FUB 181 (Número CAS 152029-80-6), RJR 2557, WSU 2088, LVV-hemorfinina-7, M 40 (es decir, galanin[1-12]-Pro3-(Ala-Leu)<sub>2</sub>-Ala-NH<sub>2</sub>), SIB 1757, SKF 74652 (es decir, [5-cloro-2-(4-metoxifenil)-3-benzofuranil][4-[3-(dietilamino)-propoxi]fenil]metanona), CGP 71983, SCH 57790 (es decir, 4-ciclohexil-alfa-[4-[4-metoxifenil]sulfonil]fenil]-1-piperazinacetónitrilo), Putrescina-D-YiAbetall, DU 14 (es decir, p-O-(sulfamoil)-N-tetradecanoil tiramina), CLZ 4, SL 340026, PPRT 424, ciproxifán, UR 1827 (es decir, 2-(1-bencilpiperidin-4-il)-1-[4-(5-metilpirimidin-4-ilamino)fenil]-1-etanona), caproctamina, TGS 20 (es decir, L-piroglutamil-D-alanina amida), PG 9 (es decir, 2-[(4-bromo)fenil]propionato de alfa-tropanilo), TEI 3356 (es decir, (16S)-15-Desoxi-16-hidroxi-16-metil-9-(O)-metano-DELTA6 (9alfa)-prostaglandina I1), LY 392098 (es decir, Tiopfn, 3-[(2-metiletil-2)sulfonilaminopropil-2]fenil-4-il), PG 1000, DM 232, NEPP 11 (es decir, éster metílico de 12-iso-15-Desoxi-18-(4-metil)fenil-13,14-dihidro-delta7-prostaglandina A1), VA 100 (es decir, (2,3-Dihidro-2-[[4-(4-fluorobenzoi]amino)etil]-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina), VA 101 (es decir, (2,3-dihidro-2-[[2-tienilcarbonil]amino)etil]-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina), NC 111585 (es decir, (3S)-1,3-Bis-[3-[(3-azabicyclo[2.2.2]octanil)-1-,2,5-tiadiazol-4-iloxil]-1-propin-1-il]benceno, 2L-(+)-tartato), IN 201, imoproxifán, kanokodiol, picrosida I, picrosida II, DM 235 (es decir, 1-(4-Benzoi]piperazin-1-il)propan-1-ona), anticuerpo monoclonal 10D5, JLK2, JLK 6, JLK 7, DAPT (es decir, éser t-butílico de N-[N-(3,5-difluorofenacetil)-L-alanil]-S-fenilglicina), huperina X, SGS 111 (es decir, (S)-2-[1-(2-fenilacetil)pirrolidin-2-carboxamido]acetato de etilo), NP 7557, C 9136, C 7617, R 1485, rofecoxib, velnacrina, montirrelina, lazabemida, ORG 2766 (Número CAS 50913-82-1), sabeluzol, adafenoxato, Número CAS 9011-61-4, ipidacrina, bemesetrón, idazoxán, linopirdina, selfotel, suritazol, milamelina, xanomelina, TJ 960, fisoracetam, eptastigmina, ensaculina, zanapezilo, posatirrelina, zacoprida, RS 86 (Número CAS 3576-73-6), ORG 5667 (Número CAS 37552-33-3), RX 77368 (Número CAS 76820-40-1), BMS 181168 (Número CAS 123259-91-6), BY 1949 (Número CAS 90158-59-1), AWD 5239 (Número CAS 109003-93-9), YM 796 (171252-79-2), aloracetam, CI 933 (Número CAS 91829-95-7), ST 793 (Número CAS 99306-37-3), cebaracetam, zifrosilona, talsacilidina, alvamelina, JTP 2942 (148152-77-6), OPC 14117 (Número CAS 103233-65-4), elziverina, AP 521 (es decir, hidrocloreto de N-(1,3-Benzodioxol-5-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-c]piridin-3(R)-carboxamida), S 8510 (Número CAS 151466-23-8), JTP 4819 (Número CAS 162203-65-8), icopezilo, SC 110, FK 960 (Número CAS 133920-70-4), DMP 543 (Número CAS 160588-45-4), ganstigmina, CI 1017 (es decir, (R)-(-)-(Z)-1-Azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona, O-(3-(3'-metoxifenil)-2-propinil)-oxima maleato). T 82 (es decir, hemifumarato de 2-[2-(1-Bencilpiperidin-4-il)etil]-2,3-dihidro-9-metoxi-1H-pirrolol[3,4-b]quinolin-1-ona), NGD 971, vacuna de Aspartil-alanil-glutamil-fenilalanil-arginil-histidil-aspartil-seril-glicil-tirosil-glutamil-valil-histidil-histidil-glutamil-lisil-leucil-valil-fenilalanil-fenilalanil-alanil-glutamil-aspartil-valil-glicil-seril-asparaginil-lisil-glicil-alanil-isoleucil-isoleucil-glicil-leucil-metionil-valil-glicil-glicil-valil-valil-isoleucil-alanina, PBT 1 (Número CAS 130-26-7), TCH 346, FK 962 (es decir, N-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-fluorobenzamida), voxergolida, KW 6055 (Número CAS 63233-46-5), tiopilocarpina, ZK 93426

(Número CAS 89592-45-0), SDZ NVI 085 (Número CAS 104195-17-7), CI 1002 (Número CAS 149028-28-4), Z 321 (Número CAS 130849-58-0), mirisetron, CHF 2060 (es decir, ácido N-Heptilcarbámico 2,4a,9-trimetil-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1,2-oxazino[6,5-b]indol-6-il éster-L-tartrato), gedocamil terbequinilo, HOE 065 (Número CAS 123060-44-6), SL 650102, GR 253035, ALE 26015, SB 271046 (es decir, 5-Cloro-N-(4-metoxi-3-piperazin-1-il-fenil)-3-metil-2-benzotiofensulfonamida), iBeta5, SCH 211803 (es decir, Piperidina, 1-[1-(3-metil-2-aminofenil)carbonilpiperidin-4il]-4-[(3-clorofenil)sulfonilfenil-4]metil-), EVT 301, ácido alfa-Linolénico/ácido linoleico, Kamikihito, siagosida, FG 7142 (Número CAS 78538-74-6), RU 47067 (Número CAS 111711-92-3), RU 35963 (Número CAS 139886-03-6), FG 7080 (Número CAS 100332-18-1), E 2030 (Número CAS 142007-70-3), factor beta-1 de crecimiento transformante, A 72055 (es decir, 2',1-Dimetilespiro[piperidin-4,5'oxazolindin]-3'-carboxaldehído), NS 626, dimiracetam, GT 3001, GT 2501, GT 2342, GT 2016 (Número CAS 152241-24-2), ORG 20091 (Número CAS 141545-50-8), BCE 001 (Número CAS 95678-81-2), CGP 35348 (Número CAS 123690-79-9), WAY 100635 (Número CAS 146714-97-8), E 4804 (Número CAS 162559-34-4), LIGA 20 (Número CAS 126586-85-4), NG 121 (es decir, 2-[4,8-Dimetil-3(E),7(E)-nonadienil]-3,5-dihidroxi-2-metil-3,4,7,9-tetrahidro-2H-furo[3,4-h]-1-benzopiran-7-ona), MF 247 (es decir, éster (3aS,8aR)-1,3a,8-trimetil-1,2,3,3a,8,8a-hexahidropirrol[2,3-b]indol-5-ílico del ácido N-[10-(Dietilamino)decil]carbámico), JTP 3399 (es decir, N-Bencil-2(S)-[2(S)-(fenoxiacetil)pirrolidin-1-ilcarbonil]pirrolidin-1-carboxamida), KF 17329, tioperamida, F 3796 (es decir, 1-[2-(1-Bencilpiperidin-4-il)etil]-3-[3,4-(metilendioxi)benzoil]tiourea), GT 4001, GT 4002, FPL 14995 (Número CAS 123319-03-9), RU 34332 (Número CAS 137157-58-5), SR 96777A (Número CAS 115767-94-7), SIB T1980, NS 649 (Número CAS 146828-02-6), PD 142505 (Número CAS 149929-08-8), GYKI 52466 (Número CAS 102771-26-6), RC 246173 (Número CAS 159723-57-6), SCH 50911 (Número CAS 160415-07-6), Z 4105 (Número CAS 119737-52-9), RS 67333 (Número CAS 168986-60-5), NS 1546, ZM 241385 (Número CAS 139180-30-6), RO 249975 (es decir, [1S,3S(2'S),5R]-3-(1-Bencil-5-oxopirrolidin-2-il-metil)-5-(1H-imidazol-5-ilmetil)ciclohexan-1-acetamida), AF 185 (es decir, 8-Metil-3-(2-propinil)-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-2,4-diona), CEP 427, CX 423, CX 438, CX 480, CDP-etanolamina, GT 4003, GT 4011, GT 5011, MS 430 (Número CAS 122113-44-4), MBF 379 (es decir, [3,3-Bis(hidroxi-metil)-8-hidroxi-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-5-il] [3',5'-dihidroxi-4'-(2-oxo-2-feniletoksi)fenil]metanona), NGD 187 (Número CAS 163565-48-8), DUP 856, MR 3066, MF 8615 (es decir, 5-Amino-6-cloro-4-hidroxi-3,4-dihidro-1H-tiopirano-[3, 4-b]quinolina), himbacina, ABS 300, RJR 2403 (Número CAS 538-79-4), MF 268 (Número CAS 174721-00-7), RO 465934 (es decir, éster 3-(2-ciclohexiletil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-benz[e]indol-6-ílico del ácido N,N-Dimetilcarbámico), NS 393, RGH 2716 (Número CAS 134069-68-4), WIN 678702 (cloruro de 12,12-Bis(3-furil)-6,11-dihidro-6,11-etanobenzo[b]quinolizino), RS 66252 (es decir, ácido 1-Butil-2-[(2'-(2H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)metil]-1H-indol-3-carboxílico), AIT 034 (Número CAS 138117-48-3), NG 012 (Número CAS 131774-53-3), PD 142012 (Número CAS 5778-84-7), GT 4054, GT 4077, GT 4035, P 26 (Número CAS 152191-74-7), RGH 5279 (es decir, éster 2-acetoxietílico del ácido (-)-(13aR,13bS)-13a-Etil-2,3,5,6,13a,13b-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pírido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-carboxílico), AIT 083, CeNeS, estradiol (es decir, 1,3,5(10)-Estratrien-3,17beta-diol), WAY 132983 (hidrocloruro de (3R,4R)-3-(3-hexilsulfanilpirazin-2-iloxi)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano), ABS 205, ABS 401, SX 3507 (es decir, 3-(3-Propil-1,2,4-oxadiazol-5-il)quinoxalin-2(1H)-ona), ARR 17779 (es decir, (-)-Espiró[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5-oxazolindin]-2-ona), XE 991 (es decir, 10,10-bis(4-Piridilmetil)antracén-10(9H)-ona), fenetilnorcimserina, RO 657199, RJR 1781 (es decir, R(+)-2-(3-piridil)-1-azabicyclo[2.2.2]octano), RJR 1782 (es decir, s (-)-2-(3-piridil)-1-azabicyclo[2.2.2]octano), gilatida, tolserina, TC 2559 (es decir, (E)-N-Metil-4-[3-(5-etoxipiridinil)]-3-buten-1-amina), ER 127528 (es decir, hidrocloruro de 1-(3-Fluorobencil)-4-[(2-fluoro-5,6-dimetoxi-1-indanon-2-il)metil]piperidina), tiatolserina, targacept, axonyx, cimserina, tiacimserina, anticuerpo monoclonal 266, Apan-CH, DP 103, SPI 339 (es decir, éster etílico del ácido 4-[3-(Oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol-1-il)propionilamino]benzoico), S 37245 (es decir, 4-(1,4-Benzodioxan-5-il)-1-[3(S)-hidroxi-5-nitro-indan-2-il]-piperazina), LLG 88, AZD 2858, trometamol, AN 240, NG 002 (es decir, 5-Hidroxi-5-(2-hidroxi-1-metiletil)-4-metoxifuran-2(5H)-ona), UCB 29427 (es decir, 2-Ciclopropil-4-(ciclopropilamino)-6-(morfolino)-1,3,5-triazina), TRH-SR, RO 401641 (Número CAS 122199-02-4), MPV 1743AIII (Número CAS 150586-64-4), IDRA 21 (Número CAS 22503-72-6), CEP 431, ACPD (Número CAS 67684-64-4), CT 3577 (es decir, 3,7-Dimetil-1-[11-(3,4,5-trimetoxibencilamino)-11-oxoundecil]xantina), CT 2583, NXD 9062, Desferrinordanoxamina, DP b99, PBT 1, T 817MA, Alfatradiol (Número CAS 57-91-0), AL 108, SL 650102, RS 67333 (Número CAS 168986-60-5), RS 17017, SGS 518, SYN 114, SB 271046, RO 657199, PRX 07034, Suritozol (Número CAS 110623-33-19), Terbequinilo (Número CAS 113079-82-6), FG 7142 (Número CAS 78538-74-6), RU 34332 (CAS No.137157-58-5), SX 3507, RO 153505 (Número CAS 78771-13-8), RU 33965 (CAS No.122321-05-5), S 8510 (Número CAS 151466-23-8), Sabeluzol (CAS No.104383-17-7), Cerebrocrast (Número CAS 118790-71-9), NS 626, NS 649 (Número CAS 146828-02-6), U 92032 (CAS No.142223-92-5), MEM 1003, U 92798, RGH 2716 (CAS No.134069-68-4), Safinamida (Número CAS 133865-89-1), AZD 0328, MEM 63908, ABT 418 (Número CAS 147402-53-7), ARR 17779, RJR 2403 (Número CAS 538-79-4), TC 2559, A 82695 (CAS No.147388-86-1), A 84543, A 98284, DBO 83, RJR 2557, SIB 1765F (CAS No.179120-52-6), GTS 21 (CAS No.156223-05-1), MEM 3454, SIB 1553A, EVP 6124, SSR 180711, ABT 089 (Número CAS 161417-03-4), ABT 107, ABT 560, TC 5619, TAK 070, N-[(1S,2R)-3-(3,5-Difluorofenil)-1-hidroxi-1-[(5S,6R)-5-metil-6-(neopentiloxi)morfolin-3-il]propan-2-il]acetamida hidroCl, 6-Fluoro-5-(2-fluoro-5-metilfenil)-3,4-dihidropiridina, 2-Amino-6-[2-(3'-metoxibifenil-3-il)etil]-3,6-dimetil-5,6-dihidropirimidin-4(3H)-ona, AZD 1080, ARA 014418, XD 4241, Z 321 (Número CAS 130849-58-0), ONO 1603 (Número CAS 114668-76-7), JTP 3399, Euristatina A (Número CAS 137563-63-4), Euristatina B (Número CAS 137563-64-5), P 128 (Número CAS 157716-52-4), Y 29794 (Número CAS 129184-48-1), ZTTA 1, JTP 4819 (Número CAS 162203-65-8), anticuerpo monoclonal 266, duloxetina, oxalato de escitaloprom, fluoxetina, maleato de fluvoxamina, paroxetina, sertralina, dapoxetina, desvenlafaxina, sibutramina, nefazodona, milnaciprán, desipramina, duloxetina, y bicifadina.

Mejor modo para llevar a cabo la invención

La presente invención se describirá ahora en detalle con referencia a los ejemplos.

Cuando el compuesto en los Ejemplos incluye estereoisómeros, y no se ha determinado la configuración absoluta, hay casos en los que el nombre de los compuestos con poder de rotación óptica y su fórmula estructural química no se describen correspondientemente en los siguientes Ejemplos.

5 En los siguientes Ejemplos se usan las siguientes abreviaturas.

DMF: N,N-dimetilformamida

THF: Tetrahidrofurano

EDC: Hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

HOBT: 1-Hidroxibenzotriazol

10 IPEA: Diisopropiletilamina

IPA: 2-Propanol

DMAPI: 4-Dimetilaminopiridina

TEA: Trietilamina

CDI: Carbonildiimidazol

15 TBAF: Fluoruro de tetrabutilamonio

DBU: 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno

t: terciario

BOPCI: Cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico

DIBAL-H: Hidruro de diisobutilaluminio

20 DAST: Trifluoruro de dietilaminoazufre

BINAP: 2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo

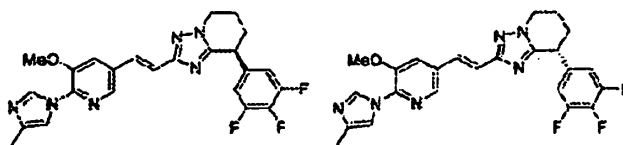
La cromatografía se llevó a cabo usando BW-300 fabricado por Fuji Silysia Chemical Ltd. como vehículo, excepto que se especifique lo contrario.

25 LC-MS: Cromatografía de líquidos de altas prestaciones para el aislamiento preparativo de un compuesto diana usando espectroscopia de masas. Como disolvente de elución, se usó un sistema en gradiente lineal de 10% a 99% de agua que contenía ácido trifluoroacético al 0,1%, y acetonitrilo que contenía ácido trifluoroacético al 0,1%.

### Ejemplos 1 y 2 de Referencia

30 Síntesis de (+)-2-((E)-2-[5-metoxi-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il]vinil)-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y (-)-2-((E)-2-[5-metoxi-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il]vinil)-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

[Fórmula 49]



35 Síntesis de N'-((E)-3-[5-metoxi-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il]acrilil)hidrazida del ácido 5-cloro-2-(3,4,5-trifluorofenil)pentanoico

Se añadieron IPEA (0,14 ml) y BOPCI (100 mg) a una disolución de hidrocloreto de hidrazida del ácido 5-cloro-2-(3,4,5-trifluorofenil)pentanoico (83 mg) y ácido (E)-3-[5-metoxi-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il]acrilico (nº de CAS 870837-77-7, 68 mg) en cloruro de metileno (5 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura

ambiente durante 18 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua saturada con bicarbonato de sodio a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 112 mg del compuesto del título. El valor de la propiedad del compuesto es según lo siguiente.

5 ESI-MS;  $m/z$  522  $[M^+ + H]$ .

Síntesis de 5-((E)-2-[5-[4-cloro-1-(3,4,5-trifluorofenil)butil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]vinil)-3-metoxi-2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridina

10 Una disolución de N'-((E)-3-[5-metoxi-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il]acrilil)hidrazida del ácido 5-cloro-2-(3,4,5-trifluorofenil)pentanoico (112 mg) en oxicluro de fósforo (2 ml) se agitó a 120°C durante 3,5 horas. La disolución de la reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida, para obtener 108 mg del compuesto del título. El valor de la propiedad del compuesto es según lo siguiente.

ESI-MS:  $m/z$  504  $[M^+ + H]$ .

15 Síntesis de (+)-2-((E)-2-[5-metoxi-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il]vinil)-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y (-)-2-((E)-2-[5-metoxi-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il]vinil)-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

20 Una disolución de 5-((E)-2-[5-[4-cloro-1-(3,4,5-trifluorofenil)butil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]vinil)-3-metoxi-2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridina (495 mg) en ácido acético (2 ml) se agitó a 150°C durante 25 horas. La disolución de la reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Después, se añadieron acetato de etilo y agua saturada con bicarbonato de sodio a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (vehículo: Chromatorex NH; disolvente de elución: heptano:acetato de etilo = 1:1 → acetato de etilo) para obtener un racemato del compuesto del título. El racemato resultante se separó mediante CHIRALPAK™ IA, fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm, fase móvil: etanol) para obtener el compuesto ópticamente activo del título con un tiempo de retención de 20 minutos y rotación óptica positiva (11 mg, >99% ee) y el compuesto ópticamente activo del título con un tiempo de retención de 25 minutos y rotación óptica negativa (12 mg, >99% ee).

Los valores de la propiedad de (+)-2-((E)-2-[5-metoxi-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il]vinil)-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina son como sigue.

30 RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,97-2,06 (m, 1H), 2,07-2,25 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,34-2,42 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,23-4,30 (m, 3H), 6,81 (dd,  $J = 8,0, 6,4$  Hz, 2H), 7,08 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H), 7,46 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,49 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H), 7,52 (brs, 1H), 8,14 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,34 (brs, 1H).

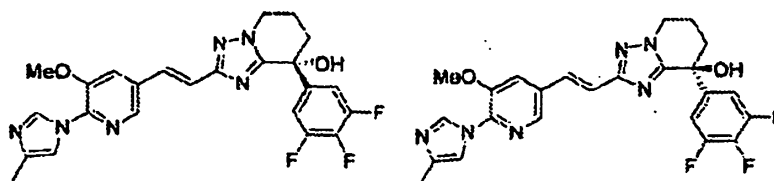
Los valores de la propiedad de (-)-2-((E)-2-[5-metoxi-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il]vinil)-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina son como sigue.

35 RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,97-2,06 (m, 1H), 2,07-2,25 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,34-2,42 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,23-4,30 (m, 3H), 6,81 (dd,  $J = 8,0, 6,4$  Hz, 2H), 7,08 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H), 7,46 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,49 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H), 7,52 (brs, 1H), 8,14 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,34 (brs, 1H).

### Ejemplos 3 y 4 de Referencia

40 Síntesis de (-)-2-((E)-2-[5-metoxi-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il]vinil)-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol y (+)-2-((E)-2-[5-metoxi-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il]vinil)-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol

[Fórmula 50]



Se añadió hidruro de sodio (que contiene 40% de aceite mineral, 4 mg) a una disolución de 2-((E)-2-[5-metoxi-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il]vinil)-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina sintetizada

mediante el método en los Ejemplos 1 y 2 de Referencia (21 mg) en DMF (2 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos mientras se burbujeaba con oxígeno gaseoso. Se añadieron acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso saturado a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El producto bruto racémico resultante del compuesto del título se separó mediante CHIRALPAK™ AD-H, fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: hexano:etanol = 1:1) para obtener el compuesto ópticamente activo del título con un tiempo de retención de 7 minutos y rotación óptica negativa (3,7 mg, >99% ee) y el compuesto ópticamente activo del título con un tiempo de retención de 10 minutos y rotación óptica positiva (3,2 mg, >99% ee).

Los valores de la propiedad de (-)-2-[(E)-2-[5-metoxi-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il]vinil]-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol son como sigue.

ESI-MS: m/z 483 [M<sup>+</sup>+H]. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,01-2,16 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,30-2,39 (m, 1H), 2,40-2,53 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 4,19-4,28 (m, 1H), 4,29-4,36 (m, 1H), 7,00-7,05 (m, 3H), 7,33 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,46 (brs, 1H), 8,02 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,28 (brs, 1H).

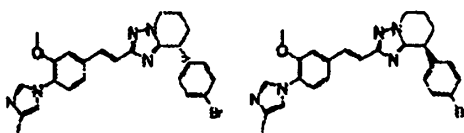
Los valores de la propiedad de (+)-2-[(E)-2-[5-metoxi-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il]vinil]-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ol son como sigue.

ESI-MS; m/z 483 [M<sup>+</sup>+H]. RMN <sup>1</sup>H, (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,01-2,16 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,30-2,39 (m, 1H), 2,40-2,53 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 4,19-4,28 (m, 1H), 4,29-4,36 (m, 1H), 7,00-7,05 (m, 3H), 7,33 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,46 (brs, 1H), 8,02 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,28 (brs, 1H).

## 20 Ejemplos 5 y 6 de Referencia

Síntesis de (-)-8-(4-bromofenil)-2-[(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y (+)-8-(4-bromofenil)-2-[(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

[Fórmula 62]



25

Síntesis de 1-amino-3-(2-bromofenil)piperidin-2-ona

Una disolución de 4-bromofenilacetato de etilo (2,0 g) en DMF (5 ml) se añadió a una suspensión de hidruro de sodio (que contiene 40% de aceite mineral, 362 mg) en DMF (20 ml) con enfriamiento con hielo. La disolución de la reacción se agitó durante 10 minutos, se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se enfrió con hielo de nuevo. Una disolución de 1-cloro-3-yodopropano (1,85 g) en DMF (5 ml) se añadió a la mezcla de reacción, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. Se añadió monohidrato de hidrazina (8 ml) a una disolución del residuo resultante en etanol (20 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante un día. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron agua saturada con bicarbonato de sodio y acetato de etilo al residuo, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (vehículo: Chromatorex NH; disolvente de elución: sistema de heptano-acetato de etilo) para obtener 898 mg del compuesto del título. Los valores de la propiedad del compuesto son como sigue.

40

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,80-2,00 (m, 3H), 2,08-2,15 (m, 1H), 2,14-3,67 (m, 3H), 4,62 (s, 2H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

Síntesis de (E)-N-[3-(4-bromofenil)-2-oxopiperidin-1-il]-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrilamida

Se añadió BOPCI (1,18 g) a una suspensión de ácido (E)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrílico (800 mg), 1-amino-3-(4-bromofenil)piperidin-2-ona (898 mg) y TEA (0,9 ml) en DMF (20 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante

45

cromatografía en columna en gel de sílice (vehículo: Chromatorex NH; disolvente de elución: sistema de acetato de etilo-metanol) para obtener 1,484 g del compuesto del título. Los valores de la propiedad del compuesto son como sigue.

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,90-2,08 (m, 3H), 2,20-2,36 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 3,60-3,66 (m, 1H), 3,74-3,83 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 6,44 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,84-6,91 (m, 3H), 7,11 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,40-7,46 (m, 3H), 7,72 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 10,22 (s, 1H).

Síntesis de (-)-8-(4-bromofenil)-2-[(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil]-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y (+)-8-(4-bromofenil)-2-[(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil]-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

10 Una disolución de (E)-N-[3-(4-bromofenil)-2-oxopiperidin-1-il]-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrilamida (1,434 g) en oxocloruro de fósforo (6 ml) se calentó a reflujo durante una hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. Se añadieron ácido acético (7 ml) y acetato de amonio (4,8 g) al residuo, y la disolución de la reacción se agitó a 150°C durante una hora. La mezcla de  
15 reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. Se añadieron agua saturada con bicarbonato de sodio y acetato de etilo al residuo, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (vehículo: Chromatorex NH; disolvente de elución: sistema de heptano-acetato de etilo) para obtener 770 mg de un racemato del compuesto del título. El racemato resultante (73 mg) se separó mediante CHIRALPAK™ 18, fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm, fase móvil: etanol, caudal: 10 ml/min.), para obtener el compuesto ópticamente activo del título con un tiempo de retención de 17 minutos y rotación óptica negativa (21 mg) y el compuesto ópticamente activo del título con un tiempo de retención de 20 minutos y rotación óptica positiva (23 mg).

25 Los valores de la propiedad del compuesto ópticamente activo del título con un tiempo de retención de 17 minutos son como sigue.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,98-2,26 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,32-2,39 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,27-4,32 (m, 3H), 6,92 (s, 1H), 7,03-7,09 (m, 3H), 7,14-7,16 (m, 2H), 7,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 16 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H). Los valores de la propiedad del compuesto ópticamente activo del título con un tiempo de retención de 20 minutos son como sigue.

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,98-2,26 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,32-2,39 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,27-4,32 (m, 3H), 6,92 (s, 1H), 7,03-7,0,9(m, 3H), 7,14-7,16 (m, 2H), 7,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 16 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H).

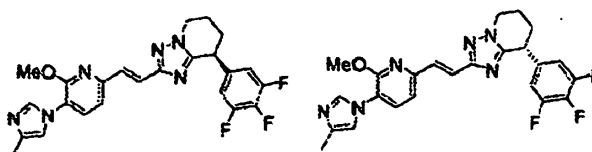
### Ejemplos 22 y 23

35 Síntesis de (-)-2-[(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil]-8-(2-metoximetilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y (+)-2-[(E)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]vinil]-8-(2-metoximetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

### Ejemplos 7 y 8 de Referencia

40 Síntesis de (+)-2-[(E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil]-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y (-)-2-[(E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil]-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

[Fórmula 112]



Síntesis de 6-cloro-2-metoxi-3-nitropiridina

45 Se añadió metóxido de sodio (2,8 g) a una disolución de 2,6-dicloro-3-nitropiridina (10 g) en THF (100 ml) a 0°C, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. Se añadieron una disolución saturada

de cloruro de amonio y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente de elución: sistema de heptano-acetato de etilo) para obtener 6,49 g del compuesto del título. El valor de la propiedad del compuesto es según lo siguiente.

ESI-MS; m/z 189 [M<sup>+</sup>+H].

Síntesis de (E)-3-(6-metoxi-5-nitropiridin-2-il)acrilato de etilo

Se añadieron acetato de paladio (386 mg), 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo (1,03 g), trietilamina (9,59 ml) y acrilato de etilo (18,6 ml) a una disolución de 6-cloro-2-metoxi-3-nitropiridina (6,49 g) en DMF (100 ml). La disolución de la reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 120°C durante dos horas y después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron agua y acetato de etilo al residuo resultante, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente de elución: sistema de heptano-acetato de etilo) y se cristalizó en heptano para obtener 2,1 g del compuesto del título.

Los valores de la propiedad del compuesto son como sigue. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,37 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 4,15 (s, 3H), 4,30 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

Síntesis de (E)-3-(5-amino-6-metoxipiridin-2-il)acrilato de etilo

Se añadieron hierro (3,72 g) y cloruro de amonio (7,13 g) a una disolución de (E)-3-(6-metoxi-5-nitropiridin-2-il)acrilato de etilo (2,1 g) en etanol (100 ml) y agua (20 ml). La disolución de la reacción se agitó a 100°C durante una hora y después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La disolución de la reacción se filtró a través de celita. Se añadió acetato de etilo, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con agua saturada con bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente de elución: sistema de heptano-acetato de etilo) para obtener 1,85 g del compuesto del título. Los valores de la propiedad del compuesto son como sigue.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 4,01 (s, 3H), 4,07 (brs, 2H), 4,25 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 6,71 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 15,6 Hz, 1H).

Síntesis de (E)-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]acrilato de etilo

Una disolución mixta preparada a partir de anhídrido acético (6,29 ml) y ácido fórmico (9,42 ml) se añadió gota a gota a una disolución de (E)-3-(5-amino-6-metoxipiridin-2-il)acrilato de etilo (1,85 g) en THF (30 ml) a 0°C. La disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora y después se añadió gota a gota a agua con hielo. Se añadió acetato de etilo, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con agua saturada con bicarbonato de sodio y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. Subsiguientemente, se añadieron carbonato de cesio (4,87 g), yoduro de potasio (124 mg) y cloroacetona (1,23 ml) a una disolución del residuo en DMF (20 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadieron agua con hielo y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente de elución: sistema de heptano-acetato de etilo) para obtener un producto bruto. Subsiguientemente, se añadió acetato de amonio (2,88 g) a una disolución del compuesto resultante en ácido acético (4,28 ml), y la disolución de la reacción se agitó a 130°C durante una hora. La disolución de la reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Se añadieron agua con hielo y acetato de etilo, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con agua saturada con bicarbonato de sodio y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente de elución: sistema de heptano-acetato de etilo) para obtener 1,50 g del compuesto del título. Los valores de la propiedad del compuesto son como sigue.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,30 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 4,07 (s, 3H), 4,29 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 0,8 Hz, 1H).

Síntesis de ácido (E)-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]acrílico

Una disolución 5 N de hidróxido de sodio (4 ml) se añadió a una disolución de (E)-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]acrilato de etilo (1,5 g) en metanol (10 ml) y THF (6 ml). La disolución de la reacción se agitó



a temperatura ambiente durante dos horas, y después se añadió ácido clorhídrico 5 N (5 ml) a la disolución de la reacción. El precipitado generado se filtró y se lavó con THF para obtener 755 mg del compuesto del título. Los valores de la propiedad del compuesto son como sigue.

5 ESI-MS; m/z 260 [M<sup>+</sup>+H]. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2,16 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,81 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H).

Síntesis de 1-amino-3-(3,4,5-trifluorofenil)piperidin-2-ona

Se obtuvieron 6,6 g del compuesto del título a partir de ácido 3,4,5-trifluorofenilacético (11 g) según el método en los Ejemplos 5 y 6 de Referencia. El valor de la propiedad del compuesto es según lo siguiente.

ESI-MS; m/z 245 [M<sup>+</sup>+H].

10 Síntesis de (E)-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-N-[2-oxo-3-(3,4,5-trifluorofenil)piperidin-1-il]acrilamida

15 Se añadieron EDC (667 mg), HOBT (470 mg) e IPEA (1,01 ml) a una suspensión de ácido (E)-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]acrílico (300 mg) y 1-amino-3-(3,4,5-trifluorofenil)piperidin-2-ona (368 mg) en DMF (10 ml). La disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Después, se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente de elución: sistema de acetato de etilo-metanol) para obtener 508 mg del compuesto del título. El valor de la propiedad del compuesto es según lo siguiente.

20 ESI-MS: m/z 486 [M<sup>+</sup>+H].

Síntesis de (+)-2-[(E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil]-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y (-)-2-[(E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil]-8-(3,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

25 Se añadió oxiclورو de fósforo (5 ml) a (E)-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-N-[2-oxo-3-(3,4,5-trifluorofenil)piperidin-1-il]acrilamida (508 mg). La disolución de la reacción se agitó a 120°C durante una hora y después se concentró a presión reducida. Subsiguientemente, se añadió acetato de amonio (2,43 g) a una disolución del residuo en ácido acético (5 ml), y la disolución de la reacción se agitó a 150°C durante dos horas. La disolución de la reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. Se añadieron agua saturada con bicarbonato de sodio y acetato de etilo al residuo resultante, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente de elución: sistema de heptano-acetato de etilo) para obtener un racemato del compuesto del título. El racemato resultante se separó mediante CHIRALCEL™ OD-H, fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm: fase móvil: etanol), para obtener el compuesto ópticamente activo del título con un tiempo de retención de 6 minutos y rotación óptica positiva (108,8 mg, >99% ee) y el compuesto ópticamente activo del título con un tiempo de retención de 8 minutos y rotación óptica negativa (104,8 mg, >99% ee).

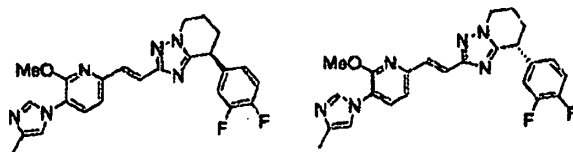
40 Los valores de la propiedad del compuesto del título con un tiempo de retención de 6 minutos son como sigue. ESI-MS: m/z 467 [M<sup>+</sup>+H]. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,99-2,06 (m, 1H), 2,11-2,22 (m, 2H), 2,29 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 2,34-2,40 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,25-4,31 (m, 3H), 4,39-4,45 (m, 1H), 6,81 (dd, J = 8,0, 6,4 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

45 Los valores de la propiedad del compuesto del título con un tiempo de retención de 8 minutos son como sigue. ESI-MS; m/z 467 [M<sup>+</sup>+H]. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,99-2,06 (m, 1H), 2,11-2,22 (m, 2H), 2,29 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 2,34-2,40 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,35-4,31 (m, 3H), 4,39-4,45 (m, 1H), 6,81 (dd, J = 8,0, 6,4 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

### Ejemplos 170 y 171

Síntesis de (+) y (-)-8-(3,4-difluorofenil)-2-[(E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil]-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

[Fórmula 113]



5 Se obtuvieron 242 mg del compuesto del título racémico a partir de ácido (E)-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]acrílico (600 mg) y 1-amino-3-(3,4-difluorofenil)piperidin-2-ona (471 mg) de la misma manera como en los Ejemplos 7 y 8 de Referencia. Los valores de la propiedad del compuesto son como sigue.

ESI-MS; m/z 449 [M<sup>+</sup>+H].

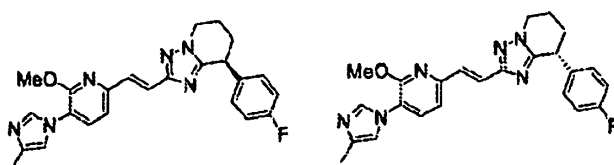
10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,00-2,25 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,31-2,41 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,27-4,32 (m, 3H), 6,87-6,91 (m, 1H), 6,93-6,95 (m, 2H), 6,97-7,00 (m, 1H), 7,09-7,16 (m, 1H), 7,45 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,6 Hz, 1H),

El compuesto del título racémico se separó mediante CHIRALPAK™ IB, fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: etanol), para obtener el compuesto ópticamente activo del título con un tiempo de retención de 13,5 minutos y rotación óptica positiva (100 mg) y el compuesto ópticamente activo del título con un tiempo de retención de 20,0 minutos y rotación óptica negativa (94 mg).

#### 15 Ejemplos 172 y 173

Síntesis de (+)-8-(4-fluorofenil)-2-((E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y (-)-8-(4-fluorofenil)-2-((E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

[Fórmula 114]



20

Síntesis de 1-amino-3-(4-fluorofenil)piperidin-2-ona

Se obtuvieron 3,6 g del compuesto del título a partir de ácido 4-fluorofenilacético (6 g) según el método en Ejemplos 5 y 6 de Referencia. El valor de la propiedad del compuesto es según lo siguiente.

ESI-MS: m/z 209 [M<sup>+</sup>+H].

25 Síntesis de (+)-8-(4-fluorofenil)-2-((E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y (-)-8-(4-fluorofenil)-2-((E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

30 Se obtuvo un racemato del compuesto del título a partir de ácido (E)-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]acrílico (150 mg) y 1-amino-3-(4-fluorofenil)piperidin-2-ona (181 mg) según el método en Ejemplos 7 y 8 de Referencia. El racemato resultante se separó mediante CHIRALPAK™ IB, fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: hexano:etanol = 1:1), para obtener el compuesto ópticamente activo del título con un tiempo de retención de 18 minutos y rotación óptica positiva (6,2 mg, >99% ee) y el compuesto ópticamente activo del título con un tiempo de retención de 42 minutos y rotación óptica negativa (5,5 mg, >99% ee).

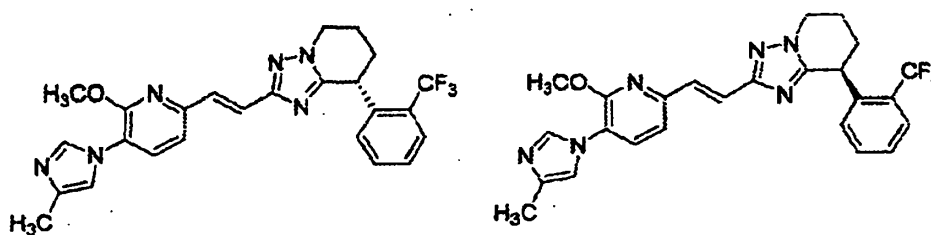
35 Los valores de la propiedad del compuesto del título con un tiempo de retención de 18 minutos son como sigue. ESI-MS; m/z 431 [M<sup>+</sup>+H]. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,01-2,10 (m, 2H), 2,16-2,22 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,33-2,38 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 4,27-4,35 (m, 3H), 6,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,99-7,05 (m, 2H), 7,08-7,12 (m, 2H), 7,45 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H).

Los valores de la propiedad del compuesto del título con un tiempo de retención de 42 minutos son como sigue. ESI-MS; m/z 431 [M<sup>+</sup>+H]. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,01-2,10 (m, 2H), 2,16-2,22 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,33-2,38 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 4,27-4,35 (m, 3H), 6,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,99-7,05 (m, 2H), 7,08-7,12 (m, 2H), 7,45 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H).

## 5 Ejemplos 194 y 195

Síntesis de (+)-2-((E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil)-8-(2-trifluorometilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y (-)-2-((E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil)-8-(2-trifluorometilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

[Fórmula 125]



Síntesis de 1-amino-3-(2-trifluorometilfenil)piperidin-2-ona

Se añadió cloruro de tionilo (2,72 ml) a una disolución de ácido 2-trifluorometilfenilacético (1,9 g) en metanol (38 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con DMF. Se añadió hidruro de sodio (que contiene 40% de aceite mineral, 410 mg) con enfriamiento con hielo, y la disolución de la reacción se agitó durante 10 minutos. La disolución de la reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se enfrió de nuevo con hielo. Se añadió 1-cloro-3-yodopropano (1,02 ml) a la mezcla de reacción, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con etanol (26,6 ml). Se añadió monohidrato de hidrazina (7,6 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y después a 60°C durante otras tres horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron bicarbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo al residuo, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (vehículo; Chromatorex NH; disolvente de elución: sistema de heptano-acetato de etilo), para obtener 1,68 g del compuesto del título. Los valores de la propiedad del compuesto son como sigue.

ESI-MS; m/z 259 [M<sup>+</sup>+H]. RMN <sup>1</sup>H (CDC<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,82-2,10 (m, 3H), 2,18-2,26 (m, 1H), 3,58-3,76 (m, 2H), 4,07 (dd, J = 10,0, 5,6 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 7,24 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,6 Hz, 1H).

Síntesis de (E)-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-N-[2-oxo-3-(2-trifluorometilfenil)piperidin-1-il]acrilamida

Se añadieron EDC (834 mg), HOBT (588 mg) e IPEA (2,03 ml) a una suspensión de trifluoroacetato del ácido (E)-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]acrílico (1,42 g) y 1-amino-3-(2-trifluorometilfenil)piperidin-2-ona (750 mg) en DMF (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Después, se añadieron bicarbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (vehículo: Chromatorex NH; disolvente de elución: sistema de acetato de etilo-metanol) para obtener 1,23 g del compuesto del título. El valor de la propiedad del compuesto es según lo siguiente.

ESI-MS; m/z 500 [M<sup>+</sup>+H].

Síntesis de (+)-2-((E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil)-8-(2-trifluorometilfenil)-5,6,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y (-)-2-((E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazo-1-il)piridin-2-il]vinil)-8-(2-trifluorometilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

Se añadió oxiclورو de fósforo (24,2 ml) a (E)-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-N-[2-oxo-3-(2-trifluorometilfenil)piperidin-1-il]acrilamida (1,2 g). La disolución de la reacción se agitó a 100°C durante una hora, y después se concentró a presión reducida. Subsiguientemente, el residuo se diluyó con ácido acético (24,2 ml). Después, se añadió acetato de amonio (1,9 g), y la disolución de la reacción se agitó a 150°C durante dos horas. La disolución de la reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. Se añadieron bicarbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo al residuo resultante, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (vehículo: Chromatorex NH; disolvente de elución: sistema de heptano-acetato de etilo) para obtener un racemato del compuesto del título (750 mg). El racemato resultante (410 mg) se separó mediante CHIRALPAK™ IA, fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm × 25 cm, fase móvil; hexano:etanol = 8:2, caudal: 10 ml/min.), para obtener el compuesto ópticamente activo del título con un tiempo de retención de 28 minutos y rotación óptica positiva (174 mg), y el compuesto ópticamente activo del título con un tiempo de retención de 33 minutos y rotación óptica negativa (170 mg).

Los valores de la propiedad del compuesto ópticamente activo del título con un tiempo de retención de 28 minutos son como sigue.

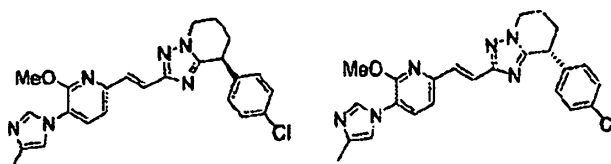
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,90-2,01 (m, 1H), 2,10-2,35 (m, 2H), 2,29 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 2,42-2,51 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,28-4,41 (m, 2H), 4,70 (dd, J = 8,4, 6,0 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,95 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

Los valores de la propiedad del compuesto ópticamente activo del título con un tiempo de retención de 33 minutos son como sigue. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,90-2,01 (m, 1H), 2,10-2,35 (m, 2H), 2,29 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 2,42-2,51 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,28-4,41 (m, 2H), 4,70 (dd, J = 8,4, 6,0 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,95 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

### Ejemplos 208 y 209

Síntesis de (+)-S-(4-clorofenil)-2-((E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y (-)-8-(4-clorofenil)-2-((E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

[Fórmula 132]



Síntesis de 1-amino-3-(4-clorofenil)piperidin-2-ona

Se obtuvieron 1,69 g del compuesto del título a partir de 4-clorofenilacetato de metilo (5 g) según el método en los Ejemplos 5 y 6 de Referencia. El valor de la propiedad del compuesto es según lo siguiente.

ESI-MS; m/z 225 [M<sup>+</sup>+H].

Síntesis de (+)-8-(4-clorofenil)-2-((E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y (-)-8-(4-clorofenil)-2-((E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

Se obtuvo un racemato del compuesto del título a partir de ácido (E)-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]acrilico (150 mg) y 1-amino-3-(4-clorofenil)piperidin-2-ona (143 mg) según el método en los Ejemplos 7 y 8 de Referencia. El racemato resultante se separó mediante CHIRALPAK™ IA, fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: hexano:etanol = 8:2), para obtener el compuesto ópticamente activo del título con un tiempo de retención de 20 minutos y rotación óptica positiva (45,3 mg, >99% ee) y el compuesto ópticamente activo del título con un tiempo de retención de 24 minutos y rotación óptica negativa (45,9 mg, >99% ee).

Los valores de la propiedad del compuesto del título con un tiempo de retención de 20 minutos son como sigue. ESI-MS; m/z 447 (M<sup>+</sup>+H). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,01-2,12 (m, 2H), 2,16-2,19 (m, 1H), 2,29 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 2,31-2,41 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 4,27-4,34 (m, 3H), 6,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,05-7,09 (m, 2H),

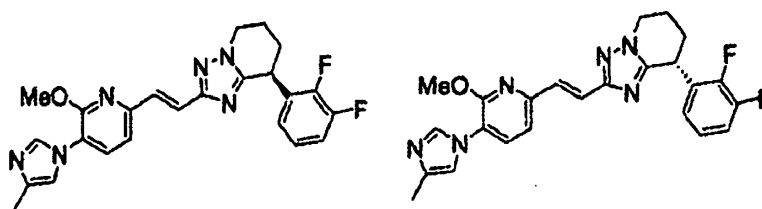
7,28-7,32 (m, 2H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

Los valores de la propiedad del compuesto del título con un tiempo de retención de 24 minutos son como sigue. ESI-MS: m/z 447 [M<sup>+</sup>+H]. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,01-2,12 (m, 2H), 2,16-2,19 (m, 1H), 2,29 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 2,31-2,41 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 4,27-4,34 (m, 3H), 6,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,05-7,09 (m, 2H), 7,28-7,32 (m, 2H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

### Ejemplos 279 y 280

Síntesis de (+)-8-(2,3-difluorofenil)-2-((E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y (-)-8-(2,3-difluorofenil)-2-((E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

[Fórmula 160]



Se obtuvo un racemato del compuesto del título a partir de ácido (E)-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]acrílico (300 mg) y 1-amino-3-(2,4,6-trifluorofenil)piperidin-2-ona (160 mg) según el método en Ejemplos 7 y 8 de Referencia. El racemato resultante se separó mediante CHIRALFAK™ IB, fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm; fase móvil: etanol), para obtener el compuesto ópticamente activo del título con un tiempo de retención de 3,5 minutos y rotación óptica positiva (53,8 mg, >99% ee) y el compuesto ópticamente activo del título con un tiempo de retención de 4,3 minutos y rotación óptica negativa (54,2 mg, >99% ee).

Los valores de la propiedad del compuesto del título con rotación óptica positiva son como sigue.

ESI-MS: m/z 449 [M<sup>+</sup>+H]. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,04-2,24 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,37-2,43 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,31 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,62 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 6,73 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,01-7,14 (m, 2H), 7,45 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H).

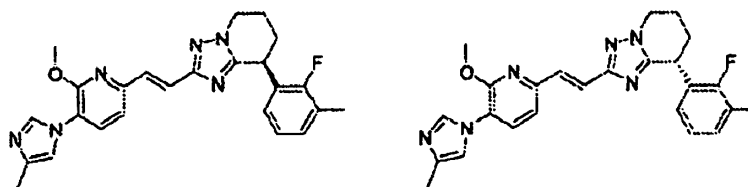
Los valores de la propiedad del compuesto del título con rotación óptica negativa son como sigue.

ESI-MS; m/z 449 [M<sup>+</sup>+H]. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,04-2,24 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,37-2,4,3 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,31 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,62 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 6,73 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,01-7,14 (m, 2H), 7,45 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H).

### Ejemplos 281 y 282

Síntesis de (+)-8-(2-fluoro-3-metilfenil)-2-((E)-2-[6-metoxi-5-(4-etil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y (-)-8-(2-fluoro-3-metilfenil)-2-((E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3,4]triazolo[1,5-a]piridina

[Fórmula 161]



Se obtuvo un racemato del compuesto del título (44,5 mg) usando 1-amino-3-(2-fluoro-3-metilfenil)piperidin-2-ona (150 mg) como un material de partida, según el método en los Ejemplos 7 y 8 de Referencia. El racemato resultante (44,5 mg) se separó mediante CHIRALPAK™ IB, fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm, fase móvil: etanol, caudal: 12 ml/min.), para obtener el compuesto ópticamente activo del título con un tiempo de

retención de 13 minutos y rotación óptica positiva (17 mg) y el compuesto ópticamente activo del título con un tiempo de retención de 19 minutos y rotación óptica negativa (15 mg).

Los valores de la propiedad del compuesto ópticamente activo del título con un tiempo de retención de 13 minutos son como sigue.

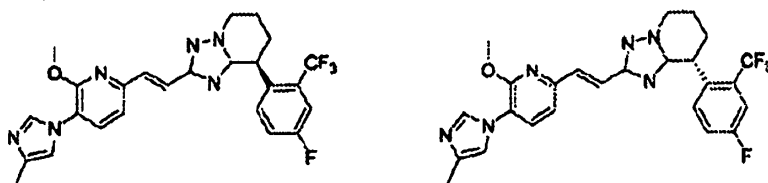
5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,12-2,24 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,32-2,40 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 4,23-4,36 (m, 2H), 4,59 (dd, J = 6,6, 6,6 Hz, 1H), 6,72-6,78 (m, 1H), 6,93 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,94-6,96 (m, 1H), 6,99 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,09-7,14 (m, 1H), 7,46 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,1 Hz, 1H).

10 Los valores de la propiedad del compuesto ópticamente activo del título con un tiempo de retención de 19 minutos son como sigue. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,12-2,24 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,32-2,40 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 4,23-4,36 (m, 2H), 4,59 (dd, J = 6,6, 6,6 Hz, 1H), 6,72-6,78 (m, 1H), 6,93 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,94-6,96 (m, 1H), 6,99 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,09-7,14 (m, 1H), 7,46 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,1 Hz, 1H).

### Ejemplos 285 y 286

15 Síntesis de (+)-8-(2-trifluorometil-4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y (-)-8-(2-trifluorometil-4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

[Fórmula 163]



20 Síntesis de 1-amino-3-(2-trifluorometil-4-fluorofenil)piperidin-3-ona

Se obtuvieron 364 mg del compuesto del título usando ácido 2-trifluorometil-4-fluorofenilacético (1 g) como material de partida según el método en los Ejemplos 194 y 195. El valor de la propiedad del compuesto es según lo siguiente.

ESI-MS; m/z 277 [M<sup>+</sup>+H].

25 Síntesis de (+)-8-(2-trifluorometil-4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y (-)-8-(2-trifluorometil-4-fluorofenil)-2-{(E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

30 Se obtuvo un racemato del compuesto del título (190 mg) usando 1-amino-3-(2-trifluorometil-4-fluorofenil)piperidin-2-ona (360 mg) como material de partida según el método en los Ejemplos 7 y 8 de Referencia. El racemato resultante (149 mg) se separó mediante CHIRALPAK™ IA, fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd, (2 cm x 25 cm, fase móvil: hexano:etanol = 8:2, caudal: 11 ml/min.), para obtener el compuesto ópticamente activo del título con un tiempo de retención de 25 minutos y rotación óptica positiva (83,6 mg) y el compuesto ópticamente activo del título con un tiempo de retención de 30 minutos y rotación óptica negativa (82,8 mg).

Los valores de la propiedad del compuesto ópticamente activo del título con un tiempo de retención de 25 minutos son como sigue.

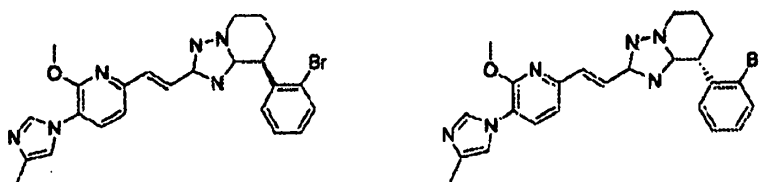
35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,36-2,48 (m, 7H), 4,03 (s, 3H), 4,27-4,40 (m, 2H), 4,64 (dd, J = 8,8, 6,0 Hz, 1H), 6,92-7,04 (m, 3H), 7,19 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40-7,47 (m, 3H), 7,62 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H).

Los valores de la propiedad del compuesto ópticamente activo del título con un tiempo de retención de 30 minutos son como sigue. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,86-2,48 (m, 7H), 4,03 (s, 3H), 4,27-4,40 (m, 2H), 4,64 (dd, J = 8,8, 6,0 Hz, 1H), 6,92-7,04 (m, 3H), 7,19 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40-7,47 (m, 3H), 7,62 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H).

### 40 Ejemplos 289 y 290

Síntesis de (+)-8-(2-bromofenil)-2-{(E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y (-)-8-(2-bromofenil)-2-{(E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil}-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

[Fórmula 165]



## Síntesis de 1-amino-3-(2-bromofenil)piperidin-2-ona

5 Se obtuvieron 820 mg del compuesto del título usando ácido 2-bromofenilacético (1 g) como material de partida según el método en los Ejemplos 5 y 6 de Referencia. El valor de la propiedad del compuesto es según lo siguiente.

ESI-MS; m/z 269 [M<sup>+</sup>+H].

Síntesis de (+)-8-(2-bromofenil)-2-((E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazo1-il)piridin-2-il]vinil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y (-)-8-(2-bromofenil)-2-((E)-2-6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

10 Se obtuvo un racemato del compuesto del título (210 mg) a partir de 1-amino-3-(2-bromofenil)piperidin-2-ona (300 mg) según el método en los Ejemplos 7 y 8 de Referencia. El racemato resultante (210 mg) se separó mediante CHIRALPAK™ IB, fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm, fase móvil: etanol, caudal: 13 ml/min.), para obtener el compuesto ópticamente activo del título con un tiempo de retención de 14,5 minutos y rotación óptica positiva (78,6 mg) y el compuesto ópticamente activo del título con un tiempo de retención de 19,2 minutos y rotación óptica negativa (68 mg).

Los valores de la propiedad del compuesto ópticamente activo del título con un tiempo de retención de 14,5 minutos son como sigue.

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,04-2,42 (m, 7H), 4,04 (s, 3H), 4,24-4,36 (m, 2H), 4,76 (m, 1H), 6,84 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,13 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H).

Los valores de la propiedad del compuesto ópticamente activo del título con un tiempo de retención de 19,2 minutos son como sigue.

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,04-2,42 (m, 7H), 4,04 (s, 3H), 4,24-4,36 (m, 2H), 4,76 (m, 1H), 6,84 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,13 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H).

**Ejemplo 5 de Referencia: Otro ejemplo del método para la preparación del compuesto del Ejemplo 195.**

## Síntesis de 5-cloro-2-(2-trifluorometilfenil)pentanonitrilo

[Fórmula 224]

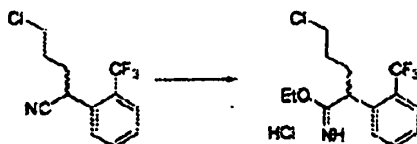


30 Se disolvió (2-trifluorometilfenil)acetoniitrilo (12,47 g, 67,3 mmoles) en THF (87,3 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La disolución de la reacción se enfrió hasta -10°C. Después se añadió terc-butóxido de potasio (7,93 g, 70,7 mmoles) a la disolución de la reacción, y la mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 10 minutos. Se añadió gota a gota 1-bromo-3-cloropropano (6,99 ml, 70,7 mmoles) a la mezcla de reacción durante 14 minutos, y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 horas. La reacción se paralizó con NH<sub>4</sub>Cl ac. al 10% (8,6 ml). Después de que la mezcla se agitó, la capa acuosa se separó. La capa orgánica se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (23,24 g). El rendimiento se calculó por encima de 99% mediante método estándar externo de HPLC.

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,18-1,88 (m, 4H), 3,58 (m, 2H), 4,18 (m, 1H), 7,47 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,65 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,71 (m, 2H).

Síntesis de hidrocloreto de 5-cloro-2-(2-trifluorometilfenil)pentanimidoato de etilo

[Fórmula 225]

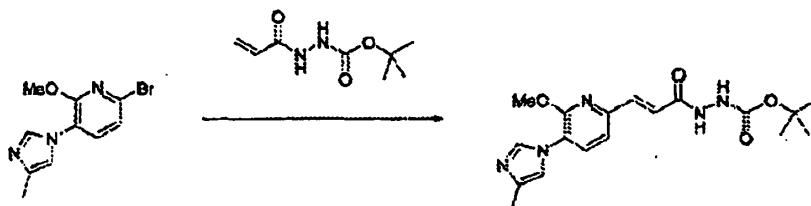


Se disolvió 5-cloro-2-(2-trifluorometilfenil)pentanonitrilo (2,0 g, 7,64 mmoles) en etanol (5,36 ml, 91,72 mmoles) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Después, la disolución se enfrió hasta 0°C. Se añadió cloruro de acetilo (4,34 ml, 61,14 mmoles) gota a gota a la disolución, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 67 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 10°C. Se añadieron a la mezcla de reacción trazas de cristal de siembra del compuesto del título que se obtuvo mediante el método similar al de esta etapa y terc-butilmetiléter (en lo sucesivo denominado como "MTBE") (40 ml), y la mezcla de reacción se agitó. El sólido se recogió mediante filtración, y se lavó con MTBE para obtener el compuesto del título (2,14 g, 81,6% de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,38 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,78-1,65 (m, 1H), 1,95-1,83 (m, 1H), 2,43-2,32 (m, 1H), 2,65-2,50 (m, 1H), 3,62-3,55 (m, 2H), 4,47 (t, 1H, J = 8 Hz), 4,65 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 7,47 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,66 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,71 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 12,05 (brs, 1H), 12,58 (brs, 1H).

Síntesis de 2-((2E)-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]prop-2-enoil)hidrazincarboxilato de terc-butilo

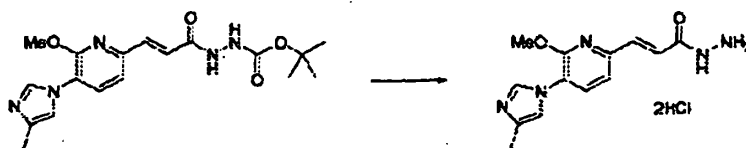
[Fórmula 226]



Se añadió DMF (52 ml) a la 6-bromo-2-metoxi-3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridina (13,0 g, 48,5 mmoles) y al 2-acriloilhidrazincarboxilato de terc-butilo (9,9 g, 53,3 mmoles) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 50°C durante 10 minutos. Se añadieron tri(o-tolil)fosfina (885 mg, 2,90 mmoles), acetato de paladio (II) (327 mg, 1,45 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (12,7 ml, 72,7 mmoles) a la mezcla, y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró a través de celita. El residuo se lavó dos veces con DMF (6 ml). Se añadió agua (104 ml) gota a gota al filtrado a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Después de que la mezcla se filtró, el residuo se lavó con agua/DMF = 2:1 (30 ml) y MTBE (30 ml). El sólido obtenido se suspendió en MTBE (50 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas, se filtró y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (15,8 g, 87% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,50 (s, 9H), 2,28 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 4,03 (s, 3H), 6,83 (brs, 1H), 6,97-7,02 (m, 3H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,01 (br s, 1H).

Síntesis de dihidrocloreto de (2E)-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]acrilohidrazida

[Fórmula 227]



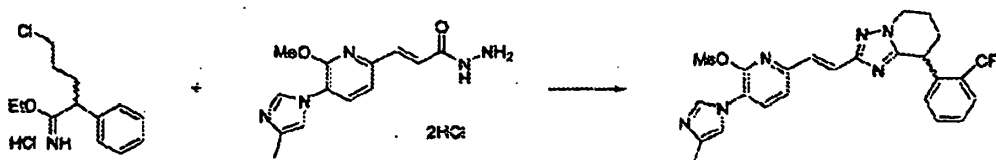
Se añadió HCl conc. (5,85 ml) a la suspensión de 2-((2E)-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]prop-2-enoil)hidrazincarboxilato de terc-butilo (1,17 g, 3,13 mmoles) en metanol (5,85 ml) con un enfriamiento de baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron 1-butanol (5,85 ml) y MTBE (5,85 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó durante 20 minutos con un enfriamiento de baño de hielo. La mezcla se filtró, y el residuo se lavó con 1-butanol-MTBE (2:8) (5,85 ml) y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (937 mg, 78,2% de rendimiento).



RMN  $^1\text{H}$  (100 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  (ppm): 2,36 (d,  $J = 0,8$  Hz, 3H), 3,82 (brs, 2H), 4,04 (s, 3H), 7,28 (d,  $J = 15,2$  Hz, 1H), 7,54 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,70 (d,  $J = 15,2$  Hz, 1H), 7,83 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 8,15 (d,  $J = 7,6$  Hz), 9,44 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 11,56 (s, 1H).

5 Síntesis de 2-((E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]-8-[2-(trifluorometil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

[Fórmula 228]



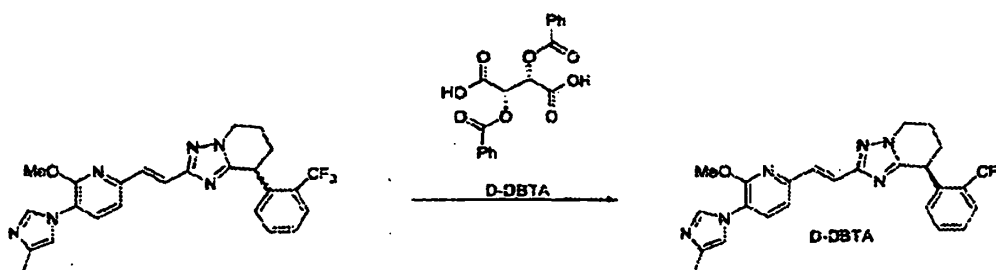
10 Se añadieron imidazol (4,75 g, 69,7 mmoles) e hidrocloruro de 5-cloro-2-(2-trifluorometilfenil)pentanimidoato de etilo (2,00 g, 5,81 mmoles) a la disolución de dihidrocloruro de (2E)-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]acrilohidrazida en metanol (10 ml) a  $0^\circ\text{C}$  en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a  $30^\circ\text{C}$  durante 40 horas. La mezcla de reacción se ajustó hasta pH 6,5 con HCl ac. 5N, y se extrajo con acetato de etilo (22 ml). La capa orgánica se lavó con agua (4 ml), se concentró a presión reducida y se destiló azeotrópicamente con 2-propanol a presión reducida para obtener el compuesto del título (2,4 g, 86% de rendimiento). Se añadieron trazas de cristal de siembra del compuesto del título que se obtuvo mediante el método similar al de esta etapa a la disolución del compuesto del título bruto en 2-propanol (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 13,5 horas. La suspensión se agitó durante 2 horas con un enfriamiento de baño de hielo. Los sólidos se recogieron mediante filtración y se lavaron con 2-propanol y se secaron a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,55 g, 56% de rendimiento).

20 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,90-2,01 (m, 1H), 2,10-2,35 (m, 2H), 2,29 (d,  $J = 1,2$  Hz, 3H), 2,42-2,51 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,28-4,41 (m, 2H), 4,70 (dd,  $J = 8,4, 6,0$  Hz, 1H), 6,92 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,95 (t,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 7,01 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,39 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,44 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H), 7,45 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,49 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,63 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H), 7,72 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,76 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H).

Síntesis de (2S,3S)-2,3-bis(benzoiloxi)succinato de (8S)-2-((E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil)-8-[2-(trifluorometil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (1/1)

25

[Fórmula 229]

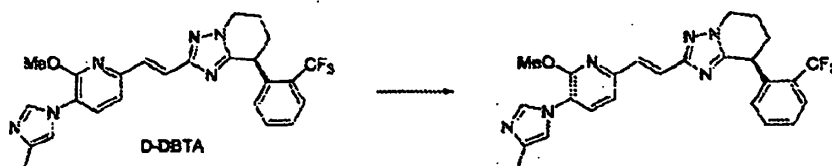


30 Se disolvió 2-((E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil)-8-[2-(trifluorometil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (100 mg, 0,208 mmoles) en la mezcla de 2-propanol (1,6 ml) y acetonitrilo (2,0 ml) a  $45^\circ\text{C}$ , y se añadió la disolución de ácido (2S,3S)-2,3-bis(benzoiloxi)succínico (D-DBTA) (89,5 mg, 0,250 mmoles) en acetonitrilo (1,6 ml). Se añadieron a la disolución a  $33^\circ\text{C}$  trazas de cristal de siembra del compuesto del título que se obtuvo mediante el método similar al de esta etapa, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Los sólidos se recogieron mediante filtración, se lavaron con acetonitrilo/2-propanol = 2/1 (0,5 ml) y se secaron a  $50^\circ\text{C}$  a presión reducida para obtener el compuesto del título (62,3 mg, 35,7% de rendimiento, 90,7% de). El compuesto del título (50,7 mg, 90,7% de) se suspendió en acetonitrilo/2-propanol = 1/1 (0,5 ml), y la mezcla se agitó a  $80^\circ\text{C}$  durante 25 minutos, y después se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Los sólidos se recogieron mediante filtración y se secaron a  $50^\circ\text{C}$  a presión reducida para obtener el compuesto del título (35,9 mg, 70,8% de rendimiento, 98,1% de).

40 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,90-2,00 (1H, m), 2,12-2,20 (1H, m), 2,15 (3H, s), 2,27-2,32 (2H, m), 3,98 (3H, s), 4,27-4,31 (2H, m), 4,48-4,52 (1H, dd,  $J = 5,9, 9,5$  Hz), 5,84 (2H, s), 7,24-7,34 (4H, m), 7,44-7,51 (2H, m), 7,56,7,63 (5H, m), 7,69-7,80 (4H, m), 7,96-8,00 (5H, m).

Síntesis de (8S)-2-((E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil)-8-[2-(trifluorometil)fenil]-5,6,7,8-(trifluorometil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

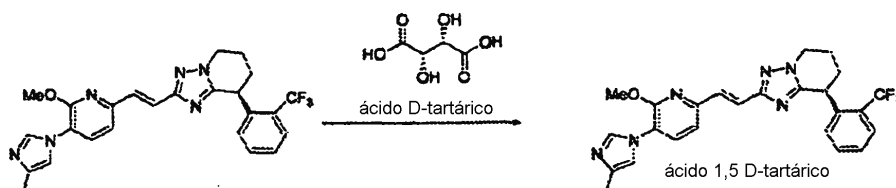
[Fórmula 230]



- 5 Se añadió (2S,3S)-2,3-bis(benzoiloxi) succinato de (8S)-2-((E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil)-8-[2-(trifluorometil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (1/1) (20 mg, 0,024 mmoles) a la disolución mixta de acetato de etilo (0,1 ml) y HCl ac. 5N (0,1 ml), y la capa orgánica se separó. Se añadieron acetato de etilo (0,2 ml) e hidrato de sodio ac. 5N (0,1 ml) a la capa acuosa, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó dos veces con agua (0,1 ml), y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (11,5 mg, 99,9% de rendimiento).
- 10

Síntesis de ((2S,3S)-tartrato de (8S)-2-((E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil)-8-[2-(trifluorometil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (2/3)

[Fórmula 231]



- 15 Se disolvieron (8S)-2-((E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil)-8-[2-(trifluorometil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y ácido D-tartárico (48,4 mg, 0,323 mmoles) en 1-butanol (2,0 ml) a 70°C. La disolución se enfrió hasta 60°C, y después se añadió 1-butanol (1,0 ml). La mezcla se agitó a 8°C durante 11 horas. Los sólidos se recogieron mediante filtración, se lavaron con 1-butanol/n-heptano = 1/2 (5,0 ml) y se secaron a 50°C durante 3 horas para obtener el compuesto del título (127,1 mg, 86,6% de rendimiento).
- 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1,94-1,99 (1H, m), 2,14 (3H, d, J = 1,0 Hz), 2,14-2,17 (2H, m), 2,27-2,32 (1H, m), 3,98 (3H, s), 4,26-4,31 (2H, m), 4,29 (3H, s), 4,48-4,52 (1H, m), 7,22-7,32 (4H, m), 7,43-7,51 (2H, m), 7,59-7,63 (1H, m), 7,56-7,79 (2H, m), 7,90 (1H, d, J = 1,0 Hz).

### Ejemplo 1 de Ensayo Cuantificación del péptido Aβ en cultivo de neuronas de cerebro de feto de rata

- 25 Los presentes inventores llevaron a cabo los siguientes ensayos a fin de mostrar la utilidad del compuesto de la fórmula general (I) de la presente invención.

#### (1) Cultivo neuronal primario de rata

- 30 Se prepararon cultivos neuronales primarios a partir de la corteza cerebral de ratas embrionarias de 18 días Wistar (Charles River Japan, Yokohama, Japón). Específicamente, los embriones se retiraron asépticamente de ratas preñadas bajo anestesia con éter. El cerebro se aisló del embrión y se sumergió en medio L-15 enfriado con hielo (tal como Invitrogen Corp. número de Catálogo 11415-064, Carlsbad, CA, USA, o SIGMA L1518). La corteza cerebral se recogió del cerebro aislado bajo microscopio estereoscópico. Los fragmentos de corteza cerebral recogidos se trataron enzimáticamente en una disolución de enzima que contiene 0,25% de tripsina (Invitrogen Corp. número de Catálogo 15050-065, Carlsbad, CA, USA) y 0,01% DNase (Sigma D5025, St. Louis, MO, USA) a 37°C durante 30 minutos, para dispersar las células. Aquí, la reacción enzimática se detuvo añadiendo a la disolución suero de caballo inactivado. La disolución tratada enzimáticamente se centrifugó a 1.500 rpm durante cinco minutos para eliminar el sobrenadante. A la masa celular resultante se añadieron 5 a 10 ml de un medio. Como medio (Neurobasal/B27/2-ME), se usó medio Neurobasal (Invitrogen Corp. número de Catálogo 21103-049, Carlsbad, CA, USA) suplementado con 2% de suplemento B27 (Invitrogen Corp. número de Catálogo 17504-044, Carlsbad, CA, USA), 25 μM de 2-mercaptoetanol (2-ME, WAKO número de Catálogo 139-06861, Osaka, Japón) 0,5 mM de L-glutamina (Invitrogen Corp. número de Catálogo 25030-081, Carlsbad, CA, USA), y antibióticos-antimicóticos (Invitrogen Corp. número de Catálogo 15240-062, Carlsbad, CA, USA). Sin embargo, para el ensayo, se usó el
- 40

medio Neurobasal anterior no suplementado con 2-ME (Neurobasal/B27). Las células se volvieron a dispersar pipeteando levemente la masa celular a la que se añadió el medio. La dispersión celular se filtró a través de una malla de nailon de 40  $\mu\text{m}$  (Cell Strainer, número de Catálogo 35-2340, Becton Dickinson Labware, Franklin Lakes, NJ, USA) para eliminar la masa celular que queda, y de este modo se obtuvo una suspensión de células neuronales. La suspensión de células neuronales se diluyó con el medio y después se colocó en placas en un volumen de 100  $\mu\text{l}$ /pocillo a una densidad celular inicial de  $5 \times 10^5$  células/ $\text{cm}^2$  en una placa de cultivo de poliestireno de 96 pocillos previamente revestida con poli-L o D-lisina (Falcon número de Catálogo 35-3075, Becton Dickinson Labware, Franklin Lakes, NJ, USA usando el método mostrado más abajo, o placa de 96 pocillos de utensilio para células con poli-D-lisina en entornos celulares BIOCOAT™, número de Catálogo 35-6461, Becton Dickinson Labware, Franklin Lakes, NJ, USA). El revestimiento con poli-L-lisina se llevó a cabo según lo siguiente. Se prepararon asépticamente 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  de una disolución de poli-L-lisina (SIGMA P2636, St. Louis, MO, USA) con un tampón de borato 0,15 M (pH 8,5). A la placa de cultivo de poliestireno de 96 pocillos se añadieron 100  $\mu\text{l}$ /pocillo de la disolución y se incubó a temperatura ambiente durante una o más horas, o a 4°C toda la noche o más. La placa de cultivo de poliestireno de 96 pocillos revestida se lavó con agua estéril cuatro o más veces, y después se secó o aclaró con, por ejemplo, PBS o medio estéril, y se usó para la colocación de las células en la placa. Las células colocadas en placas se cultivaron en la placa de cultivo a 37°C en 5% de  $\text{CO}_2$ -95% de aire durante un día. Después, la cantidad total del medio se sustituyó por medio Neurobasal/B27/2-ME reciente, y después las células se cultivaron durante otros tres días.

#### Adición de compuestos

El fármaco se añadió a la placa de cultivo en el Día 4 de cultivo como sigue. La cantidad total del medio se eliminó de los pocillos, y se le añadieron 180  $\mu\text{l}$ /pocillo de medio Neurobasal que no contiene 2-ME y que contiene 2% de B-27 (Neurobasal/B27). Una disolución del compuesto de ensayo en dimetilsulfóxido (en lo sucesivo abreviado DMSO) se diluyó con Neurobasal/B27 hasta una concentración 10 veces mayor que la concentración final. Se añadieron 20  $\mu\text{l}$ /pocillo de la dilución a y se mezclaron suficientemente con el medio. La concentración final de DMSO fue 1% o menos. Al grupo de control sólo se añadió DMSO.

#### Toma de muestras

Las células se cultivaron durante tres días tras la adición del compuesto, y se recogió la cantidad total del medio. El medio resultante se usó como una muestra de ELISA. La muestra no se diluyó para la medida de ELISA de  $\text{A}\beta_{x-42}$  y se diluyó hasta 5 veces con un diluyente suministrado con un kit de ELISA para la medida de ELISA de  $\text{A}\beta_{x-40}$ .

#### Evaluación de la supervivencia celular

La supervivencia celular se evaluó mediante un ensayo de MTT según el siguiente procedimiento. Después de recoger el medio, se añadieron a los pocillos 100  $\mu\text{l}$ /pocillo de un medio previamente calentado. Además, se añadieron a los pocillos 8  $\mu\text{l}$ /pocillo de una disolución de 8 mg/ml de MTT (SIGMA M2128, St. Louis, MO, USA) en D-PBS(-) (disolución salina tamponada con fosfato de Dulbecco, SIGMA D8537, St. Louis, MO, USA). La placa de cultivo de poliestireno de 96 pocillos se incubó en una incubadora a 37°C en 5% de  $\text{CO}_2$ -95% de aire durante 20 minutos. Se le añadieron 100  $\mu\text{l}$ /pocillo de un tampón de lisis de MTT, y los cristales de MTT formazano se disolvieron suficientemente en el tampón en la incubadora a 37°C en 5% de  $\text{CO}_2$ -95% de aire. Después, se midió la absorbancia a 550 nm en cada pocillo. El tampón de lisis de MTT se preparó según lo siguiente. Se disolvieron 100 g de SDS (dodecilsulfato de sodio (laurilsulfato de sodio), WAKO 191-07145, Osaka, Japón) en una disolución mixta de 250 ml de N,N-dimetilformamida (WAKO 045-02916, Osaka, Japón) con 250 ml de agua destilada. Se añadieron adicionalmente a la disolución 350  $\mu\text{l}$  de cada uno de ácido clorhídrico concentrado y ácido acético, para permitir que la disolución tenga un pH final de alrededor de 4,7.

Con la medida, los pocillos que no tienen células en las placas y que sólo contienen el medio y disolución de MTT se establecieron como fondo (bkg). Los valores medidos se aplicaron respectivamente a la siguiente fórmula, que incluye la resta de los valores bkg de ellos. De este modo, la proporción frente al grupo de control (grupo no tratado con el fármaco, CTRL) (% de CTRL) se calculó para comparar y evaluar las actividades de supervivencia celular.

$$\% \text{ de CTRL} = (A550_{\text{muestra}} - A550_{\text{bkg}}) / (A550_{\text{CTRL}} - \text{bkg}) \times 100$$

(A550\_muestra: absorbancia a 550 nm del pocillo de muestra, A550\_bkg: absorbancia a 550 nm de pocillo de fondo, A550\_CTRL: absorbancia a 550 nm de pocillo del grupo de control)

#### ELISA de $\text{A}\beta$

Para ELISA de  $\text{A}\beta$ , se usó kit de ELISA de  $\beta$  amiloide (42) humana/rata Wako (#290-62601) de Wako Pure Chemical Industries, Ltd., o el kit de ensayo de amiloide beta (1-42) humana (#27711), de IBL Co., Ltd. El ELISA de  $\text{A}\beta$  se llevó a cabo según los protocolos recomendados por los fabricantes (métodos descritos en los documentos adjuntos). Sin embargo, la curva de calibración de  $\text{A}\beta$  se creó usando el péptido  $\beta$ -amiloide 1-42 de rata (Calbiochem, #171596 [ $\text{A}\beta_{42}$ ]). Los resultados se muestran en la Tabla 1 como porcentaje frente a la concentración de  $\text{A}\beta$  en el medio del grupo de control (% de CTRL).

(2) Los resultados se muestran en las Tablas 9, 10, 11 y 12 como porcentaje frente a la concentración de A $\beta$  en el medio del grupo de control (% de CTRL).

[Tabla 10]

Compuesto de ensayo	Efecto reductor de la producción de A $\beta$ 42 IC50 (nM)
Ejemplo 171	17
Ejemplo 195	17
Ejemplo 209	20

5

[Tabla 11]

Compuesto de ensayo	Efecto reductor de la producción de A $\beta$ 42 IC50 (nM)
Ejemplo 280	18
Ejemplo 282	29
Ejemplo 286	8
Ejemplo 290	16

Los resultados de la Tabla 11 confirmaron que el compuesto de la presente invención tiene un efecto reductor de la producción de A $\beta$ 42.

10 En consecuencia, el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la presente invención tiene un efecto reductor de la producción de A $\beta$ 142. De este modo, la presente invención puede proporcionar particularmente un agente profiláctico o terapéutico para una enfermedad neurodegenerativa provocada por A $\beta$ , tal como enfermedad de Alzheimer o síndrome de Down.

[Aplicabilidad industrial]

15 El compuesto de la presente invención tiene un efecto reductor de la producción de A $\beta$ 40 y A $\beta$ 42, y de este modo es particularmente útil como un agente profiláctico o terapéutico para una enfermedad neurodegenerativa provocada por A $\beta$ , tal como enfermedad de Alzheimer o síndrome de Down.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo, que se selecciona del siguiente grupo:

- 1) (-)-8-(3,4-difluorofenil)-2-((E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
- 5 2) (-)-2-((E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil)-8-(2-trifluorometilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
- 3) (-)-8-(4-clorofenil)-2-((E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
- 10 4) (-)-8-(2,3-difluorofenil)-2-((E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
- 5) (-)-8-(2-trifluorometoxifenil)-2-((E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
- 6) (-)-8-(2-trifluorometil-4-fluorofenil)-2-((E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
- 15 7) (-)-8-(2-bromofenil)-2-((E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina.

2. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, que es: (-)-2-((E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil)-8-(2-trifluorometilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina.

20 3. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 como ingrediente activo.

4. La composición farmacéutica según la reivindicación 3, para la prevención o tratamiento de una enfermedad causada por amiloide- $\beta$ .

25 5. La composición farmacéutica según la reivindicación 4, en la que la enfermedad causada por amiloide- $\beta$  es enfermedad de Alzheimer, demencia, síndrome de Down o amiloidosis.

6. La composición farmacéutica según la reivindicación 3, en la que el compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo es (-)-2-((E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil)-8-(2-trifluorometilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina.

30 7. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, para uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad causada por amiloide- $\beta$ .

8. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 7, en el que la enfermedad causada por amiloide- $\beta$  es enfermedad de Alzheimer, demencia, síndrome de Down o amiloidosis.

35 9. El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo según la reivindicación 7, en el que el compuesto es (-)-2-((E)-2-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]vinil)-8-(2-trifluorometilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina.