

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 442**

51 Int. Cl.:

**C07D 249/10** (2006.01)

**A61K 31/4196** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.03.2012** **E 12710928 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2015** **EP 2688874**

54 Título: **Derivados novedosos de triazolil piperazina y triazolil piperidina como moduladores de la gamma secretasa**

30 Prioridad:

**24.03.2011 EP 11159639**

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

**25.05.2015**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BISCHOFF, FRANÇOIS, PAUL;**  
**VELTER, ADRIANA, INGRID;**  
**VAN BRANDT, SVEN, FRANCISCUS, ANNA y**  
**BERTHELOT, DIDIER, JEAN-CLAUDE**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 536 442 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados novedosos de triazolil piperazina y triazolil piperidina como moduladores de la gamma secretasa

## 5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a derivados novedosos de triazolil piperazina y triazolil piperidina útiles como moduladores de la gamma secretasa. La invención se refiere adicionalmente a los procesos para preparar dichos compuestos novedosos, a las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos como ingrediente activo así como el uso de dichos compuestos como medicamento.

## Antecedentes de la invención

15 La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo progresivo marcado por la pérdida de memoria, cognición, y estabilidad del comportamiento. La EA afecta a un 6-10 % de la población en la edad de 65 años y hasta un 50 % en la edad de 85 años. Es la causa principal de demencia y la tercera causa de muerte tras la patología cardiovascular y el cáncer. No existe actualmente un tratamiento eficaz para la EA. El coste neto total relacionado con la EA en los Estados Unidos excede de 100.000 millones de dólares anuales.

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

30 Las formas familiares dominantes autosómicas de inicio precoz de la EA se ha vinculado a mutaciones de aminoácidos en la proteína precursora  $\beta$ -amiloide ( $\beta$ -APP o APP) y con las proteínas presenilina 1 y 2. En algunos pacientes, se han correlacionado las formas iniciales tardías de la EA con un alelo específico del gen de la apolipoproteína E (ApoE), y, más recientemente, el hallazgo de una mutación en la macroglobulina alfa-2, que se puede unir a al menos un 30 % de la población EA. A pesar de esta heterogeneidad, todas las formas de la EA presentan hallazgos patológicos similares. El análisis genético ha proporcionado las mejores pistas para una solución terapéutica lógica de la EA. Todas las mutaciones encontradas hasta la fecha afectan a la producción cuantitativa o cualitativa de los péptidos amiloidogénicos conocidos como péptidos Abeta (A $\beta$ ), específicamente A $\beta$ 42, y han proporcionado un fuerte respaldo a la "hipótesis de la cascada amiloide" de la EA (Tanzi y Bertram, 2005, Cell 120, 545). La probable vinculación entre la generación del péptido A $\beta$  y la patología de la EA enfatiza la necesidad de una mejor comprensión de los mecanismos de producción de A $\beta$  y garantiza con fuerza una solución terapéutica en la modulación de los niveles de A $\beta$ .

45 La liberación de los péptidos A $\beta$  está modulada por al menos dos actividades proteolíticas denominadas como la escisión de la  $\beta$ -secretasas y  $\gamma$ -secretasa en el extremo N (enlace Met-Asp) y el extremo C (restos 37-42) del péptido A $\beta$ , respectivamente. En la ruta secretoria, existen evidencias de que la  $\beta$ -secretasa se escinde en primer lugar, llevando a la secreción de s-APP $\beta$  (s $\beta$ ) y a la retención de un fragmento en el extremo carboxi unido a membrana de 11 kDa (CTF). Se piensa que lo último da lugar a un aumento de los péptidos A $\beta$  tras la escisión por la  $\gamma$ -secretasa. La cantidad de la isoforma más larga, A $\beta$ 42, está aumentada selectivamente en pacientes que transportan determinadas mutaciones en la región de un gen concreto que codifica una proteína concreta (presenilina), y estas mutaciones se han correlacionado con la EF familiar de inicio precoz. Por lo tanto, muchos investigadores piensan que A $\beta$ 342 es el principal culpable de la patogénesis de la EA.

50 Se ve ahora claro que la actividad de la  $\gamma$ -secretasa no se puede adscribir a una única proteína, ya que de hecho está asociada con un conjunto de diferentes proteínas.

55 La actividad de la gamma ( $\gamma$ )-secretasa reside en un complejo de multiproteínas que contiene al menos cuatro componentes: el heterodímero de la presenilina (PS), nicastrina, aph-1 y pen-2. El heterodímero PS consiste en los fragmentos PS del extremo amino y carboxi generados por la endoproteólisis de la proteína precursora. Los dos aspartatos del sitio catalítico están en la interfase de este heterodímero. Se ha sugerido recientemente que la nicastrina sirve como un receptor de sustrato de la gamma secretasa. Las funciones de los otros miembros de la gamma-secretasa son desconocidas, pero todas son necesarias para la actividad (Steiner, 2004. Curr. Alzheimer Research 1(3): 175-181).

65 Por lo tanto, aunque el mecanismo molecular de la segunda etapa de escisión no ha sido esclarecido hasta ahora, el complejo de la  $\gamma$ -secretasa se ha convertido en uno de los primeros objetivos en la búsqueda de los compuestos para el tratamiento de la EA.

Se han propuesto diversas estrategias para dirigirse a la  $\gamma$ -secretasa en la EA, que varían desde dirigirse al sitio catalítico directamente, desarrollar inhibidores específicos de sustrato y moduladores de la actividad de la  $\gamma$ -secretasa (Marjaux et al., 2004. Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies, Volumen 1, 1-6). Por consiguiente, se han descrito una variedad de compuestos que tienen secretasas como dianas (Larner, 2004. Secretases as therapeutics targets in AD: patents 2000 - 2004. Expert Opin. Ther. Patents 14, 1403-1420).

De hecho, este hallazgo se ha respaldado en estudios bioquímicos en los que se ha mostrado un efecto de determinados fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en la  $\gamma$ -secretasa (US 2002/0128319; Eriksen (2003) J. Clin. Invest. 112, 440). Limitaciones potenciales para el uso de los AINE para prevenir o tratar la EA son su actividad inhibitoria de las enzimas ciclooxigenasas (COX), que pueden conducir a efectos secundarios no deseados, y su baja penetración en el SNC (Peretto et al., 2005, J. Med. Chem. 48, 5705-5720). De forma más reciente, el AINE R-flurbiprofeno, un enantiómero que carece de actividad inhibitoria de Cox y de la toxicidad gástrica relacionada, no ha tenido éxito en un ensayo en fase III grande debido a que el fármaco no mejora la capacidad cognitiva o la capacidad de los pacientes para realizar significativamente más actividades diarias que los pacientes tratados con placebo.

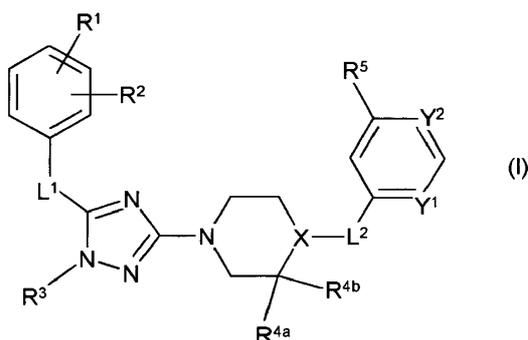
El documento WO-2009/103652 se refiere a derivados de 1H-1,2,4-triazol-3-amina como moduladores de  $A\beta$ ; El documento WO-2009/032277 se refiere a compuestos heterocíclicos útiles como moduladores de la  $\gamma$  secretasa; El documento WO-2010/010188 se refiere a compuestos de [1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridina útiles para el tratamiento de enfermedades degenerativas de las articulaciones y enfermedades inflamatorias; El documento WO-2010/098495 se refiere a derivados de imidazolilpirazina como agentes terapéuticos para la EA; El documento WO-2008/099210 se refiere a derivados de piperazina para el tratamiento de la EA y las afecciones relacionadas; y el documento WO-2008/100412 proporciona compuestos útiles para tratar las enfermedades asociadas con la deposición del péptido  $\beta$ -amiloide en el cerebro.

Existe una gran necesidad de compuestos novedosos que modulan la actividad de la  $\gamma$ -secretasa abriendo por tanto nuevos cauces para el tratamiento de la EA. Es un objeto de la presente invención superar o mejorar al menos una de las desventajas asociadas con la técnica anterior, o proporcionar una alternativa útil. Los compuestos de la presente invención o parte de los compuestos de la presente invención pueden tener propiedades de estabilidad metabólica aumentadas, disponibilidad cerebral central aumentada, solubilidades aumentadas, o inhibición de CYP reducida con los compuestos descritos en la técnica anterior. De acuerdo con ello, es un objeto de la presente invención proporcionar dichos compuestos novedosos.

#### Sumario de la invención

Se ha descubierto que los compuestos de la presente invención son útiles como moduladores de la  $\gamma$  secretasa. Los compuestos de acuerdo con la invención y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de la EA.

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



y sus formas estereoisómeras, en las que  $R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con uno o más sustituyentes halo, y alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con uno o más sustituyentes halo;

$L^1$  es  $NR^6$ , O, carbonilo o un enlace covalente; en la que  $R^6$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ;

$R^3$  representa alquilo  $C_{1-4}$ ;

$R^{4a}$  y  $R^{4b}$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo  $C_{1-4}$ ;

X es N o CH;

$L^2$  es O,  $CH_2$  o un enlace covalente; con la condición de que cuando  $L^2$  es O, entonces X es CH;

$R^5$  es H o alquilo  $C_{1-4}$ ;

$Y^1$  es CH o N;

$Y^2$  es  $CR^7$  o  $N$ ; en la que  $R^7$  representa H o alquiloxi  $C_{1-4}$ ; y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y sus solvatos.

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

10 Se ha descubierto que los presentes compuestos modulan la actividad de la  $\gamma$ -secretasa *in vitro* e *in vivo*, y por tanto pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de la EA, lesión cerebral traumática (TBI), deterioro cognitivo leve, (MCI), senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewis, angiopatía amiloide cerebral, demencia por múltiples infartos, síndrome de Down, demencia asociada a enfermedad de Parkinson y demencia asociada con la proteína beta amiloide, preferentemente EA y otros trastornos asociados a la patología de la proteína beta-amiloide (por ejemplo, glaucoma).

15 A la vista de la farmacología anteriormente mencionada de los compuestos de Fórmula (I), se cree que pueden ser adecuados para su uso como medicamento.

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

20 La presente invención se refiere también al uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) general, sus formas estereoisómeras y las sales de adición de ácido o base y sus solvatos farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para la modulación de la actividad de la  $\gamma$ -secretasa del cáncer.

25 Se prefiere el uso de un compuesto de Fórmula (I) para la modulación de la actividad de la  $\gamma$ -secretasa que da como resultado una disminución en la cantidad relativa de péptidos A $\beta$ 42 producidos. Una ventaja de los compuestos o una parte de los compuestos de la presente invención se puede basar en su penetración mejorada en el SNC.

30 La presente invención se describirá ahora adicionalmente. En los párrafos siguientes se definen con más detalle diferentes aspectos de la invención. Cada aspecto definido de esta manera puede combinarse con cualquier otro aspecto o aspectos a no ser que se indique claramente otra cosa. En particular, se puede combinar cualquier característica indicada como preferida o ventajosa con cualquier otra característica o características indicadas como preferidas o ventajosas.

35 Descripción detallada

Cuando se describen los compuestos de la invención, los términos usados deben interpretarse de acuerdo con las siguientes definiciones, a no ser que el contexto dicte otra cosa.

40 Siempre que se use el término "sustituido" en la presente invención, se entiende, salvo que se indique otra cosa o resulte claro a partir del contexto, para indicar que uno o más hidrógenos, en particular de 1 a 4 átomos de hidrógeno, preferentemente de 1 a 3 átomos de hidrógeno, más preferentemente 1 átomo de hidrógeno, del átomo o radical indicado en la expresión que usa "sustituido" están sustituidos con una selección del grupo indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal, y que la sustitución de como resultado un compuesto químicamente estable, es decir, un compuesto que es suficiente sólido para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico.

El término "halo" como grupo o parte de un grupo es genérico para flúor, cloro, bromo, yodo a no ser que se indique otra cosa o resulte claro a partir del contexto.

50 El término "alquilo  $C_{1-4}$ " como grupo o parte de un grupo se refiere a un radical de hidrocarbilo de Fórmula  $C_nH_{2n+1}$  en la que n es un número que varía de 1 a 4. Los grupos alquilo  $_{1-4}$  comprenden de 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 3 átomos de carbono, de forma más preferente de 1 a 2 átomos de carbono. Los grupos alquilo  $C_{1-4}$  pueden ser lineales o ramificados y pueden sustituirse tal como se indica en el presente documento. Cuando se usa un subíndice en el presente documento tras un átomo de carbono, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que puede contener el grupo citado. Alquilo  $C_{1-4}$  incluye todos los grupos alquilo lineales o ramificados que tienen entre 1 y 4 átomos de carbono, y de esta manera incluye tal como por ejemplo metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, 2-metil-etilo, butilo y sus isómeros (por ejemplo. *n*-butilo, isobutilo y *terc*-butilo), y similares.

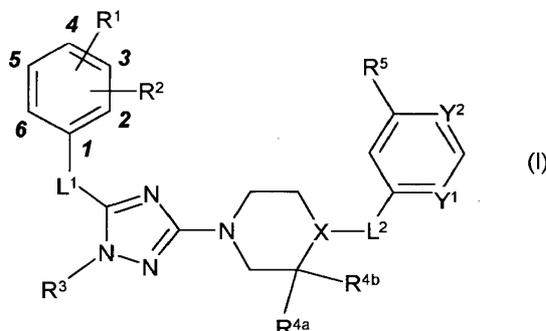
60 El término "alquiloxi  $C_{1-4}$ " como grupo o parte de un grupo se refiere a un radical que tiene la Fórmula  $OR^b$  en la que  $R^b$  es alquilo  $C_{1-4}$ . Los ejemplos no limitantes de alquiloxi  $C_{1-4}$  adecuados incluyen metiloxi (también metoxi), etiloxi (también etoxi), propiloxi, isopropiloxi, butiloxi, isobutiloxi, *sec*-butiloxi y *terc*-butiloxi.

65 Los nombres químicos de los compuestos de la presente invención se han generado de acuerdo con las reglas de nomenclatura acordadas por el Chemical Abstracts Service, utilizando el programa informático Advanced Chemical Development, Inc., para nomenclatura (ACD/Labs Release 12.00 Versión de producto 12.01; instalación 33104, 27 de mayo de 2009).

En el caso de las formas tautómeras, es evidente que la otra forma tautómera no representada gráficamente está incluida también en el alcance de la presente invención.

Se usó la siguiente numeración para indicar el punto de unión de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> al resto de la molécula:

5



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

10 Se apreciará que algunos de los compuestos de Fórmula (I) y sus sales y solvatos de adición farmacéuticamente aceptables pueden incluir uno o más centros de quiralidad y existir como formas estereoisómeras.

Tal como se usa en la descripción, siempre que se use el término "compuesto(s) de fórmula (I)", se entiende que incluye las sales de adición, sus solvatos y estereoisómeros.

15

Los términos "estereoisómeros", "formas estereoisómeras" o "formas estereoquímicamente isómeras" anteriormente en el presente documento o posteriormente en el presente documento se usan de manera indistinta.

20 El término "formas estereoisómeras" tal como se usa anteriormente en el presente documento define todas las posibles formas isómeras que los compuestos de Fórmula (I) pueden tomar. A no ser que se mencione o indique otra cosa, la designación química de los compuestos denota la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isómeras.

25 La invención incluye todos los estereoisómeros del compuesto de Fórmula (I) tanto como un estereoisómero puro o como una mezcla de dos o más estereoisómeros. La definición de "compuesto de fórmula (I)" incluye de forma inherente todos los estereoisómeros del compuesto de fórmula (I) tanto como un estereoisómero puro o como una mezcla de dos o más estereoisómeros. Los enantiómeros son estereoisómeros que no son imágenes especulares superponibles. Una mezcla 1:1 de una pareja de enantiómeros es un racemato o una mezcla racémica. Los diastereómeros (o diastereoisómeros) son estereoisómeros que no son enantiómeros, es decir, no están relacionados como imágenes especulares. Más en concreto, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S; los sustituyentes en los radicales (parcialmente) saturados cíclicos bivalentes pueden tener tanto la configuración cis como la trans. Si un compuesto incluye un doble enlace, los sustituyentes pueden estar en la configuración E o Z en dicho doble enlace. Las formas estereoisómeras de los compuestos de Fórmula (I) están abarcadas en el alcance de la presente invención. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros, racematos, isómeros E, isómeros Z, isómeros cis, isómeros trans y sus mezclas, siempre que sea químicamente posible.

35

Se especifica la configuración absoluta de acuerdo con el sistema Cahn-Ingold-Prelog. Se especifica la configuración de un átomo asimétrico tanto mediante R como mediante S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta no se conoce se puede designar mediante (+) o (-) dependiendo de la dirección en la que rota el plano de la luz polarizada.

40

45 Cuando se identifica un estereoisómero específico, esto significa que dicho estereoisómero está sustancialmente exento, es decir, asociado con menos de un 50 %, preferentemente menos de un 20 %, más preferentemente menos de un 10 %, incluso más preferentemente menos de un 5 %, en concreto, menos de un 2 % y de forma más preferente menos de un 1 %, de los diferentes isómeros. Por lo tanto, cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica por ejemplo como (R), esto significa que el compuesto está sustancialmente exento del isómero (S); cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica por ejemplo como E, esto significa que el compuesto está sustancialmente exento del isómero Z; cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica por ejemplo como cis, esto significa que el compuesto está sustancialmente exento del isómero trans.

50

Para el uso terapéutico, las sales de los compuestos de Fórmula (I) son aquellas en las que el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, pueden tener uso también sales de ácidos y bases que no sean farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente

aceptable. Todas las sales, tanto farmacéuticamente aceptables como no están incluidas en el ámbito de la presente invención.

Se entiende que las sales de adición de ácido y adición de base farmacéuticamente aceptables que se han mencionado anteriormente en el presente documento o posteriormente en el presente documento comprenden las formas salinas de adición de ácido y adición de base no tóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de Fórmula (I) son capaces de formar. Estas sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse convenientemente tratando la forma básica con dicho ácido adecuado. Los ácidos adecuados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos, tales como ácidos halohídricos, por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y los ácidos similares; o ácidos orgánicos, tales como, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, pamoico y los ácidos similares. Inversamente, dichas formas salinas pueden convertirse mediante tratamiento con una base adecuada en la forma de base libre.

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

El término solvato comprende las formas hidratadas y de adición de disolvente que los compuestos de Fórmula (I) pueden formar, así como sus sales. Los ejemplos de dichas formas son por ejemplo los hidratos, alcoholatos y similares.

Los compuestos de fórmula (I) que se preparan en los procesos descritos a continuación pueden sintetizarse en la forma de mezclas racémicas de enantiómeros que se pueden separar entre sí usando procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Una manera de separar las formas enantioméricas de los compuestos de Fórmula (I) implica la cromatografía líquida usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas isómeras estereoquímicamente puras pueden derivarse también de las correspondientes formas isómeras estereoquímicamente puras de los materiales de partida adecuados, con la condición de que la reacción se produzca estereoespecíficamente. Preferentemente si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto podría sintetizarse mediante métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

En el marco de esta solicitud, se pretende de forma inherente que un compuesto de la invención comprenda todas las combinaciones isotópicas de sus elementos químicos. En el marco de esta solicitud, un elemento químico, en particular cuando se menciona en relación con un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), comprende todos los isótopos y mezclas isotópicas de este elemento. Por ejemplo, cuando se menciona el hidrógeno, se entiende que se refiere a  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$  y sus mezclas.

Un compuesto de acuerdo con la invención comprende por tanto de forma inherente un compuesto con uno o más isótopos de uno o más elementos, y sus mezclas, que incluyen un compuesto radioactivo, denominado también compuesto radiomarcado, en el que se han sustituido uno o más átomos no radioactivos por uno de sus isótopos radioactivos. Por el término "compuesto radiomarcado" se entiende cualquier compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que contiene al menos un átomo radioactivo. Por ejemplo, se puede marcar un compuesto con isótopos de positrones o con emisión de radiaciones gamma. Para las técnicas de unión a radioligando, el átomo  $^3\text{H}$  o el átomo  $^{125}\text{I}$  es el átomo de elección que se va a sustituir. Para la obtención de imágenes, los isótopos radioactivos de emisión de positrones (PET) usados más comúnmente son  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{13}\text{N}$ , todos ellos obtenidos mediante un acelerador de partículas y tienen semividas de 20, 100, 2 y 10 minutos (min) respectivamente. Debido a que las semividas de estos isótopos radioactivos son demasiado cortas, solo es factible usarlos en instituciones que tienen un acelerador propio para su producción, lo que limita su uso. Los más usados de estos son  $^{18}\text{F}$ ,  $^{99\text{M}}\text{Tc}$ ,  $^{201}\text{Tl}$  y  $^{123}\text{I}$ . La manipulación de estos isótopos radioactivos, su producción, aislamiento e incorporación en una molécula son conocidos del experto en la materia.

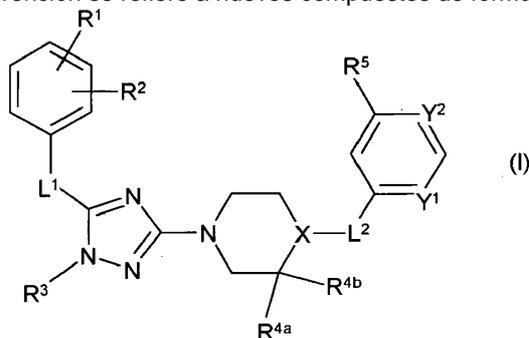
En particular, el átomo radioactivo se selecciona entre el grupo del hidrógeno, carbono, nitrógeno, azufre, oxígeno y halógeno. En particular, el isótopo radioactivo se selecciona entre el grupo de  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{122}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$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

Como se usa en la memoria y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "uno" y "el" o "la" incluyen las referencias en plural salvo que el contexto dicte claramente lo contrario. Por ejemplo, "un compuesto" significa 1 compuesto o más de 1 compuesto.

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

Se muestran ahora las características preferidas de los compuestos de la presente invención.

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



10 y sus formas estereoisómeras, en las que  
 $R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo  $C_{1-4}$ , alquiloxi  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con uno o más sustituyentes halo, y alquiloxi  $C_{1-4}$  sustituido con uno o más sustituyentes halo;

15  $L^1$  es  $NR^6$ , O, carbonilo o un enlace covalente; en la que  $R^6$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ;

$R^3$  representa alquilo  $C_{1-4}$ ;

$R^{4a}$  y  $R^{4b}$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo  $C_{1-4}$ ;

X es N o C H;

$L^2$  es O,  $CH_2$  o un enlace covalente; con la condición de que cuando  $L^2$  es O, entonces X es CH;

20  $R^5$  es H o alquilo  $C_{1-4}$ ;

$Y^1$  es CH o N;

$Y^2$  es  $CR^7$  o N; en la que  $R^7$  representa H o alquiloxi  $C_{1-4}$ ;

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y sus solvatos.

25 En una realización, La presente invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (I), y sus formas estereoisómeras, en las que

$R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo  $C_{1-4}$ , alquiloxi  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con uno o más sustituyentes halo, y alquiloxi  $C_{1-4}$  sustituido con uno o más sustituyentes halo;

30  $L^1$  es  $NR^6$ , O, carbonilo o un enlace covalente; en la que  $R^6$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ;

$R^3$  representa alquilo  $C_{1-4}$ ;

$R^{4a}$  y  $R^{4b}$  son idénticos y ambos representan alquilo  $C_{1-4}$ ;

X es N o CH;

$L^2$  es O,  $CH_2$  o un enlace covalente; con la condición de que cuando  $L^2$  es O, entonces X es CH;

35  $R^5$  es H o alquilo  $C_{1-4}$ ;

$Y^1$  es CH o N;

$Y^2$  es  $CR^7$  o N; en la que  $R^7$  representa H o alquiloxi  $C_{1-4}$ ;

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y sus solvatos.

40 En una realización, La presente invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (I), y sus formas estereoisómeras, en las que

$R^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en halo, alquilo  $C_{1-4}$ , alquiloxi  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con uno o más sustituyentes halo, y alquiloxi  $C_{1-4}$  sustituido con uno o más sustituyentes halo;

$R^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo  $C_{1-4}$ , alquiloxi  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con uno o más sustituyentes halo, y alquiloxi  $C_{1-4}$  sustituido con uno o más sustituyentes halo;

45  $L^1$  es  $NR^6$ , O, carbonilo o un enlace covalente; en la que  $R^6$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ;

$R^3$  representa alquilo  $C_{1-4}$ ;

$R^{4a}$  y  $R^{4b}$  son idénticos y ambos representan hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ;

X es N o CH;

$L^2$  es O,  $CH_2$  o un enlace covalente; con la condición de que cuando  $L^2$  es O, entonces X es CH;

50  $R^5$  es H o alquilo  $C_{1-4}$ ;

$Y^1$  es CH o N;

$Y^2$  es  $CR^7$  o N; en la que  $R^7$  representa H o alquiloxi  $C_{1-4}$ ;

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y sus solvatos.

55

En una realización, La presente invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (I), y sus formas estereoisómeras, en las que

$R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo  $C_{1-4}$ , alquiloxi  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con uno o más sustituyentes halo, y alquiloxi  $C_{1-4}$  sustituido con uno o más sustituyentes halo;

5  $L^1$  es  $NR^6$ , O, carbonilo o un enlace covalente; en la que  $R^6$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ;

$R^3$  representa alquilo  $C_{1-4}$ ;

$R^{4a}$  y  $R^{4b}$  son idénticos y ambos representan hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ;

X es N o CH;

$L^2$  es O,  $CH_2$  o un enlace covalente; con la condición de que cuando  $L^2$  es O, entonces X es CH;

10  $R^5$  es H o alquilo  $C_{1-4}$ ;

$Y^1$  es CH o N;

$Y^2$  es  $CR^7$  o N; en la que  $R^7$  representa H o alquiloxi  $C_{1-4}$ ;

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y sus solvatos.

15 En una realización, La presente invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (I), y sus formas estereoisómeras, en las que

$R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con uno o más sustituyentes halo, y alquiloxi  $C_{1-4}$  sustituido con uno o más sustituyentes halo;

$L^1$  es NH o un enlace covalente;

20  $R^3$  representa alquilo  $C_{1-4}$ ;

$R^{4a}$  y  $R^{4b}$  son idénticos y ambos representan hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ;

X es N o CH;

$L^2$  es O,  $CH_2$  o un enlace covalente; con la condición de que cuando  $L^2$  es O, entonces X es CH;

$R^5$  es H o alquilo  $C_{1-4}$ ;

25  $Y^1$  es CH o N;

$Y^2$  es  $CR^7$  o N; en la que  $R^7$  representa alquiloxi  $C_{1-4}$ ;

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y sus solvatos.

30 En una realización, La presente invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (I), y sus formas estereoisómeras, en las que

$R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, metilo, metilo sustituido con uno o más sustituyentes halo, y metoxi sustituido con uno o más sustituyentes halo;

$L^1$  es NH o un enlace covalente;

35  $R^3$  representa metilo;

$R^{4a}$  y  $R^{4b}$  son idénticos y ambos representan hidrógeno o metilo;

X es N o CH;

$L^2$  es O,  $CH_2$  o un enlace covalente; con la condición de que cuando  $L^2$  es O, entonces X es CH;

$R^5$  es hidrógeno o metilo;

$Y^1$  es CH o N;

40  $Y^2$  es  $CR^7$  o N; en la que  $R^7$  representa metoxi;

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y sus solvatos.

En una realización, La presente invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (I), y sus formas estereoisómeras, en las que

45  $R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, metilo, trifluorometilo, y trifluorometoxi;

$L^1$  es NH o un enlace covalente;

$R^3$  representa metilo;

$R^{4a}$  y  $R^{4b}$  son idénticos y ambos representan hidrógeno o metilo;

50 X es N o CH;

$L^2$  es O,  $CH_2$  o un enlace covalente; con la condición de que cuando  $L^2$  es O, entonces X es CH;

$R^5$  es hidrógeno o metilo;

$Y^1$  es CH o N;

$Y^2$  es  $CR^7$  o N; en la que  $R^7$  representa metoxi;

55 y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y sus solvatos.

En una realización, La presente invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (I), y sus formas estereoisómeras, en las que

60  $R^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en flúor, metilo, trifluorometilo y trifluorometiloxi;

$R^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, metilo, y trifluorometilo;

$L^1$  es NH o un enlace covalente;

$R^3$  representa metilo;

$R^{4a}$  y  $R^{4b}$  son idénticos y ambos representan hidrógeno o metilo;

X es N o CH;

65  $L^2$  es O,  $CH_2$  o un enlace covalente; con la condición de que cuando  $L^2$  es O, entonces X es CH;

$R^5$  es hidrógeno o metilo;

$Y^1$  es CH o N;

$Y^2$  es  $CR^7$  o N; en la que  $R^7$  representa metoxi;

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y sus solvatos.

5 Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y sus formas estereoisómeras, o cualquiera de sus subgrupos que se han mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en la que  $R^1$  está en la posición 2, y  $R^2$  está en la posición 5.

10 Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y sus formas estereoisómeras, o cualquiera de sus subgrupos que se han mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en la que  $R^1$  representa flúor y está en la posición 2, y  $R^2$  representa trifluorometilo y está en la posición 5.

15 Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y sus formas estereoisómeras, o cualquiera de sus subgrupos que se han mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en la que  $R^1$  está en la posición 2, y  $R^2$  está en la posición 4.

Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y sus formas estereoisómeras, o cualquiera de sus subgrupos que se han mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en la que  $R^1$  representa metilo y está en la posición 2, y  $R^2$  representa hidrógeno o flúor y está en la posición 4.

20 Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y sus formas estereoisómeras, o cualquiera de sus subgrupos que se han mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en la que  $R^1$  está en la posición 2 y se selecciona entre el grupo que consiste en halo, alquilo  $C_{1-4}$ , alquiloxi  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con uno o más sustituyentes halo, y alquiloxi  $C_{1-4}$  sustituido con uno o más sustituyentes halo; y en la que  $R^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo  $C_{1-4}$ , alquiloxi  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con uno o más sustituyentes halo, y alquiloxi  $C_{1-4}$  sustituido con uno o más sustituyentes halo.

30 Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y sus formas estereoisómeras, o cualquiera de sus subgrupos que se han mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en la que  $R^1$  está en la posición 2 y en la que  $R^2$  está en cualquiera de las otras posiciones; y en la que  $R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo  $C_{1-4}$ , alquiloxi  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con uno o más sustituyentes halo, y alquiloxi  $C_{1-4}$  sustituido con uno o más sustituyentes halo.

35 Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y sus formas estereoisómeras, o cualquiera de sus subgrupos que se han mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en la que  $R^1$  está en la posición 2 y se selecciona entre el grupo que consiste en flúor, metilo o trifluorometilo.

40 Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y sus formas estereoisómeras, o cualquiera de sus subgrupos que se han mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en la que al menos uno de  $R^1$  y  $R^2$  es diferente de hidrógeno.

Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y sus formas estereoisómeras, o cualquiera de sus subgrupos que se han mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en la que  $R^1$  está en la posición 2.

45 Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y sus formas estereoisómeras, o cualquiera de sus subgrupos que se han mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en la que donde se aplican una o más de las siguientes restricciones:

- (a)  $R^1$  representa metilo y está en la posición 2, y  $R^2$  representa hidrógeno o flúor y está en la posición 4;
- (b)  $L^1$  es NH;
- (c)  $R^3$  representa metilo;
- (d)  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  son idénticos y ambos representan metilo;
- (e) X es N, y  $L^2$  es  $CH_2$  o un enlace covalente; en particular X es N y  $L^2$  es un enlace covalente;
- (f)  $R^5$  es hidrógeno;
- (g)  $Y^1$  es CH;
- (h)  $Y^2$  es  $CR^7$ ; en la que  $R^7$  representa metoxi.

60 Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y sus formas estereoisómeras, o cualquiera de sus subgrupos que se han mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en la que  $L^1$  es  $NR^6$  o un enlace covalente; en particular  $NR^6$ ; más en concreto, NH.

Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y sus formas estereoisómeras, o cualquiera de sus subgrupos que se han mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en la que  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  son idénticos y ambos representan metilo.

Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y sus formas estereoisómeras, o cualquiera de sus subgrupos que se han mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en la que X es N, y L<sup>2</sup> es CH<sub>2</sub> o un enlace covalente; en particular X es N y L<sup>2</sup> es un enlace covalente.

- 5 Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y sus formas estereoisómeras, o cualquiera de sus subgrupos que se han mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en la que X es CH.

10 Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y sus formas estereoisómeras, o cualquiera de sus subgrupos que se han mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en la que L<sup>2</sup> es un enlace covalente.

15 Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y sus formas estereoisómeras, o cualquiera de sus subgrupos que se han mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en la que L<sup>2</sup> es un O o CH<sub>2</sub>; con la condición de que cuando L<sup>2</sup> es O, entonces X es CH; en particular L<sup>2</sup> es CH<sub>2</sub>.

20 Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y sus formas estereoisómeras, o cualquiera de sus subgrupos que se han mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en la que Y<sup>1</sup> es CH; e Y<sup>2</sup> es CR<sup>7</sup>; en la que R<sup>7</sup> representa metoxi.

Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y sus formas estereoisómeras, o cualquiera de sus subgrupos que se han mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en la que al menos uno de Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> representa N.

25 Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (I) y sus formas estereoisómeras, o cualquiera de sus subgrupos que se han mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en la que R<sup>7</sup> representa metoxi.

En una realización del compuesto de Fórmula (I) se selecciona entre el grupo que consiste en:

30 1-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il]-4-(4-metoxifenil)-piperazina,  
 N-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1-metil-3-[4-[(2-metil-4-piridinil)oxi]-1-piperidinil]-1H-1,2,4-triazol-5-amina,  
 N-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[4-(4-metoxifenil)-3,3-dimetil-1-piperazinil]-1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-amina,  
 N-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1-metil-3-[4-(4-piridinilmetil)-1-piperazinil]-1H-1,2,4-triazol-5-amina,  
 35 N-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1-metil-3-[4-[(2-metil-4-piridinil)metil]-1-piperidinil]-1H-1,2,4-triazol-5-amina .HCl  
 .H<sub>2</sub>O,  
 N-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1-metil-3-[4-(4-piridinil)-1-piperazinil]-1H-1,2,4-triazol-5-amina,  
 N-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[4-(4-metoxifenil)-1-piperazinil]-1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-amina,  
 N-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1-metil-3-[4-[(6-metil-4-pirimidinil)oxi]-1-piperidinil]-1H-1,2,4-triazol-5-amina,  
 40 N-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1-metil-3-[4-(4-piridiniloxi)-1-piperidinil]-1H-1,2,4-triazol-5-amina,  
 N-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-3,3-dimetil-1-piperazinil]-1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-amina,  
 N-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-3,3-dimetil-1-piperazinil]-1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-amina 1,2 HCl 1,5  
 H<sub>2</sub>O,  
 N-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[4-(4-metoxifenil)-3,3-dimetil-1-piperazinil]-1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-amina,  
 45 N-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[4-(4-metoxifenil)-3,3-dimetil-1-piperazinil]-1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-amina. 0,8  
 HCl,  
 3-[4-(4-metoxifenil)-3,3-dimetil-1-piperazinil]-1-metil-N-(2-metilfenil)-1H-1,2,4-triazol-5-amina,  
 3-[4-(4-metoxifenil)-3,3-dimetil-1-piperazinil]-1-metil-N-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1H-1,2,4-triazol-5-amina,  
 3-[4-(4-metoxifenil)-3,3-dimetil-1-piperazinil]-1-metil-N-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1H-1,2,4-triazol-5-amina .HCl,  
 50 N-[3-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-3-[4-(4-metoxifenil)-3,3-dimetil-1-piperazinil]-1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-amina,  
 3-[4-(4-metoxifenil)-3,3-dimetil-1-piperazinil]-1-metil-N-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-1,2,4-triazol-5-amina, y  
 3-[4-(5-metoxi-2-piridinil)-1-piperazinil]-1-metil-N-(2-metilfenil)-1H-1,2,4-triazol-5-amina,  
 sus formas estereoisómeras,  
 y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y sus solvatos.

55 En una realización del compuesto de Fórmula (I) se selecciona entre el grupo que consiste en:

3-[4-(4-metoxifenil)-3,3-dimetil-1-piperazinil]-1-metil-N-(2-metilfenil)-1H-1,2,4-triazol-5-amina,  
 N-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-3,3-dimetil-1-piperazinil]-1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-amina, y  
 60 N-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-3,3-dimetil-1-piperazinil]-1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-amina .1,2 HCl .1,5  
 H<sub>2</sub>O,  
 sus formas estereoisómeras,  
 y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y sus solvatos.

65 En una realización, el compuesto de Fórmula (I) es 3-[4-(4-metoxifenil)-3,3-dimetil-1-piperazinil]-1-metil-N-(2-metilfenil)-1H-1,2,4-triazol-5-amina o N-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-3,3-dimetil-1-piperazinil]-1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-amina .1,2 HCl .1,5 H<sub>2</sub>O.

Se considera que todas las posibles combinaciones de las realizaciones interesantes anteriormente indicadas están abarcadas en el alcance de la presente invención.

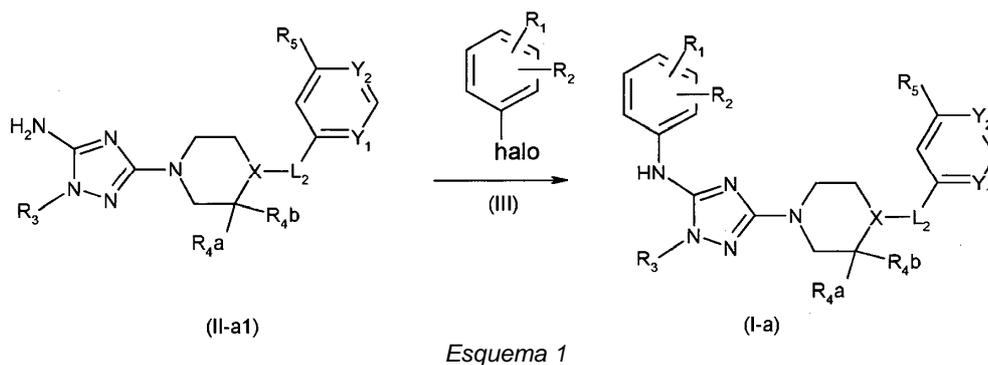
## 5 Preparación de los compuestos

La presente invención abarca también los procesos para la preparación de compuestos de Fórmula (I) y los subgrupos de los mismos. En las reacciones descritas, puede ser necesario proteger grupos funcionales activos, por ejemplo grupos hidroxilo, amino, o carboxi, cuando estos se deseen en el producto final, para evitar su participación indeseada en las reacciones. Se pueden utilizar grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica habitual, por ejemplo, véase T. W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1999.

Los compuestos de Fórmula (I) y sus subgrupos se pueden preparar mediante una sucesión de etapas como se describe a continuación. Se preparan generalmente a partir de materiales de partida que bien están comercialmente disponibles o bien pueden prepararse mediante medios normalizados evidentes para los expertos en la materia. Se pueden preparar también los compuestos de la presente invención utilizando procesos sintéticos normalizados comúnmente utilizados por los expertos en la materia de la química orgánica.

20 Se muestra a continuación la preparación general de algunos ejemplos típicos:

### Procedimiento experimental 1



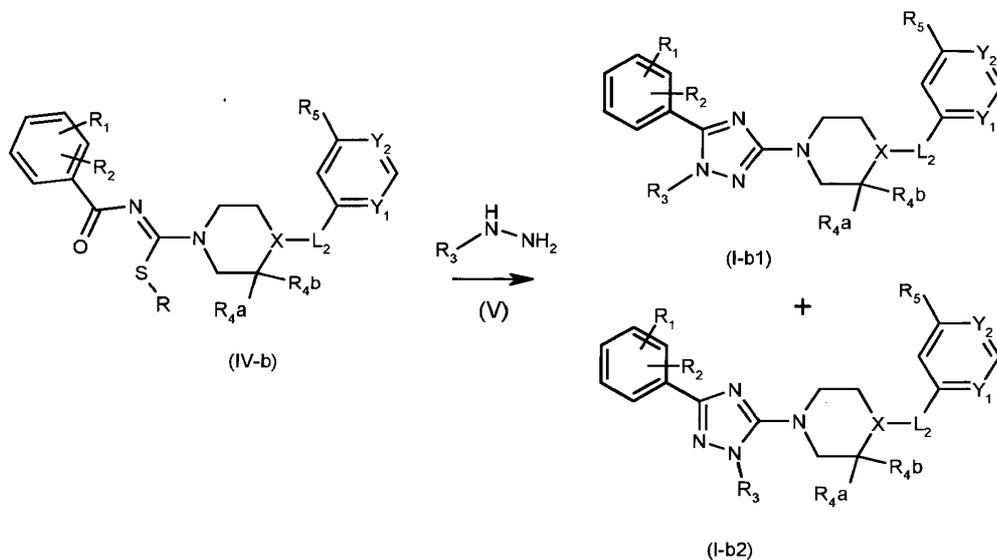
Un compuesto de fórmula (I) en la que  $L_1$  es  $NR^6$  y  $R^6$  es hidrógeno, nombrado por tanto (I-a) se puede preparar mediante una reacción de acoplamiento entre un intermedio de fórmula (II-a1) y un haluro de arilo adecuado de Fórmula (III). En el Esquema 1, halo se define como Cl, Br o I y todas las variables se definen como anteriormente en el presente documento. Esta reacción se puede realizar en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo,  $Cs_2CO_3$  o *tert*-butóxido de sodio. La reacción se puede realizar en un disolvente de reacción inerte tal como, por ejemplo, tolueno, *N,N*-dimetilformamida (DMF), 1,2-dimetoxietano (DME), *tert*-butanol o dioxano. La reacción se realiza normalmente en presencia de un sistema catalizador que comprende un catalizador adecuado tal como tris(dibencilidenoacetona)dipaladio ( $Pd_2(dba)_3$ ), acetato de paladio (II) ( $Pd(OAc)_2$ ) y un ligando tal como (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis[difenilfosfina] (Xantphos), [1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[difenilfosfina] (BINAP), bis(2-difenilfosfinofenil)éter (DPEphos), o díciclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-il]-fosfina (X-phos). Preferentemente esta reacción se realiza en atmósfera inerte, tal como una atmósfera de nitrógeno o argón. La velocidad de la reacción y el rendimiento se pueden aumentar mediante calentamiento asistido por microondas.

Las trazas de paladio presentes tras la elaboración de la reacción pueden eliminarse opcionalmente mediante tratamiento de una solución del compuesto de fórmula (I) en un disolvente adecuado o en una mezcla de disolventes, tales como, por ejemplo DCM y MeOH, con *N*-acetil-L-cisteína o sílice funcionalizada con tiol.

Como alternativa, se puede preparar también un compuesto de fórmula (I-a) mediante una reacción catalizada por cobre de un intermedio de fórmula (II-a1) con un haluro de arilo adecuado de Fórmula (III) donde todas las variables se definen como las mencionadas anteriormente en el presente documento. La reacción se puede realizar en una atmósfera protectora tal como, por ejemplo, una atmósfera de  $N_2$ . La agitación, temperaturas elevadas (por ejemplo, entre 70-200 °C) y/o la presión pueden potenciar la velocidad de la reacción. La reacción se realiza generalmente en un disolvente orgánico tal como, por ejemplo, dimetilsulfóxido (DMSO) o dimetilformamida (DMF). Opcionalmente, la reacción se realiza en presencia de una base tal como, por ejemplo  $K_2CO_3$ ,  $Cs_2CO_3$ , o trietilamina ( $Et_3N$ ), y/o un ligando tal como *N,N*-dimetiletilendiamina o 1,10-fenantrolina. Se puede usar un catalizador de cobre tal como sales de cobre, por ejemplo, óxido de cobre(I), yoduro de cobre(I), o bromuro de cobre(I), en cantidades catalíticas o estequiométricas.

55

## Procedimiento experimental 2



Esquema 2

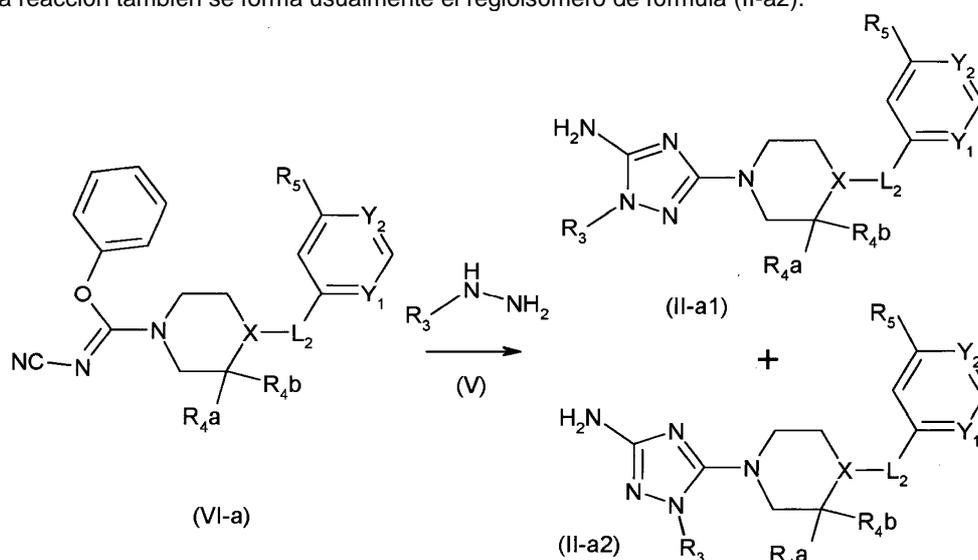
5 Se puede preparar un compuesto de fórmula (I) en la que  $L_1$  es un enlace covalente, denominado por tanto cual (I-b1) mediante una reacción de condensación entre un intermedio de fórmula (IV-b) en la que R representa un sustituyente de alquilo con un derivado de hidrazina adecuado de Fórmula (V) de acuerdo con el Esquema 2. La reacción se puede realizar en un disolvente de reacción inerte tal como, por ejemplo, tolueno, *N,N*-dimetilformamida (DMF), 1,2-dimetoxietano (DME), *tert*-butanol o dioxano. La agitación y temperaturas elevadas (por ejemplo, entre 10 70-120 °C) pueden potenciar la velocidad de la reacción. R podría seleccionarse entre el grupo que consiste de, por ejemplo, metilo y etilo.

15 Durante esta reacción también se suele formar el regioisómero de fórmula (I-b2).

## Procedimiento experimental 3

20 Se puede preparar un intermedio de fórmula (II-a1) mediante una reacción de condensación entre un intermedio de fórmula (IV-a) y un derivado de hidrazina adecuado de Fórmula (V) de acuerdo con el Esquema 3. La reacción se puede realizar en un disolvente de reacción inerte tal como, por ejemplo, tolueno, *N,N*-dimetilformamida (DMF), 1,2-dimetoxietano (DME), *tert*-butanol, *iso*-propanol o dioxano. La agitación y temperaturas elevadas (por ejemplo, entre 70-120 °C) pueden potenciar la velocidad de la reacción.

25 Durante esta reacción también se forma usualmente el regioisómero de fórmula (II-a2).

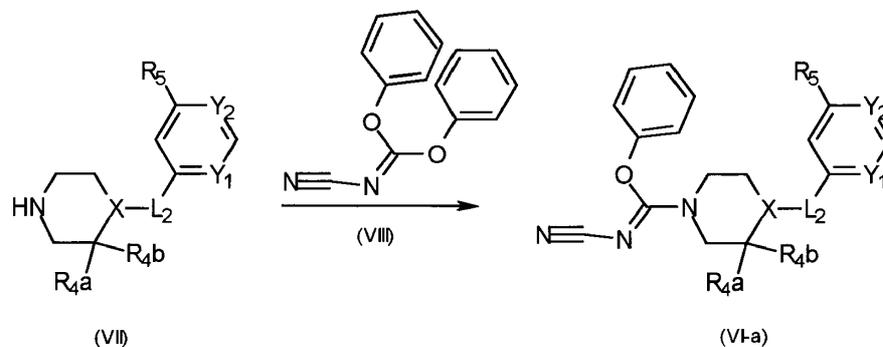


Esquema 3

25

Procedimiento experimental 4

- 5 Se puede preparar un intermedio de fórmula (VI-a) mediante una reacción de sustitución nucleófila entre un intermedio de fórmula (VII) y un derivado de imidato adecuado de Fórmula (VIII) tal como, por ejemplo, cianocarbonimidato de difenilo de acuerdo con el Esquema 4. La reacción se puede realizar en un disolvente de reacción inerte tal como, por ejemplo, acetonitrilo, *iso*-propanol o diclorometano. Opcionalmente, la reacción se realiza en presencia de una base tal como, por ejemplo K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) o Et<sub>3</sub>N.

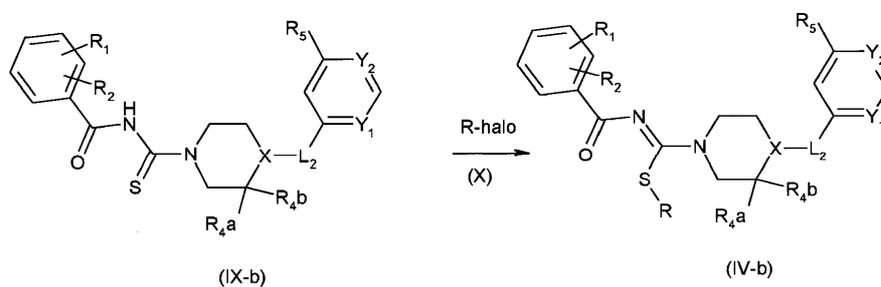


10

Esquema 4

Procedimiento experimental 5

- 15 Se puede preparar un intermedio de fórmula (IV-b) en la que R representa un sustituyente de alquilo mediante una reacción de alquilación entre un intermedio de fórmula (IX-b) y un haluro de alquilo adecuado de Fórmula (X) de acuerdo con el Esquema 5. Esta reacción se puede realizar en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o hidruro de sodio. La reacción se puede realizar en un disolvente de reacción inerte tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida (DMF), acetonitrilo, etanol o acetona. En el Esquema 5, halo se define como Cl, Br o I.

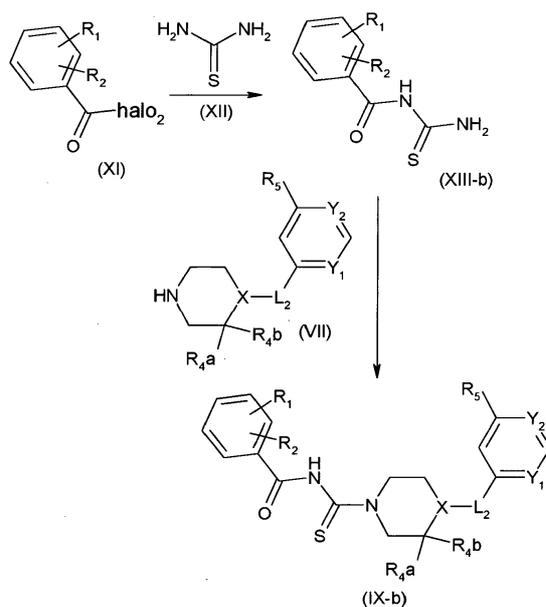


20

Esquema 5

Procedimiento experimental 6

- 25 Se puede preparar un intermedio de fórmula (IX-b) tal como se muestra a continuación en el Esquema 6:

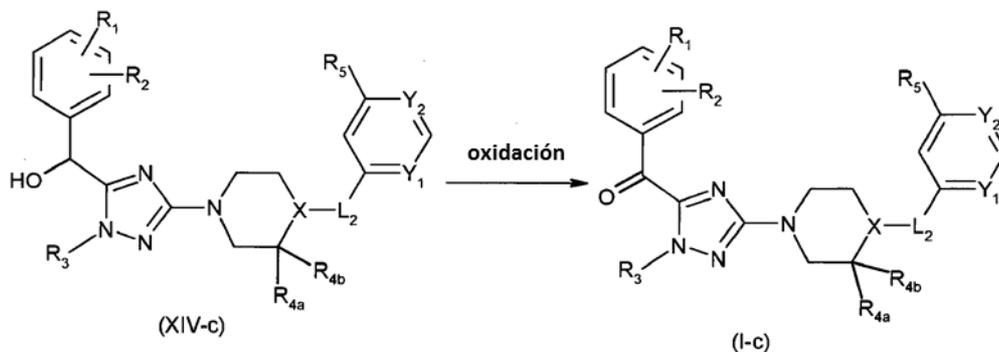


Esquema 6

5 La condensación de un compuesto de fórmula (XI) con tiourea o 1,1'-tiocarbonildiimidazol en un disolvente de reacción inerte, tal como, por ejemplo acetona, da como resultado un intermedio de fórmula (XIII-b). Posteriormente, un intermedio de fórmula (XIII-b) se sustituye por un intermedio de fórmula (VII). Esta etapa de reacción se puede realizar en un disolvente de reacción inerte tal como, por ejemplo, acetona, para dar un intermedio de fórmula (IX-b). En el Esquema 6, halo<sub>2</sub> se define como Cl o Br y el resto de sustituyentes se definen tal como se ha mencionado anteriormente.

10

Procedimiento experimental 7

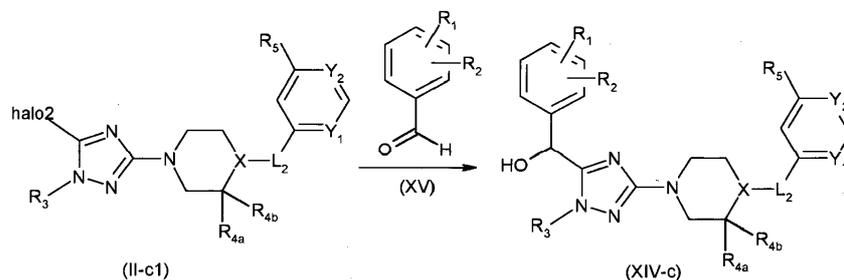


Esquema 7

15

20 Se puede preparar un compuesto de fórmula (I) en la que L<sub>1</sub> es un CO, denominado por tanto (I-c) mediante una reacción de oxidación de un intermedio de fórmula (XIV-c). Esta reacción se puede realizar en presencia de un reactivo de oxidación tal como, por ejemplo, clorocromato de piridinio o reactivo de Dess-Martin. La reacción se puede realizar en un disolvente de reacción inerte tal como, por ejemplo, diclorometano, acetonitrilo o tetrahidrofurano. En el Esquema 7, todos los sustituyentes se definen como se ha mencionado anteriormente en el presente documento.

Procedimiento experimental 8



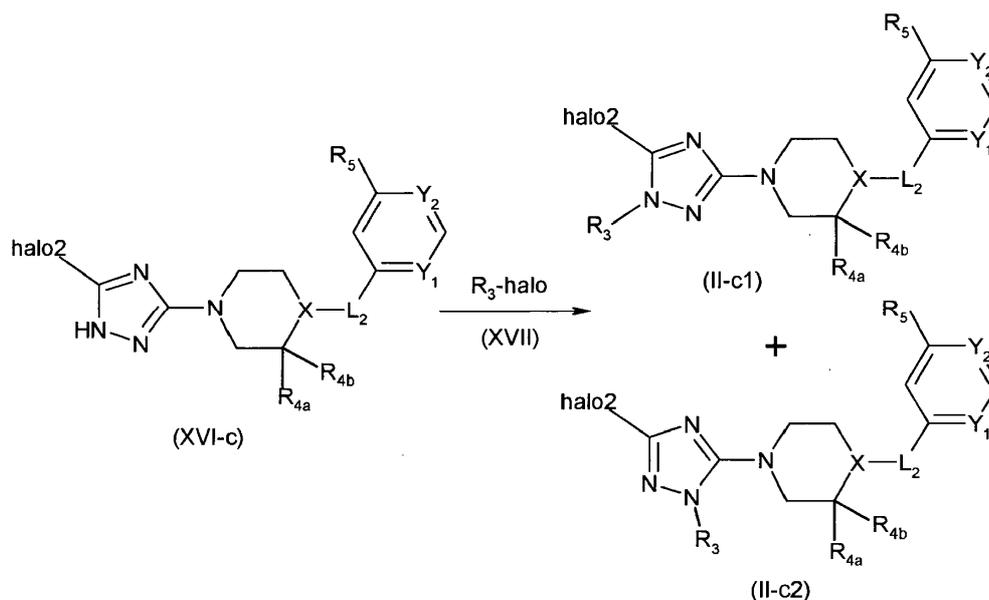
Esquema 8

5

Se puede preparar un intermedio de fórmula (XIV-c) mediante una reacción de metalación entre un intermedio de fórmula (II-c1) y un aldehído adecuado de Fórmula (XV) de acuerdo con el Esquema 8. Dicha metalación puede realizarse convenientemente mediante el tratamiento de los compuestos intermedios de Fórmula (II-c1) con una base adecuada, tal como *n*-butilitio, y un electrófilo adecuado tal como un aldehído de Fórmula (XV), en un disolvente de reacción adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano, de -80 °C a 0 °C, durante un periodo de tiempo para asegurar la finalización de la reacción. En el Esquema 8, halo2 se define como Br o I y el resto de sustituyentes se definen tal como se ha mencionado anteriormente.

10

15 Procedimiento experimental 9



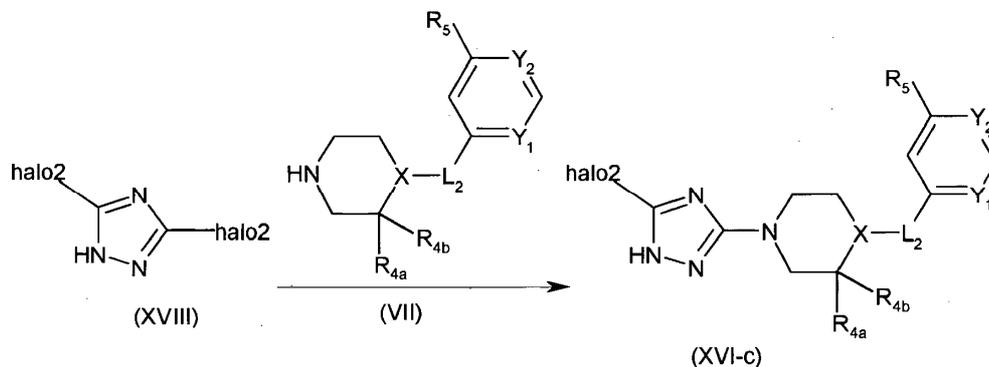
Esquema 9

20

Se puede preparar un intermedio de fórmula (II-c1) mediante una reacción de alquilación entre un intermedio de fórmula (XVI-c) y un haluro de alquilo adecuado de Fórmula (XVII) de acuerdo con el Esquema 9. Esta reacción se puede realizar en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o hidruro de sodio. La reacción se puede realizar en un disolvente de reacción inerte tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida (DMF) o tetrahidrofurano. En el Esquema 9, halo se define como Cl, Br o I.

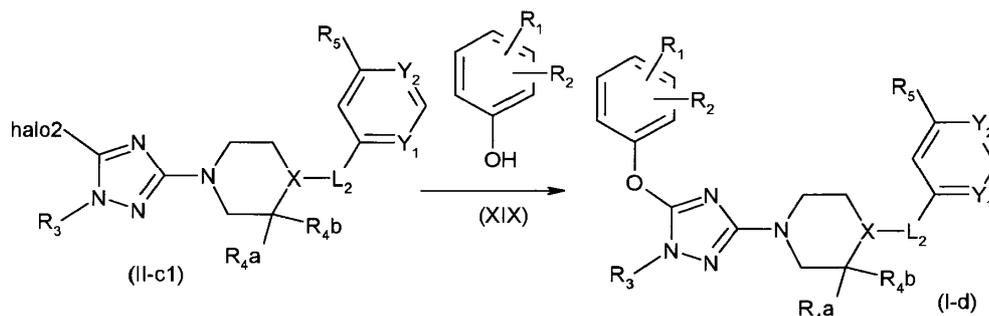
25

Durante esta reacción también se suele formar el regioisómero de fórmula (II-c2).

Procedimiento experimental 10

Esquema 10

5 Se puede preparar un intermedio de fórmula (XVI-c) mediante una reacción de sustitución nucleófila de un intermedio de fórmula (XVIII) con un intermedio de fórmula (VII). Esta reacción se puede realizar en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo,  $K_2CO_3$  o DIPEA. La reacción se puede realizar en un disolvente de reacción inerte tal como, por ejemplo, *n*-butanol o acetonitrilo. En el Esquema 10, halo2 se define como Cl o Br y todos los demás sustituyentes se definen como se ha mencionado anteriormente en el presente documento.

Procedimiento experimental 11

Esquema 11

15 Un compuesto de fórmula (I) en la que  $L_1$  es un O, nombrado por tanto (I-d) se puede preparar mediante una sustitución nucleófila de un intermedio de fórmula (II-c1) por un intermedio de fórmula (XIX). Esta reacción se puede realizar en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo,  $K_2CO_3$  o DIPEA. La reacción se puede realizar en un disolvente de reacción inerte tal como, por ejemplo, diclorometano o acetonitrilo. En el Esquema 11, halo2 se define como Cl o Br y todos los demás sustituyentes se definen como se ha mencionado anteriormente en el presente documento.

20 Los compuestos de Fórmula (III), (V), (VII), (VIII), (X), (XI), (XII), (XV), (XVII), (XVIII) y (XIX) se pueden obtener comercialmente o los expertos en la materia pueden prepararlos fácilmente.

25 Para obtener las formas salinas de HCl de los compuestos, se pueden usar diversos procedimientos conocidos por los expertos en la materia. En un procedimiento típico, por ejemplo, la base libre puede disolverse en DIPE o  $Et_2O$  y posteriormente, se puede añadir gota a gota una solución de HCl 6 N en 2-propanol o una solución de HCl 1 N en  $Et_2O$ . La mezcla se agitó normalmente durante 10 minutos tras lo cual el producto se puede eliminar mediante filtración. La sal de HCl se seca normalmente al vacío.

30 En los casos donde sea necesario o se desee, se pueden realizar una o más de las siguientes etapas adicionales en cualquier orden:

35 Los compuestos de Fórmula (I), cualquiera de sus subgrupos, sales de adición, solvatos, y sus formas isómeras estereoquímicas se pueden convertir en compuestos adicionales de acuerdo con la invención usando los procedimientos conocidos en la materia.

40 Los expertos en la técnica apreciarán que, en los procesos descritos anteriormente, los grupos funcionales de los compuestos intermedios pueden necesitar bloquearse mediante grupos protectores. En el caso de que se bloqueen los grupos funcionales de los compuestos intermedios con grupos protectores, se pueden desproteger tras una etapa de reacción.

## Farmacología

5 Se ha descubierto que los compuestos de la presente invención modulan la actividad de la  $\gamma$ -secretasa. Los compuestos de acuerdo con la invención y sus composiciones farmacéuticamente aceptables pueden ser por tanto útiles en el tratamiento o la prevención de la EA, TBI, demencia pugilística, MCI, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewis, angiopatía amiloide cerebral, demencia por múltiples infartos, síndrome de Down, demencia asociada a enfermedad de Parkinson y demencia asociada con la proteína beta amiloide, preferentemente EA.

10 Los compuestos de acuerdo con la presente invención y sus composiciones farmacéuticamente aceptables pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o dolencia seleccionada a partir del grupo que consiste en la EA, TBI, MCI, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewis, angiopatía amiloide cerebral, demencia por múltiples infartos, demencia pugilística, síndrome de Down, demencia asociada a enfermedad de Parkinson y demencia asociada con la proteína beta amiloide.

15 Tal como se usa en el presente documento, el término "modulación de la actividad de la  $\gamma$ -secretasa" se refiere a un efecto sobre el procesamiento de APP mediante el complejo de la  $\gamma$ -secretasa. Preferentemente se refiere a un efecto en el que la velocidad global de procesamiento de APP sigue siendo esencialmente como sin la aplicación de dichos compuestos, pero en el que se cambian las cantidades relativas de los productos procesados, más preferentemente de tal manera que se reduce la cantidad de péptido A $\beta$ 42 producido. Por ejemplo, se puede producir una especie Abeta diferente (por ejemplo, Abeta-38, u otra especie de péptido Abeta diferente con una secuencia de aminoácidos más corta en lugar de Abeta-42) o las cantidades relativas de los productos son diferentes (por ejemplo, se cambia la relación entre Abeta-40 y Abeta-42, preferentemente se aumenta).

25 Se ha mostrado previamente que el complejo  $\gamma$ -secretasa está también implicado en el procesamiento de la proteína Notch. Notch es una proteína de señalización que juega un papel crucial en los procesos de desarrollo (revisado por ejemplo en Schweisguth F (2004) Curr. Biol. 14, R129). Con respecto al uso de los moduladores de  $\gamma$ -secretasa en el tratamiento, parece particularmente ventajoso no interferir con la actividad de procesamiento de Notch de la actividad de la  $\gamma$ -secretasa a fin de evitar presuntos efectos secundarios indeseables. Aunque los inhibidores de la  $\gamma$ -secretasa muestran efectos secundarios debidos a la inhibición simultánea del procesamiento de Notch, los moduladores de la  $\gamma$ -secretasa pueden tener la ventaja de disminuir selectivamente la producción de formas muy agregables y neurotóxicas de A $\beta$ , es decir, A $\beta$ 42, sin disminuir la producción de formas más pequeñas menos agregables de A $\beta$ , es decir A $\beta$ 38 y sin inhibición simultánea del procesamiento de Notch. Por lo tanto, se prefieren compuestos que no muestran un efecto sobre la actividad del procesamiento de Notch del complejo de la  $\gamma$ -secretasa.

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

40 La invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), sus formas estereoisómeras y las sales de adición de ácido o base y sus solvatos farmacéuticamente aceptables, para su uso como medicamento.

45 La invención se refiere también a un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), sus formas estereoisómeras y las sales de adición de ácido o base y sus solvatos farmacéuticamente aceptables, para uso en la modulación de la actividad de la  $\gamma$ -secretasa.

50 La invención se refiere también a un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), sus formas estereoisómeras y las sales de adición de ácido o base y sus solvatos farmacéuticamente aceptables, para uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades o dolencias seleccionadas entre el grupo que consiste en EA, TBI, demencia pugilística, MCI, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewis, angiopatía amiloide cerebral, demencia por múltiples infartos, síndrome de Down, demencia asociada a enfermedad de Parkinson y demencia asociada con la proteína beta amiloide.

55 En una realización, dicha enfermedad o dolencia es preferentemente EA.

La invención se refiere también a un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), sus formas estereoisómeras y las sales de adición de ácido o base y sus solvatos farmacéuticamente aceptables, para uso en el tratamiento de dichas enfermedades.

60 La invención se refiere también a un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), sus formas estereoisómeras y las sales de adición de ácido o base y sus solvatos farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento o la prevención de dichas enfermedades.

65 La invención se refiere también a un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), sus formas estereoisómeras y las sales de adición de ácido o base y sus solvatos farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento o la prevención, en particular el tratamiento, de las enfermedades o dolencias mediadas por la  $\gamma$ -secretasa.

La invención se refiere también al uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), sus formas estereoisómeras y las sales de adición de ácido o base y sus solvatos farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento.

5 La invención se refiere también al uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), sus formas estereoisómeras y las sales de adición de ácido o base y sus solvatos farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para la modulación de la actividad de la  $\gamma$ -secretasa del cáncer.

10 La invención se refiere también al uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), sus formas estereoisómeras y las sales de adición de ácido o base y sus solvatos farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una cualquiera de las dolencias mencionadas anteriormente en el presente documento.

15 La invención se refiere también al uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), sus formas estereoisómeras y las sales de adición de ácido o base y sus solvatos farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una cualquiera de las dolencias mencionadas anteriormente en el presente documento.

20 En la invención, se da preferencia particular a los compuestos de Fórmula (I), o cualquiera de sus subgrupos con un valor de la  $CI_{50}$  para la inhibición de la producción del péptido A $\beta$ 42 de menos de 1000 nM, preferentemente menos de 100 nM, de forma más preferente menos de 50 nM, incluso de manera más preferente menos de 20 nM según se ha determinado mediante un ensayo adecuado, como el ensayo utilizado en los Ejemplos siguientes.

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

30 A la vista de la utilidad del compuesto de Fórmula (I), se proporciona un método para tratar animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que padecen, o un método de evitar que los animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que padecen de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en el presente documento.

35 Dichos métodos comprenden la administración, es decir, la administración sistémica o tópica, preferentemente la administración oral, de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), una de sus formas estereoisómeras y una sal de adición o su solvato farmacéuticamente aceptable, a animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos.

40 La presente invención se refiere también al uso de un compuesto de Fórmula (I) para la modulación de la actividad de la  $\gamma$ -secretasa que da como resultado una disminución en la cantidad relativa de péptidos A $\beta$ 42 producidos.

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

45 Los expertos en el tratamiento de dichas enfermedades podrán determinar la cantidad terapéutica eficaz diaria a partir de los resultados de ensayo presentados posteriormente en el presente documento. Una cantidad diaria terapéuticamente eficaz sería de aproximadamente 0,005 mg/kg a 50 mg/kg, en particular de 0,01 a 50 mg/kg de peso corporal, más en particular de 0,01 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal, preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 15 mg/kg, de forma más preferente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, incluso de forma más preferente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg, lo más preferible de aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal. La cantidad de un compuesto de acuerdo con la presente invención, denominada también aquí como el principio activo, que se requiere para conseguir un efecto terapéutico variará por supuesto, dependiendo del caso, por ejemplo, con el compuesto concreto, la vía de administración, la edad y estado del paciente, y el trastorno o enfermedad concreto  
55 que se está tratando.

60 Un método de tratamiento puede incluir también administrar el principio activo en un régimen de entre una y cuatro ingestas por día. En estos métodos de tratamiento, los compuestos de acuerdo con la invención se formulan preferentemente antes de la administración. Tal como se describe en el presente documento a continuación, las formulaciones farmacéuticas adecuadas se preparan mediante procedimientos conocidos utilizando ingredientes bien conocidos y fácilmente disponibles.

65 Los compuestos de la presente invención, que pueden ser adecuados para tratar o evitar la enfermedad de Alzheimer o sus síntomas, se pueden administrar solos o junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales. El tratamiento combinado incluye la administración de una formulación de dosificación farmacéutica única que contiene un compuesto de Fórmula (I) y uno o más agentes terapéuticos adicionales, así como la administración del

compuesto de Fórmula (I) y cada agente terapéutico adicional en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, se puede administrar al paciente un compuesto de Fórmula (I) y un agente terapéutico junto con una única composición para dosificación oral tal como un comprimido o cápsula, o se puede administrar cada agente en formulaciones de dosificación oral separadas.

5 Aunque es posible administrar el principio activo de manera individual, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica.

10 Por consiguiente, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un transportador farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I).

15 El transportador o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con el resto de ingredientes de la composición y no ser perjudicial para sus receptores.

20 Para facilitar la administración, los compuestos sujeto pueden formularse en diversas formas farmacéuticas a fines de la administración. Los compuestos de acuerdo con la invención, en particular los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I), una de sus sales de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptables, una de sus formas estereoquímicamente isómeras, o cualquiera de sus subgrupos o combinaciones pueden formularse en diversas formas farmacéuticas a fines de administración. Como composiciones adecuadas se pueden citar todas las composiciones usualmente empleadas para administrar sistémicamente fármacos.

25 Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, una cantidad eficaz del compuesto concreto, opcionalmente en forma de adición de sales, como el principio activo se combina en una premezcla con un transportador farmacéuticamente aceptable, donde el transportador puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en una forma farmacéutica unitaria adecuada, en particular, para la administración por vía oral, rectal, percutánea, mediante inyección parenteral o mediante inhalación. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en una forma farmacéutica oral, se pueden emplear cualquiera de los medios farmacéuticos usuales  
30 tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones o disoluciones; o transportadores tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, comprimidos y cápsulas representan las formas farmacéuticas unitarias más ventajosas, en cuyo caso, se emplean obviamente transportadores farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el transportador comprenderá normalmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden emplear otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Se pueden preparar soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el transportador comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. Se pueden preparar soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el transportador comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla  
40 de solución salina y solución de glucosa. Se pueden formular soluciones inyectables que contienen compuestos de Fórmula (I) en un aceite para una acción prolongada. Los aceites adecuados para este fin son, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de soja, ésteres de glicerol sintéticos de ácidos grasos de cadena larga y mezclas de estos y otros aceites. Se pueden preparar también suspensiones inyectables en cuyo caso se pueden emplear transportadores líquidos adecuados, agentes suspensores y similares. Se incluyen también preparaciones en forma sólida que se pretende que se conviertan, rápidamente antes del uso, para formar preparaciones líquidas. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el transportador comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinado opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, cuyos aditivos no introducen un efecto perjudicial significativo sobre la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de diversas maneras, por ejemplo, como un parche transdérmico, como una extensión en la piel, como una pomada. Las sales de adición de ácido o base de los compuestos de Fórmula (I), debido a su mayor solubilidad en agua comparada con la forma de base o ácido correspondiente, son más adecuadas en la preparación de las composiciones acuosas.

55 Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas anteriormente mencionadas en forma farmacéutica unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La forma farmacéutica unitaria que se ha usado en el presente documento se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de un principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el transportador farmacéutico requerido. Los ejemplos de dichas formas farmacéuticas unitarias son comprimidos (incluyendo comprimidos marcados o revestidos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, obleas, supositorios, soluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiples segregados de las mismas.  
60

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

5 Para potenciar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de Fórmula (I) en las composiciones farmacéuticas, se pueden emplear de forma ventajosa  $\alpha$ -,  $\beta$ - o  $\gamma$ -ciclodextrinas o sus derivados, en particular ciclodextrinas sustituidas con hidroxialquilo, por ejemplo 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina o sulfobutil- $\beta$ -ciclodextrina. También los codisolventes tales como los alcoholes pueden aumentar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de acuerdo con la invención en las composiciones farmacéuticas.

10 Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferentemente de 0,05 a 99 % en peso, más preferentemente de 0,1 a 70 % en peso, incluso de forma más preferente de 0,1 a 50 % en peso del compuesto de Fórmula (I), y, de 1 a 99,95 % en peso, de forma más preferente de 30 a 99,9 % en peso, incluso de forma más preferente de 50 a 99,9 % de un transportador farmacéuticamente aceptable, basándose todos los porcentajes en el peso total de la composición.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

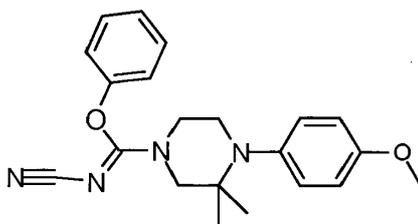
### Ejemplos

20 A partir de ahora en el presente documento, el término "DCM" significa diclorometano; "MeOH" significa metanol; "LCMS" significa cromatografía líquida/espectrometría de masas; "HPLC" significa cromatografía líquida de alto rendimiento; "sol." significa solución; "ac." significa acuoso; "ta" significa temperatura ambiente; "p.f." significa punto de fusión; "RP" significa fase inversa; "min" significa minuto(s); "h" significa hora(s); "EtOAc" significa acetato de etilo; "eq" significa equivalente; "m.r." significa mezcla(s) de reacción; "DIPE" significa diisopropil éter; "THF" significa tetrahidrofurano; "DMSO" significa dimetil sulfóxido; "DMF" significa *N,N*-dimetil formamida; "X-Phos" significa dicitclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-yi]fosfina; "Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>" significa [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II); "DIPEA" significa *N,N*-diisopropiletilamina; "9-BBN" significa 9-borabicyclo[3.3.1]nonano; "i-PrOH" significa 2-propanol; y "Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>" significa tris[ $\mu$ -[(1,2- $\eta$ :4,5- $\eta$ )-(1E,4E)-1,5-difenil-1,4-pentadien-3-ona]]dipaladio.

#### A. Preparación de los intermedios

##### Ejemplo A1

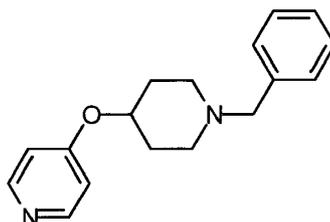
35 Preparación del intermedio 1



40 Se añadió cianocarbonimidato de difenilo (5,3 g, 21,56 mmol) en DMF (50 ml) a una solución de 1-(4-metoxifenil)-2,2-dimetilpiperazina (5 g, 21,56 mmol) en DCM (190 ml). La m.r. se agitó a t.a. durante 24 h. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM. Se secó la capa orgánica separada (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se suspendió en DIPE, se eliminó mediante filtración y se secó en el horno. Rendimiento: 6,12 g del intermedio 1 (77 %).

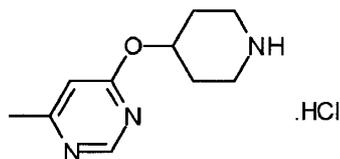
45 Ejemplo A2

##### a) Preparación del intermedio 2



50

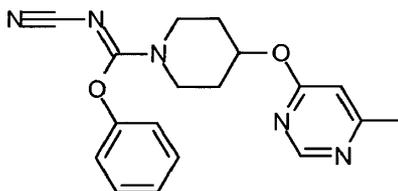


b) Preparación del intermedio 6

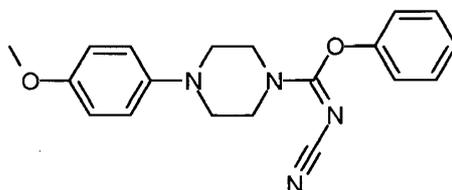
5 Una mezcla del intermedio 5 (13 g, 44,3 mmol) en una sol. 4 M de HCl en MeOH (200 ml) se agitó a t.a. durante 4 h. El disolvente se evaporó. El residuo se suspendió en DIPE (200 ml), se agitó a t.a. durante 30 min, se eliminó mediante filtración y se secó en el horno. Rendimiento: 9,5 g del intermedio 6 (93 %).

c) Preparación del intermedio 7

10

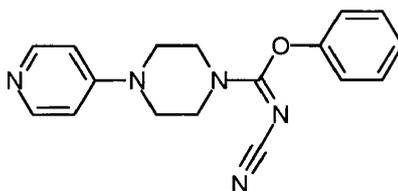


15 DIPEA (3 ml, 17,41 mmol) a continuación cianocarbonimidato de difenilo (2,14 g, 8,71 mmol) en DCM (21 ml) se añadieron a una solución del intermedio 6 (2 g, 8,71 mmol) en DCM (77 ml). La m.r. se agitó a t.a. durante 1 h. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM. Se secó la capa orgánica separada (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 a 97,5/2,5). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron al vacío. Rendimiento: 2,09 g del intermedio 7 (71 %).

Ejemplo A4Preparación del intermedio 8

25 Se añadió cianocarbonimidato de difenilo (2,62 g, 10,68 mmol) en DCM (26 ml) a una solución de 1-(4-metoxifenil)-piperazina (5 g, 10,68 mmol) en DCM (94 ml). La m.r. se agitó a t.a. durante 24 h. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM. Se secó la capa orgánica separada (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 3,45 g del intermedio 8 (96 %).

30

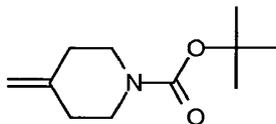
Ejemplo A5Preparación del intermedio 9

35

40 Se añadió cianocarbonimidato de difenilo (3,01 g, 12,25 mmol) en DCM (15 ml) se añadió 1-(piridin-4-il)piperazina (2 g, 12,25 mmol) en DCM (32 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante 1 h. Se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 a 90/10). Se recogieron las fracciones de producto y se *concentraron* al vacío. El residuo se suspendió en DIPE, se eliminó mediante filtración y se secó en el horno. Rendimiento: 3,7 g del intermedio 9 (98 %).

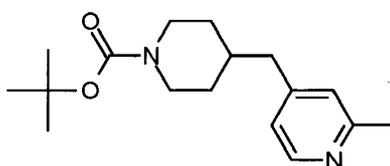
Ejemplo A6

## a) Preparación del intermedio 10



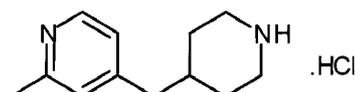
5 Una solución 2,5 M de *n*-butilitio en hexano (30 ml, 75 mmol) se añadió gota a gota a una suspensión de bromuro de metiltrifenil fosfonio (20 g, 56,0 mmol) en THF anhidro (130 ml) a -78 °C. La m.r. se agitó a -78 °C durante 2 h. A continuación se añadió gota a gota el *tert*-butil éster del ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico (10 g, 50,25 mmol) en THF anhidro (40 ml) a la m.r. Se formó una suspensión blanca durante la adición. La m.r. se agitó a t.a. durante 16 h. Se añadió agua (10 ml) y se extrajo la mezcla gota a gota a 0 °C y se evaporó el disolvente. Se añadió agua (70 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc. Se secó la capa orgánica separada (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: éter de petróleo/EtOAc 15/1). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron al vacío. Rendimiento: 5,3 g del intermedio 10 (32 %, 60 % de pureza).

## 15 b) Preparación del intermedio 11



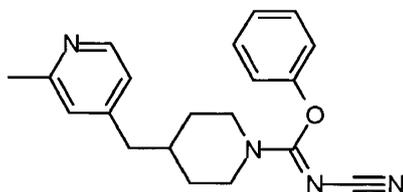
20 Se añadió una solución 0,5 M de 9-BBN (120 ml) en THF a un intermedio 10 desgasificado (11,3 g, 57,36 mmol) y la m.r. se calentó a temperatura de reflujo durante 1 h. Tras enfriar a t.a., se añadió la m.r. a una mezcla de 4-bromo-2-metil-piridina (10,8 g, 63,09 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1,259 g, 1,721 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (23,7 g, 172,1 mmol) en DMF/agua 10/1 (250 ml) y se calentó la m.r. a 60 °C durante 4 h. A continuación se enfrió la m.r. a t.a. y se vertió en agua. Se ajustó el pH a 11 mediante la adición de una disolución acuosa de NaOH al 10 % y se extrajo con EtOAc. Se secó la capa orgánica separada (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: éter de petróleo/EtOAc 20/1). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron al vacío. Rendimiento: 7,6 g del intermedio 11 (46 %).

## c) Preparación del intermedio 12



30 Una mezcla del intermedio 11 (7,6 g, 20,27 mmol) en una sol. 4 M de HCl en MeOH (30 ml) se agitó a t.a. durante 4 h. El disolvente se evaporó. El residuo se suspendió en DIPE (200 ml), se agitó a t.a. durante 30 min, se eliminó mediante filtración y se secó en el horno. Rendimiento: 5,65 g del intermedio 12 (96 %; .HCl)

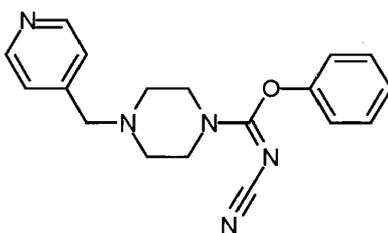
## d) Preparación del intermedio 13



40 DIPEA (1,52 ml, 8,82 mmol) a continuación cianocarbonimidato de difenilo (1,08 g, 4,41 mmol) en DCM (11 ml) se añadieron a una sol. del intermedio 12 (1 g, 4,41 mmol) en DCM (39 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante 1 h. Se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,5 g del intermedio 13 (34 %).

## Ejemplo A7

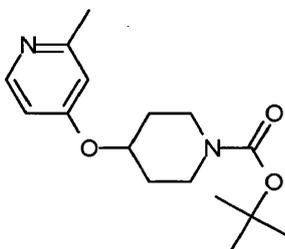
## 45 Preparación del intermedio 14



Se añadió cianocarbonimidato de difenilo (2,77 g, 11,28 mmol) en DCM (15 ml) se añadió a una solución de 1-(4-piridilmetil)-piperazina (2 g, 11,28 mmol) en DCM (16 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante 1 h. Se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 a 95/5). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en DIPE, se eliminó mediante filtración y se secó en el horno. Rendimiento: 3,5 g del intermedio 14 (96 %).

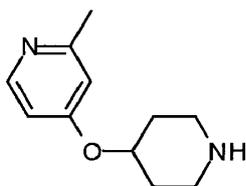
#### Ejemplo A8

##### a) Preparación del intermedio 15



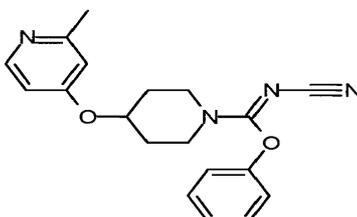
Se añadió *tert*-butóxido de sodio (8,8 g, 78,4 mmol) al *tert*-butil éster del ácido 4-hidroxi-piperidina-1-carboxílico (7,89 g, 39,2 mmol) en DMSO (39 ml). Se agitó la m.r. a t.a., durante 1 h. A continuación se añadió 4-cloro-2-picolina (5 g, 39,2 mmol) y la m.r. se agitó a 50 °C durante 48 h. A continuación, la m.r. se enfrió a t.a. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica separada se lavó con una sol. de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 a 98/2). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron al vacío. Rendimiento: 8,8 g del intermedio 15 (77 %).

##### b) Preparación del intermedio 16



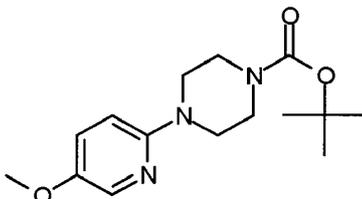
Se añadió una sol. 6 N de HCl en 2-propanol (8,62 ml, 51,7 mmol) a una solución del intermedio 15 (2,5 g, 8,55 mmol) en 2-propanol (52 ml) se agitó a t.a. durante 30 min. El disolvente se evaporó. El residuo se suspendió en CH<sub>3</sub>CN. El producto se eliminó mediante filtración y se disolvió en agua. La base se liberó en una solución acuosa. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. El producto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 1,52 g del intermedio 16 (93 %).

##### c) Preparación del intermedio 17



Se añadió cianocarbonimidato de difenilo (1,28 g, 5,2 mmol) en DCM (15 ml) se añadieron a una solución del intermedio 16 (2 g, 5,2 mmol) en DCM (5 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante 1 h. Se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 a 95/5). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron al vacío. Rendimiento: 1,75 g del intermedio 17 (100 %).

5

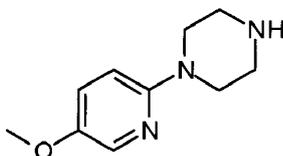
Ejemplo A9a) Preparación del intermedio 18

10

2-bromo-5-metoxipiridina (2 g, 10,64 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10,4 g, 31,91 mmol), X-Phos (1,12 g, 2,34 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (974 mg, 1,06 mmol), se añadieron a una sol. de *tert*-butil éster del ácido piperazina-1-carboxílico (3,96 g, 21,27 mmol) en 2-metil-2-propanol (120 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La m.r. se calentó a 100 °C durante 48 h. A continuación, la m.r. se enfrió a t.a., se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. La combinación de capas orgánicas se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 a 98/2). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron al vacío. A continuación el residuo se volvió a purificar mediante HPLC preparativa RP [RP Vydac Denali C18 - 10 μm, 250 g, 5 cm); fase móvil: un gradiente de (una sol. acuosa de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> al 0,25 %)/MeOH/CH<sub>3</sub>CN]. Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron al vacío. Rendimiento: 100 mg del intermedio 18 (3,2 %).

15

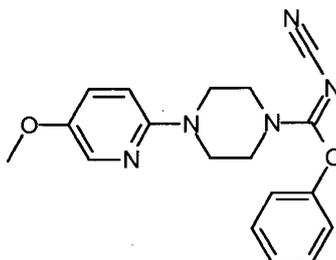
20

b) Preparación del intermedio 19

25

Se añadió una sol. de HCl 6 N en 2-propanol (2 ml, 12 mmol) a una solución del intermedio 18 (100 mg, 0,34 mmol) en 2-propanol (2 ml) y se agitó a t.a. durante 16 min. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con una solución 1 N de NaOH. La capa orgánica separada se lavó con una sol. de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. El producto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 53 mg del intermedio 19 (80 %).

30

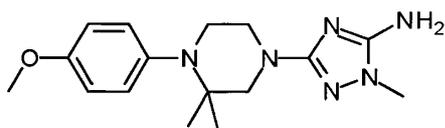
c) Preparación del intermedio 20

35

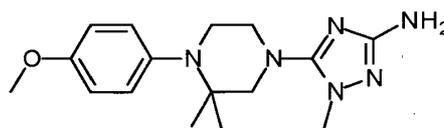
Se añadió cianocarbonimidato de difenilo (65 mg, 0,27 mmol) en DMC (15 ml) a una solución del intermedio 19 (53 mg, 0,27 mmol) en DCM (38 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante 1,5 h. Se evaporó el disolvente. El producto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 120 mg del intermedio 20 (cuantitativo).

40

Ejemplo A10Preparación del intermedio 21 y del intermedio 22 (regioisómeros)



intermedio 21

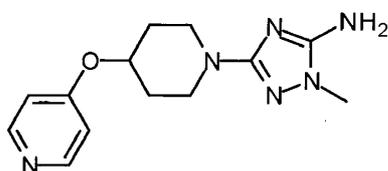


intermedio 22

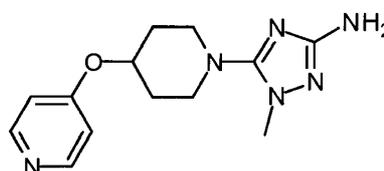
5 Se añadió metilhidrazina (0,14 ml, 2,68 mmol) a una solución del intermedio 1 (0,98 g, 2,68 mmol) en 2-propanol (16 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante 16 h. Se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 a 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron al vacío. Rendimiento: 270 mg del intermedio 21 (32 %) y 157 mg del intermedio 22 (18 %).

#### 10 Ejemplo A11

##### Preparación del intermedio 23 y del intermedio 24 (regioisómeros)



intermedio 23



intermedio 24

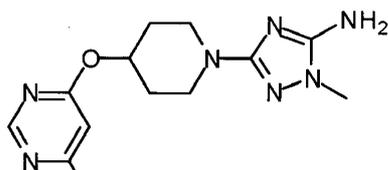
15

20 Se añadió metilhidrazina (0,47 ml, 8,69 mmol) a una solución del intermedio 4 (2,8 g, 8,69 mmol) en 2-propanol (50 ml). La m.r. se calentó a temperatura de reflujo durante 6 horas. Se evaporó el disolvente. El residuo se suspendió en CH<sub>3</sub>CN, se eliminó mediante filtración y se secó en el horno. Rendimiento: 1,67 g que contenía un 59 % del intermedio 23 y un 34 % del intermedio 24.

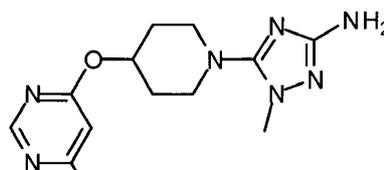
20

#### 25 Ejemplo A12

##### Preparación del intermedio 25 y del intermedio 26 (regioisómeros)



intermedio 25



intermedio 26

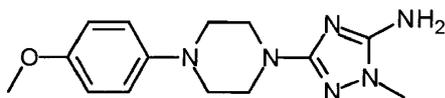
30

35 Se añadió metilhidrazina (0,34 ml, 6,19 mmol) a una solución del intermedio 7 (2,09 g, 6,19 mmol) en 2-propanol (35 ml). La m.r. se calentó a temperatura de reflujo durante 6 horas. Se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 a 95/5). Se recogieron las fracciones de producto y se *concentraron* al vacío. El residuo se suspendió en DIPE, se eliminó mediante filtración y se secó en el horno. Rendimiento: 179 mg del intermedio 25 (10 %) y 159 mg del intermedio 26 (9 %).

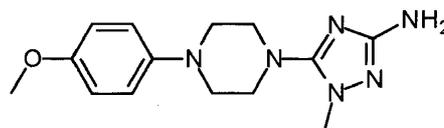
35

#### 40 Ejemplo A13

##### Preparación del intermedio 27 y del intermedio 28 (regioisómeros)



intermedio 27



intermedio 28

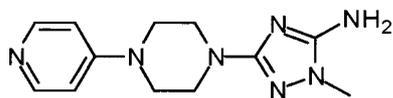
45

45 Se añadió metilhidrazina (0,55 ml, 10,17 mmol) a una solución del intermedio 8 (3,42 g, 10,17 mmol) en 2-propanol (58 ml). La m.r. se calentó a temperatura de reflujo durante 6 horas. Se evaporó el disolvente. El residuo se purificó

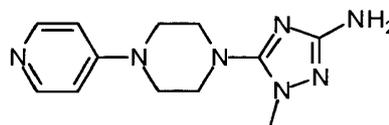
mediante cromatografía ultrarrápida en columna (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 a 95/5). Se recogieron las fracciones de producto y se *concentraron* al vacío. El residuo se suspendió en DIPE, se eliminó mediante filtración y se secó en el horno. Rendimiento: 510 mg del intermedio 27 (17 %) y 720 mg del intermedio 28 (24 %).

#### 5 Ejemplo A14

Preparación del intermedio 29 y del intermedio 30 (regioisómeros)



intermedio 29



intermedio 30

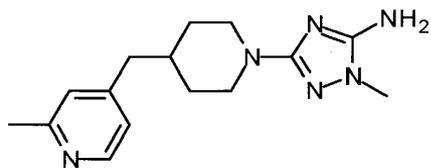
10

Se añadió metilhidrazina (0,71 ml, 13,01 mmol) a una solución del intermedio 9 (4 g, 13,01 mmol) en 2-propanol (75 ml). La m.r. se calentó a temperatura de reflujo durante 16 h. Se añadió metilhidrazina (0,35 ml, 6,50 mmol) y la m.r. se calentó a temperatura de reflujo durante 16 horas. Se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en CH<sub>3</sub>CN, se eliminó mediante filtración y se secó en el horno. Rendimiento: 2,9 g que contenía una mezcla del intermedio 29 y el intermedio 30, que se utilizó directamente en la siguiente etapa de reacción.

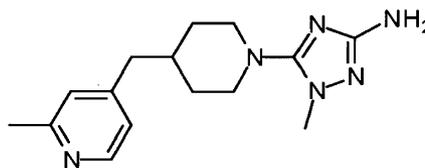
15

#### 20 Ejemplo A15

Preparación del intermedio 31 y del intermedio 32 (regioisómeros)



intermedio 31



intermedio 32

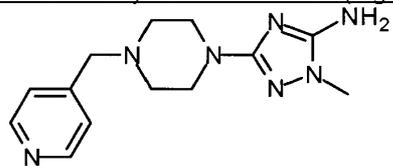
25

Se añadió metilhidrazina (0,081 ml, 1,5 mmol) a una solución del intermedio 13 (500 mg, 1,5 mmol) en 2-propanol (8 ml). La m.r. se calentó a temperatura de reflujo durante 6 horas. Se evaporó el disolvente. El producto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 510 mg que contenían un 56 % del intermedio 31 y un 32 % del intermedio 32.

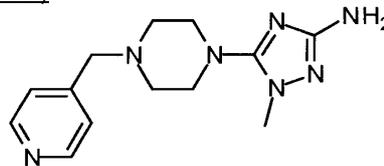
30

#### Ejemplo A16

Preparación del intermedio 33 y del intermedio 34 (regioisómeros)



intermedio 33



intermedio 34

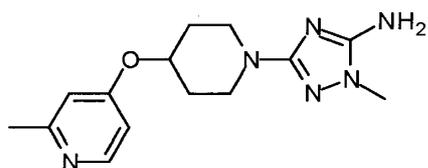
35

Se añadió metilhidrazina (0,59 ml, 10,89 mmol) a una solución del intermedio 14 (3,5 g, 10,89 mmol) en 2-propanol (62 ml). La m.r. se calentó a temperatura de reflujo durante 16 h. Se añadió metilhidrazina (0,59 ml, 10,89 mmol) y la m.r. se calentó a temperatura de reflujo durante 16 horas. Se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en CH<sub>3</sub>CN, se eliminó mediante filtración y se secó en el horno. Rendimiento: 1,1 g del intermedio 33 (37 %). Se formó también el regioisómero del intermedio 33 (intermedio 34) durante esta reacción, pero no se aisló.

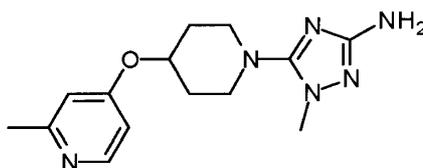
40

#### 45 Ejemplo A17

Preparación del intermedio 35 y del intermedio 36 (regioisómeros)



intermedio 35

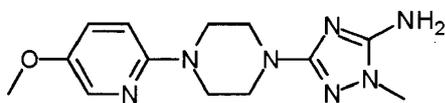


intermedio 36

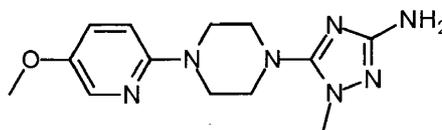
- 5 Se añadió metilhidrazina (0,28 ml, 5,2 mmol) a una solución del intermedio 17 (1,75 g, 5,2 mmol) en 2-propanol (30 ml). La m.r. se calentó a temperatura de reflujo durante 16 horas. Se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en CH<sub>3</sub>CN, se eliminó mediante filtración y se secó en el horno. Rendimiento: 361 mg del intermedio 35 (24 %). Se formó también el regioisómero del intermedio 35 (intermedio 36) durante esta reacción, pero no se aisló.

#### 10 Ejemplo A18

##### Preparación del intermedio 37 y del intermedio 38 (regioisómeros)



intermedio 37

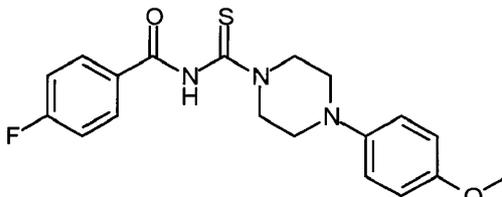


intermedio 38

- 15
- 20 Se añadió metilhidrazina (0,019 ml, 0,36 mmol) a una solución del intermedio 20 (120 mg, 0,36 mmol) en 2-propanol (2 ml). La m.r. se calentó a t.a. durante 16 h. Se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 a 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron al vacío. Rendimiento: 25 mg del intermedio 37 (24 %). Se formó también el regioisómero del intermedio 37 (intermedio 38) durante esta reacción, pero no se aisló.

#### 25 Ejemplo A19

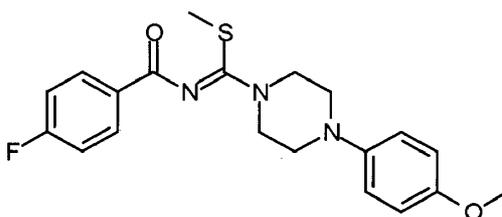
##### Preparación del intermedio 39



- 30 El cloruro de 4-fluorobencilo (5 g, 31,53 mmol) se añadió a una mezcla de tiourea (2,52 g, 33,1 mmol) en acetona (100 ml) y se agitó la m.r. durante 1 h. A continuación se añadió 1-(4-metoxifenil)-piperazina (5,76 g, 29,96 mmol) y la m.r. se agitó a la t.a. durante 1 h. La m.r. se vertió en agua con hielo. El precipitado se eliminó mediante filtración y se secó. Rendimiento: 5,68 g del intermedio 39 (48 %).

#### 35 Ejemplo A20

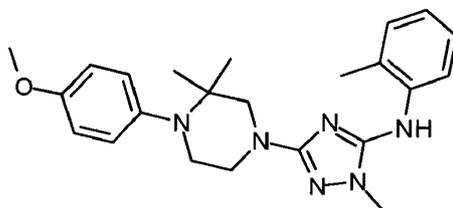
##### Preparación del intermedio 40



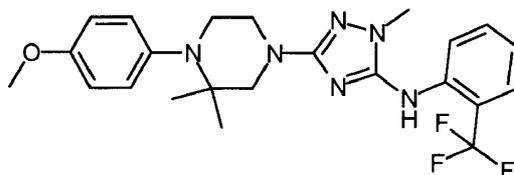
- 40 Se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,74 g, 5,35 mmol) a una mezcla del intermedio 39 (2 g, 5,36 mmol) en acetona (20 ml). Se agitó la m.r. a t.a., durante 30 min. A continuación se añadió yodometano (0,84 g, 5,89 mmol). Se agitó la m.r. a t.a. durante 1 h. Se evaporó el disolvente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. La combinación de capas orgánicas se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. Rendimiento: 2,07 g del intermedio 40 (cuantitativo).

B. Preparación de los compuestosEjemplo B 1

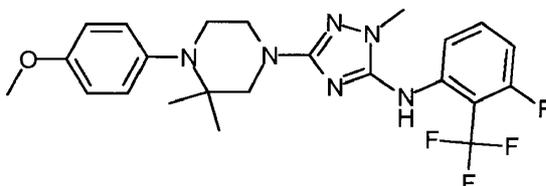
5

Preparación del Compuesto 1

10 2-Bromotolueno (0,076 ml, 0,63 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (618 mg, 1,9 mmol), X-Phos (73 mg, 0,13 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (58 mg, 0,063 mmol), se añadieron a una sol. del intermedio 21 (200 mg, 0,63 mmol) en 2-metil-2-propanol (14 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La m.r. se calentó a 100 °C durante 16 h. A continuación, la m.r. se enfrió a t.a., Se añadió agua y la m.r. se extrajo con DCM. La combinación de capas orgánicas se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se *concentró* al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 a 95/5). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con DIPE, se eliminó mediante filtración y se secó. Rendimiento: 120 mg del compuesto 1 (47 %).

Ejemplo B220 Preparación del Compuesto 2

25 2-Bromobenzotrifluoruro (0,086 ml, 0,63 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (618 mg, 1,9 mmol), X-Phos (73 mg, 0,13 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (58 mg, 0,063 mmol), se añadieron a una sol. del intermedio 21 (200 mg, 0,63 mmol) en 2-metil-2-propanol (14 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La m.r. se calentó a 100 °C durante 16 h. A continuación, la m.r. se enfrió a t.a., Se añadió agua y la m.r. se extrajo con DCM. La combinación de capas orgánicas se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa RP [RP Vydac Denali C18 - 10 µm, 250 g, 5 cm]; fase móvil: un gradiente de (una sol. de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> en agua al 0,25 %)/MeOH]. Las fracciones del producto se recogieron y se concentraron al vacío. A continuación el residuo se volvió a purificar mediante HPLC preparativa RP [RP Vydac Denali C18 - 10 µm, 250 g, 5 cm]; fase móvil: un gradiente de (una solución de ácido fórmico al 0,15 % en agua, MeOH/CH<sub>3</sub>CN]. Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron al vacío. Rendimiento: 44 mg del compuesto 2 (15 %).

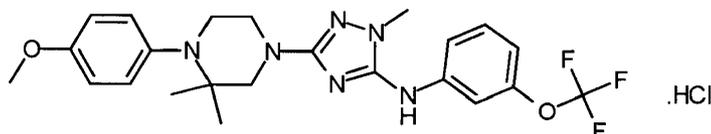
35 Ejemplo B3Preparación del Compuesto 3

40 1-Bromo-3-fluoro-2-trifluorometil-benceno (0,095 ml, 0,95 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (618 mg, 1,9 mmol), X-Phos (73 mg, 0,13 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (58 mg, 0,063 mmol), se añadieron a una sol. del intermedio 21 (200 mg, 0,63 mmol) en 2-metil-2-propanol (14 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La m.r. se calentó a 100 °C durante 16 h. A continuación, la m.r. se enfrió a t.a., Se añadió agua y la m.r. se extrajo con DCM. La combinación de capas orgánicas se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 a 95/5). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en DIPE, se eliminó mediante filtración. El residuo se volvió a purificar mediante HPLC preparativa RP [RP Vydac Denali C18 - 10 µm, 250 g, 5 cm]; fase móvil: un gradiente de (una sol. acuosa de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> al 0,25 %/MeOH)]. Se

45

recogieron las fracciones de producto y se concentraron al vacío. A continuación el residuo se volvió a purificar mediante HPLC preparativa RP [RP Vydac Denali C18 - 10  $\mu$ m, 250 g, 5 cm]; fase móvil: un gradiente de (una solución de ácido fórmico al 0,15 % en agua, MeOH/CH<sub>3</sub>CN). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron al vacío. Rendimiento: 30 mg del compuesto 3 (10 %).

5

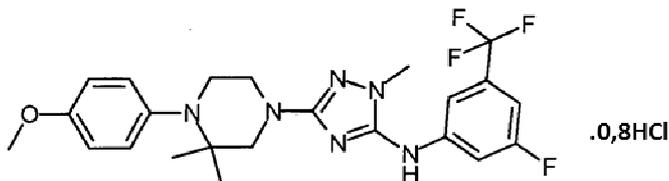
Ejemplo B4Preparación del Compuesto 4

10

1-Bromo-3-trifluorometoxi-benceno (0,093 ml, 0,95 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (618 mg, 1,9 mmol), X-Phos (73 mg, 0,13 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (58 mg, 0,063 mmol), se añadieron a una sol. del intermedio 21 (200 mg, 0,63 mmol) en 2-metil-2-propanol (14 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La m.r. se calentó a 100 °C durante 16 h. A continuación, la m.r. se enfrió a t.a., Se añadió agua y la m.r. se extrajo con DCM. La combinación de capas orgánicas se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 a 95/5). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en DIPE, se eliminó mediante filtración. El residuo se suspendió en 2-propanol y se trató con una sol. de HCl 6 N en 2-propanol. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. Rendimiento: 130 mg de compuesto 4 (41 %) como una sal de HCl.

15

20

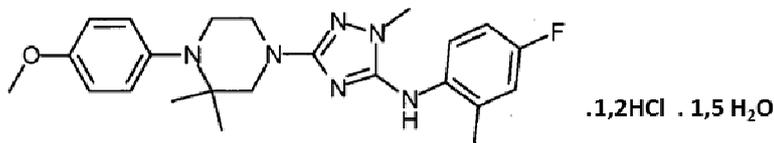
Ejemplo B5Preparación del Compuesto 5

25

1-Bromo-3-fluoro-5-trifluorometil-benceno (230 mg, 0,95 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (618 mg, 1,9 mmol), X-Phos (73 mg, 0,13 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (58 mg, 0,063 mmol), se añadieron a una sol. del intermedio 21 (200 mg, 0,63 mmol) en 2-metil-2-propanol (14 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La m.r. se calentó a 100 °C durante 16 h. A continuación, la m.r. se enfrió a t.a., Se añadió agua y la m.r. se extrajo con DCM. La combinación de capas orgánicas se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 a 95/5). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en DIPE y se trató con una sol. de HCl 6 N en 2-propanol. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. Rendimiento: 121 mg de compuesto 5 (38 %) como una sal de HCl. (0,8 HCl).

30

35

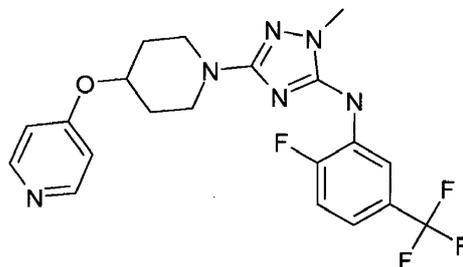
Ejemplo B6Preparación del Compuesto 6

40

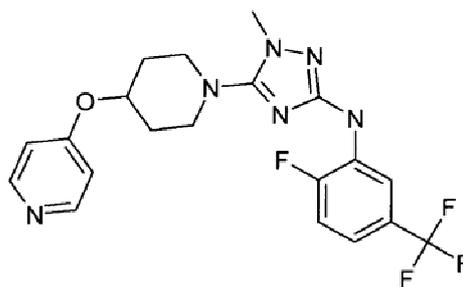
1-Bromo-4-fluoro-2-metil-benceno (0,12 ml, 0,95 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (618 mg, 1,9 mmol), X-Phos (73 mg, 0,13 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (58 mg, 0,063 mmol), se añadieron a una sol. del intermedio 21 (200 mg, 0,63 mmol) en 2-metil-2-propanol (14 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La m.r. se calentó a 100 °C durante 16 h. A continuación, la m.r. se enfrió a t.a., Se añadió agua y la m.r. se extrajo con DCM. La combinación de capas orgánicas se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 a 95/5). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en DIPE y se trató con una sol. de HCl 6 N en 2-propanol. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó. Rendimiento: 115 mg del compuesto 6 (37 %) como una sal de HCl (1,2 HCl.1,5H<sub>2</sub>O).

45

50

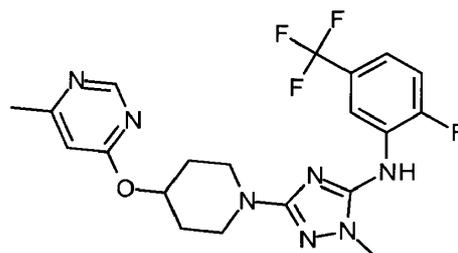
Ejemplo B7Preparación del compuesto 7 y el compuesto 7a

compuesto 7



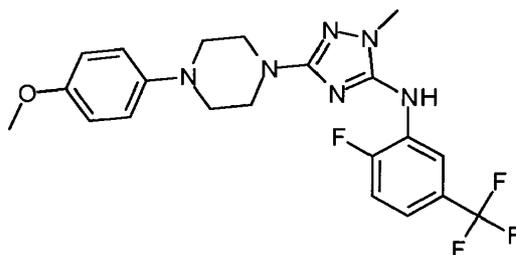
compuesto 7a

3-Bromo-4-fluorobenzotrifluoruro (0,39 ml, 2,73 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,78 g, 5,47 mmol), X-Phos (211 mg, 0,36 mmol) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (167 mg, 0,18 mmol), se añadieron a una mezcla del intermedio 23 y del intermedio 24 (500 mg, 1,82 mmol) en 2-metil-2-propanol (41 ml) en atmósfera de  $\text{N}_2$ . La m.r. se calentó a 100 °C durante 16 h. A continuación, la m.r. se enfrió a t.a., Se añadió agua y la m.r. se extrajo con DCM. La combinación de capas orgánicas se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 a 95/5). Se recogieron las fracciones de producto y se *concentraron* al vacío. Rendimiento: 69 mg del compuesto 7 (9 %) y 108 mg del compuesto 7a (14 %; regioisómero del compuesto 7).

Ejemplo B8Preparación del Compuesto 8

3-Bromo-4-trifluorobenzotrifluoruro (0,086 ml, 0,63 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (618 mg, 1,9 mmol), X-Phos (73 mg, 0,13 mmol) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (58 mg, 0,063 mmol), se añadieron a una sol. del intermedio 25 (200 mg, 0,63 mmol) en 2-metil-2-propanol (14 ml) en una atmósfera de  $\text{N}_2$ . La m.r. se calentó a 100 °C durante 16 h. A continuación, la m.r. se enfrió a t.a., Se añadió agua y la m.r. se extrajo con DCM. La combinación de capas orgánicas se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 a 95/5). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con DIPE, se eliminó mediante filtración y se secó. Rendimiento: 79 mg del compuesto 8 (28 %).

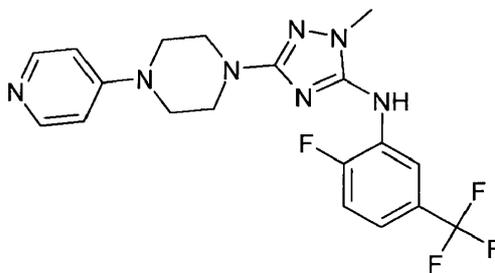
Ejemplo B9Preparación del Compuesto 9



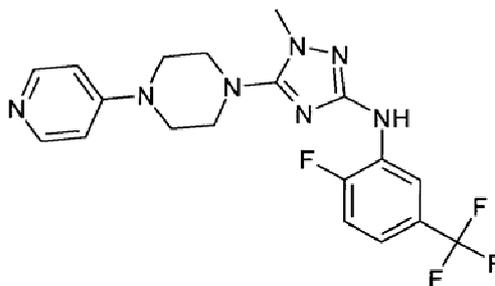
3-Bromo-4-trifluorobenzotrifluoruro (0,22 ml, 1,56 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,02 g, 3,12 mmol), X-Phos (120 mg, 0,21 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (95 mg, 0,1 mmol), se añadieron a una sol. del intermedio 27 (300 mg, 1,04 mmol) en 2-metil-2-propanol (23 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub>. La m.r. se calentó a 100 °C durante 16 h. A continuación, la m.r. se enfrió a t.a., Se añadió agua y la m.r. se extrajo con DCM. La combinación de capas orgánicas se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se *concentró* al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 a 95/5). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con DIPE, se eliminó mediante filtración y se secó. Rendimiento: 120 mg del compuesto 9 (25 %).

#### Ejemplo B10

##### Preparación del compuesto 10 y el compuesto 10a



compuesto 10

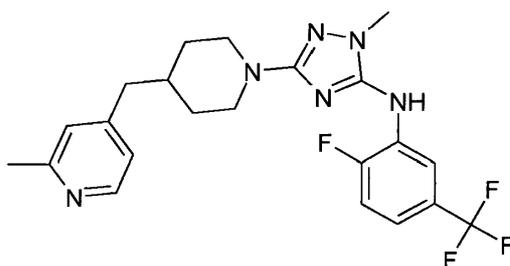
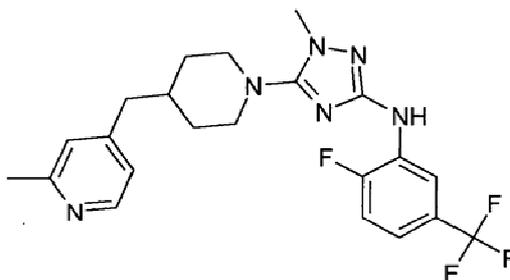


compuesto 10a

3-Bromo-4-trifluorobenzotrifluoruro (0,21 ml, 1,45 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (943 mg, 2,89 mmol), X-Phos (92 mg, 0,19 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (88 mg, 0,096 mmol), se añadieron a una mezcla del intermedio 29 y del intermedio 30 (250 mg, 0,96 mmol) en 2-metil-2-propanol (20 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub>. La m.r. se calentó a 100 °C durante 16 h. A continuación, la m.r. se enfrió a t.a., Se añadió agua y la m.r. se extrajo con DCM. La combinación de capas orgánicas se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se *concentró* al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 a 95/5). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron al vacío. El residuo se volvió a purificar mediante HPLC preparativa RP [RP Vydac Denali C18 - 10 μm, 250 g, 5 cm]; fase móvil: un gradiente de (una sol. acuosa de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> al 0,25 % /CH<sub>3</sub>CN)]. Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron al vacío. El residuo se cristalizó en DIPE, se eliminó mediante filtración y se secó. Rendimiento: 112 mg del compuesto 10 (28 %) y 80 mg del compuesto 10 a (20 %; regioisómero del compuesto 10).

#### Ejemplo B11

##### Preparación del compuesto 11 y el compuesto 11a

compuesto 11 (.HCl.H<sub>2</sub>O)

compuesto 11a

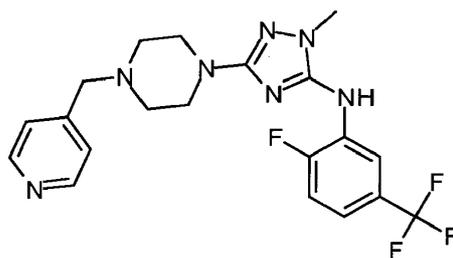
5

3-Bromo-4-trifluorobenzotrifluoruro (0,38 ml, 2,67 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,74 g, 5,34 mmol), X-Phos (207 mg, 0,036 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (164 mg, 0,18 mmol), se añadieron a una mezcla del intermedio 31 y del intermedio 32 (510 mg, 1,78 mmol) en 2-metil-2-propanol (40 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub>. La m.r. se calentó a 100 °C durante 16 h. A continuación, la m.r. se enfrió a t.a., Se añadió agua y la m.r. se extrajo con DCM. La combinación de capas orgánicas se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 a 95/5). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron al vacío. Ambos residuos se suspendieron en DIPE y se trataron con una sol. de HCl 6 N en 2-propanol. Los precipitados resultantes se recogieron mediante filtración. El primer compuesto impuro se volvió a purificar mediante HPLC preparativa RP [RP Vydac Denali C18 - 10 μm, 250 g, 5 cm]; fase móvil: un gradiente de (una sol. acuosa de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> al 0,25 % /CH<sub>3</sub>CN)]. Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron al vacío. Ambos residuos se cristalizaron en DIPE, se retiraron por filtración y se secaron. Rendimiento: 118 mg del compuesto 11 (13 %) como una sal de HCl (HCl.H<sub>2</sub>O) y 97 mg del compuesto 11a (12 %; regioisómero del compuesto 11).

15

Ejemplo B12

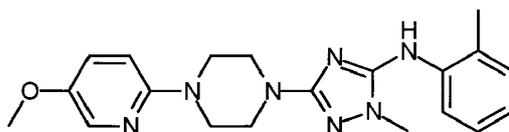
20

Preparación del Compuesto 12

3-Bromo-4-trifluorobenzotrifluoruro (0,20 ml, 1,37 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,89 g, 2,74 mmol), X-Phos (87 mg, 0,18 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (94 mg, 0,091 mmol), se añadieron a una sol. del intermedio 33 (250 mg, 0,91 mmol) en 2-metil-2-propanol (20 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub>. La m.r. se calentó a 100 °C durante 16 h. A continuación, la m.r. se enfrió a t.a., Se añadió agua y la m.r. se extrajo con DCM. La combinación de capas orgánicas se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 a 95/5). Se recogieron las fracciones de producto y se *concentraron* al vacío. El residuo se trituró con DIPE, se eliminó mediante filtración y se secó. Rendimiento: 210 mg del compuesto 12 (53 %).

30

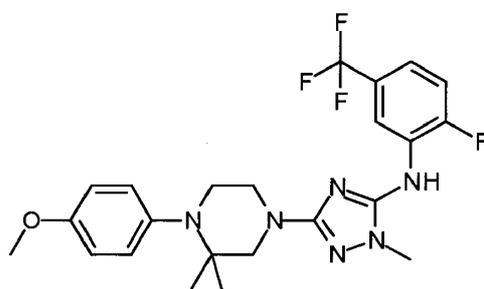
Ejemplo B1335 Preparación del Compuesto 13



1-Bromo-2-metil-benceno (0,016 ml, 0,13 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,084 g, 0,26 mmol), X-Phos (10 mg, 0,017 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (8 mg, 0,0086 mmol), se añadieron a una sol. del intermedio 37 (25 mg, 0,086 mmol) en 2-metil-2-propanol (2 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub>. La m.r. se calentó a 100 °C durante 16 h. A continuación, la m.r. se enfrió a t.a., Se añadió agua y la m.r. se extrajo con DCM. La combinación de capas orgánicas se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se *concentró* al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa RP [RP Vydac Denali C18 - 10 µm, 250 g, 5 cm]; fase móvil: un gradiente de (una sol. acuosa de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> al 0,25 % /CH<sub>3</sub>CN)]. Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron al vacío. Rendimiento: 7 mg del compuesto 13 (21 %).

#### Ejemplo B14

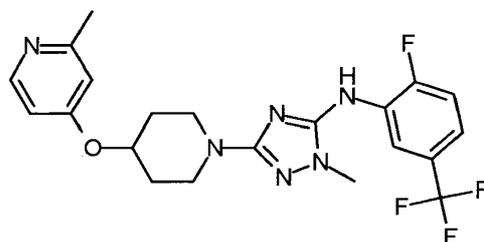
##### Preparación del Compuesto 14



CuI (150 mg, 0,79 mmol) y *N,N'*-dimetiletilendiamina (0,17 ml, 1,58 mmol) se añadieron a una mezcla de 3-bromo-4-fluorobenzotrifluoruro (768 mg, 3,16 mmol), intermedio 21 (250 mg, 0,79 mmol), y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (644 mg, 1,98 mmol) en DMF (3 ml). La m.r. se calentó a 170 °C durante 90 min dos veces, la m.r. se enfrió, se añadió EtOAc y la mezcla se lavó con una solución acuosa de NH<sub>4</sub>OH 1 M, agua y salmuera. Se secó la capa orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 a 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se *concentraron* al vacío. A continuación el residuo se volvió a purificar mediante HPLC preparativa RP [RP Vydac Denali C18 - 10 µm, 250 g, 5 cm]; fase móvil: un gradiente de (una sol. acuosa de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> al 0,25 %)/CH<sub>3</sub>CN)]. Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron al vacío. Rendimiento: 75 mg del compuesto 14 (20 %).

#### Ejemplo B15

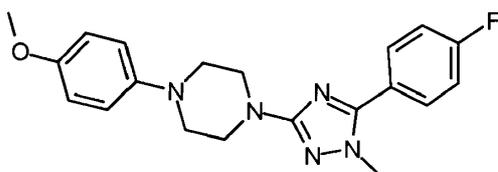
##### Preparación del Compuesto 15



CuI (186 mg, 0,98 mmol) y *N,N'*-dimetiletilendiamina (0,17 ml, 1,58 mmol) se añadieron a una mezcla de 3-bromo-4-fluorobenzotrifluoruro (580 mg, 3,91 mmol), intermedio 35 (282 mg, 0,98 mmol), y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (796 mg, 2,44 mmol) en DMF (3 ml). La m.r. se calentó a 170 °C durante 90 min, la m.r. se enfrió, se añadió EtOAc y la mezcla se lavó con una solución acuosa de NH<sub>4</sub>OH 1 M, agua y salmuera. Se secó la capa orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 a 98/2). Se recogieron las fracciones de producto y se *concentraron* al vacío. El residuo se cristalizó en CH<sub>3</sub>CN, se eliminó mediante filtración y se secó. Rendimiento: 92 mg del compuesto 15 (21 %).

#### Ejemplo B16

##### Preparación del Compuesto 16



Se añadió metilhidrazina (713 mg, 15,5 mmol) a una solución del intermedio 40 (2 g, 5,16 mmol) en *tert*-butanol (50 ml). La m.r. se calentó a temperatura de reflujo durante 2 h. El producto cristalizó a partir de la mezcla de reacción.  
 5 La m.r. se enfrió a t.a. Los cristales se retiraron por filtración, se lavaron con *i*-PrOH y DIPE y se secaron. Rendimiento: 663 mg del compuesto 16 (35 %).

La Tabla 1 relaciona los compuestos que se prepararon por analogía con uno de los anteriores Ejemplos. 'Pr.' se refiere al número del Ejemplo de acuerdo con cuyo protocolo se sintetizó el compuesto. 'Co. N°.' denota el número del compuesto. 'cv' significa enlace covalente. Los Co. N° 1-3, 7-10 y 12-16 se obtuvieron en forma de base libre. Los Co. N° 4-6 y 11 se obtuvieron en forma de sales del ácido clorhídrico (determinado mediante análisis elemental): Co. N° 4 (.HCl); Co. N° 5 (.0,8 HCl); Co. N° 6 (.1,2 HCl .1,5 H<sub>2</sub>O); Co. N° 11 (.HCl .H<sub>2</sub>O).

Tabla 1

(I-a)

Co. N°	Pr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	L <sup>1</sup>	R <sup>4a</sup>	R <sup>4b</sup>	X	L <sup>2</sup>	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	R <sup>5</sup>
1	B1	2-CH <sub>3</sub>	H	NH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	N	cv	CH	COCH <sub>3</sub>	H
2	B2	2-CF <sub>3</sub>	H	NH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	N	cv	CH	COCH <sub>3</sub>	H
3	B3	2-CF <sub>3</sub>	3-F	NH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	N	cv	CH	COCH <sub>3</sub>	H
4	B4	3-OCF <sub>3</sub>	H	NH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	N	cv	CH	COCH <sub>3</sub>	H
5	B5	3-F	5-CH <sub>3</sub>	NH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	N	cv	CH	COCH <sub>3</sub>	H

15

Co. N°	Pr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	L <sup>1</sup>	R <sup>4a</sup>	R <sup>4b</sup>	X	L <sup>2</sup>	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	R <sup>5</sup>
6	B6	2-CH <sub>3</sub>	4-F	NH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	N	cv	CH	COCH <sub>3</sub>	H
7	B7	2-F	5-CF <sub>3</sub>	NH	H	H	CH	O	CH	N	H
8	B8	2-F	5-CF <sub>3</sub>	NH	H	H	CH	O	N	N	CH <sub>3</sub>
9	B9	2-F	5-CF <sub>3</sub>	NH	H	H	N	cv	CH	COCH <sub>3</sub>	H
10	B10	2-F	5-CF <sub>3</sub>	NH	H	H	N	cv	CH	N	H
11	B11	2-F	5-CF <sub>3</sub>	NH	H	H	CH	CH <sub>2</sub>	CH	N	CH <sub>3</sub>
12	B12	2-F	5-CF <sub>3</sub>	NH	H	H	N	CH <sub>2</sub>	CH	N	H
13	B13	2-CH <sub>3</sub>	H	NH	H	H	N	cv	N	COCH <sub>3</sub>	H
14	B14	2-F	5-CF <sub>3</sub>	NH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	N	cv	CH	COCH <sub>3</sub>	H
15	B15	2-F	5-CF <sub>3</sub>	NH	H	H	CH	O	CH	N	CH <sub>3</sub>
16	B16	4-F	H	cv	H	H	N	cv	CH	COCH <sub>3</sub>	H

### Parte analítica

LCMS (Cromatografía líquida/Espectrometría de masas)

20

### Procedimiento General A

Se realizó la medida de LC utilizando un sistema Acquity UPLC (cromatografía líquida de rendimiento ultra alto) (Waters) que comprende una bomba binaria, un organizador de muestras, un calentador de columna (ajustado a 55 °C), un detector de matriz de diodos (DAD) y una columna tal como se especifica en los siguientes métodos respectivos. El flujo a través de la columna se dividió hacia un espectrómetro de MS. El detector de MS se configuró con una fuente de ionización mediante electropulverización. Los espectros de masas se adquirieron mediante un barrido desde 100 a 1000 en 0,18 segundos (s) utilizando un tiempo de permanencia de 0,02 s. El voltaje de aguja

25

del capilar fue de 3,5 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 140 °C. Se usó N<sub>2</sub> como gas nebulizador. Se realizó la adquisición de datos con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

#### Procedimiento General B

5 Se realizó la medida de HPLC utilizando un sistema Alliance HT 2790 (Waters) que comprende una bomba cuaternaria con un desgasificador, un tomamuestras automático, un horno de columna (ajustado a 40 °C, a no ser que se indique otra cosa), un detector de matriz de diodos (DAD) y una columna tal como se especifica en los siguientes métodos respectivos. El flujo a través de la columna se dividió hacia un espectrómetro de MS. El detector  
10 de MS se configuró con una fuente de ionización mediante electropulverización. Los espectros de masas se adquirieron mediante un barrido desde 100 a 1000 en 1 segundo utilizando un tiempo de permanencia de 0,1 segundos. El voltaje de aguja capilar fue de 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 140 °C. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. Se realizó la adquisición de datos con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

#### Método LCMS 1

Además del procedimiento general A: se realizó UPLC (cromatografía líquida de rendimiento ultra alto) en fase invertida sobre una columna híbrida reticulada de etilsiloxano/sílice (BEH) columna C18 (1,7 µm, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con un caudal de 0,8 ml/min. Se utilizaron dos fases móviles (acetato de amonio 25 mM en H<sub>2</sub>O/acetonitrilo 95/5; fase móvil B: acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente de un 95 % de A y 5 % de B a 5 % de A y un 95 % de B en 1,3 minutos y mantenerla durante 0,3 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 0,5 µl. El voltaje del cono fue de 30 V para un modo de ionización positivo y de 30 V para un modo de ionización negativo.

#### Método LCMS 2

Además del procedimiento general A: se realizó UPLC en fase invertida sobre una columna híbrida reticulada de etilsiloxano/sílice (BEH) columna C18 (1,7 µm, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con un caudal de 0,8 ml/min. Se utilizaron dos fases móviles (fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en H<sub>2</sub>O/metanol 95/5; fase móvil B: metanol) para ejecutar una condición de gradiente de un 95 % de A y 5 % de B a 5 % de A y 95 % de B en 1,3 minutos y manteniéndola durante 0,2 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 0,5 µl. El voltaje del cono fue de 10 V para un modo de ionización positivo y de 20 V para un modo de ionización negativo.

#### Método LCMS 3

Además del procedimiento general B: se realizó la HPLC en fase invertida en una columna C18 Xterra MS (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con un caudal de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: acetato de amonio 25 mM al 95 % + acetonitrilo al 5 %; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para ejecutar una condición de gradiente de 100 % de A a 1 % de A, 49 % de B y 50 % de C en 6,5 minutos, a 1 % de A y 99 % de B en 1 minuto y manteniendo estas condiciones durante 1 minuto y reequilibrando con 100 % de A durante 1,5 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 10 µl. El voltaje del cono fue de 10 V para un modo de ionización positivo y de 20 V para un modo de ionización negativo.

#### Método LCMS 4

Además del procedimiento general A: se realizó UPLC en fase invertida sobre una columna híbrida reticulada de etilsiloxano/sílice (BEH) columna C18 (1,7 µm, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con un caudal de 0,8 ml/min. Se utilizaron dos fases móviles (fase móvil A: acetato de amonio 10 mM en H<sub>2</sub>O/acetonitrilo 95/5; fase móvil B: acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente de un 95 % de A y 5 % de B a 5 % de A y un 95 % de B en 1,3 minutos y mantenerla durante 0,2 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 0,5 µl. El voltaje del cono fue de 10 V para un modo de ionización positivo y de 20 V para un modo de ionización negativo.

#### Puntos de fusión

55 Se determinaron algunos puntos de fusión de los compuestos (p.f.) con un DSC823e (Mettler-Toledo). Se midieron los puntos de fusión con un gradiente de temperatura de 30 °C/min. La temperatura máxima fue de 400 °C. Los valores son valores máximos.

60 En la Tabla 2a se muestran los resultados de las medidas analíticas.

Tabla 2 a: Tiempo de retención (T<sub>r</sub>) en min., [M+H]<sup>+</sup> máximo (molécula protonada), método LCMS y p.f. (punto de fusión en °C). (n.d. promedios no determinados)

Co. N°	T <sub>r</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	Método de LCMS	p.f. (°C)
1	1,15	407	1	156,8
2	1,24	461	1	n.d.
3	1,23	479	1	n.d.
4	1,29	477	1	n.d.
5	1,33	479	1	n.d.
6	1,15	425	1	n.d.
7	1,02	437	1	n.d.

Co. N°	T <sub>r</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	Método de LCMS	p.f. (°C)
8	1,08	452	1	158,0
9	1,18	451	1	145,4
10	0,86	422	1	261,8
11	1,13	449	1	n.d.
12	0,97	436	1	161,4
13	0,98	380	4	n.d.
14	1,28	479	1	n.d.
15	5,95	451	3	177,4
16	1,29	368	2	191,6

## RMN

- 5 Para numerosos compuestos, se registraron los espectros de RMN <sup>1</sup>H en un espectrómetro Bruker DPX-360 o en un espectrómetro Bruker DPX-400 con una secuencia de pulsos normalizada, funcionando a 360 MHz y 400 MHz respectivamente, utilizando CBLOROFORM-*d* (clorofórmico deuterado, CDCl<sub>3</sub>) o DMSO-*d*<sub>6</sub> (DMSO deuterado, dimetil-*d*<sub>6</sub> sulfóxido) como disolventes. Los desplazamientos químicos (δ) se indican en partes por millón (ppm) con respecto al tetrametilsilano (TMS), que se utilizó como patrón interno.

### 10 Tabla 2b: Resultados de RMN <sup>1</sup>H

Co. N°	Resultados de RMN <sup>1</sup> H
1	(360 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0,96 (s, 6H), 2,23 (s, 3H), 3,00 - 3,06 (m, 2H), 3,08 (s, 2H), 3,21 - 3,31 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 6,83 (m, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 6,92 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 7,06 (m, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7,12 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,16 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,27 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 1 H)
6	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 125 °C) δ ppm 1,14 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 3,38 (s a, 2H), 3,42 (s a, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,58 (s a, 2H), 3,77 (s, 3H), 6,83 - 6,99 (m, 4H), 7,29 (dd, <i>J</i> =8,9, 5,7 Hz, 1H), 7,40 (s a, 2 H)
8	(360 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1,61 - 1,76 (m, 2H), 2,02 (d, <i>J</i> = 12,7 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 3,11 (ddd, <i>J</i> = 12,6, 9,7, 2,6 Hz, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,67 (dt, <i>J</i> =12,8, 4,2 Hz, 2H), 5,24 (tt, <i>J</i> =8,6, 4,2 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,27 - 7,36 (m, 1H), 7,47 (dd, <i>J</i> =11,1, 8,5 Hz, 1H), 8,25 (dd, <i>J</i> =7,7, 2,4 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,90 (s, 1 H)
14	(360 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> ) δ ppm 1,08 (s, 6H), 3,16 - 3,24 (m, 2H), 3,30 (s, 2H), 3,50 - 3,57 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 6,22 (s a, 1H), 6,82 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 7,09 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 7,13 - 7,24 (m, 2H), 8,41 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1 H)
16	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 3,02 - 3,15 (m, 4H), 3,40 - 3,49 (m, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 6,84 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 2H), 6,95 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 2H), 7,37 (t, <i>J</i> = 8,9 Hz, 2H), 7,78 (dd, <i>J</i> =8,8, 5,4 Hz, 2 H)

## Farmacología

### A) Cribado de los compuestos de la invención por su actividad moduladora de la γ-secretasa

- 15 Se realizó el cribado utilizando células SKNBE2 que transportan el APP 695 natural, que se habían hecho crecer en medio Eagle modificado por Dulbecco/mezcla nutriente F-12 (DMEM/NUT-mezcla F-12) (HAM) proporcionada por Invitrogen (n° de cat. 10371-029) conteniendo suero al 5 % suplementado con Fe con dos no esenciales al 1 %, L-glutamina 2 mM, Hepes 15 mM, penicilina 50 U/ml (unidades/ml) en estreptomocina 50 µg/ml. Se hicieron crecer
- 20 células hasta casi confluencia.

- Se realizó el cribado utilizando una modificación del ensayo descrito en Citron et al (1997) Nature Medicine 3: 67. En resumen, se sembraron las células en una placa de 384 pocillos a 10<sup>4</sup> células/pocillo en Ultraculture (Lonza, BE12-725F) suplementado con glutamina al 1 % (Invitrogen, 25030-024), 1 % de aminoácidos no esenciales (NEAA), 50
- 25 U/ml de penicilina en 50 µg/ml de estreptomocina en presencia del compuesto de ensayo a diferentes concentraciones de ensayo. Se incubó la mezcla de células/compuesto durante la noche a 37 °C, CO<sub>2</sub> al 5 %. El siguiente día se valoraron los medios mediante dos inmunoensayos de tipo sándwich, para Aβ<sub>1342</sub> y Aβ<sub>total</sub>.

- Las concentraciones de Aβ<sub>total</sub> y Aβ<sub>42</sub> se cuantificaron en el sobrenadante celular usando la tecnología AphaLisa (Perkin Elmer). AphaLisa es un ensayo de tipo sándwich que utiliza anticuerpos biotinilados unidos a perlas donantes
- 30 revestidas de estreptavidina y anticuerpos conjugados con perlasceptoras. En presencia de antígeno, las perlas se ponen en estrecha proximidad. La excitación de las perlas donantes provoca la liberación de moléculas de oxígeno singlete que desencadena una cascada de transferencia de energía en las perlasceptoras, dando como resultado la emisión de luz.

- 35 Para cuantificar la cantidad de Aβ<sub>42</sub> en el sobrenadante celular, se acopló un anticuerpo monoclonal específico del extremo C de Aβ<sub>42</sub> (JRF/cAβ<sub>42</sub>/26) a las perlas receptoras y anticuerpo específico biotinilado específico del extremo N de Aβ (JRF/AβN/25) para reaccionar con las perlas donantes. Para cuantificar la cantidad de Aβ<sub>total</sub> en el

sobrenadante celular, se acopló el anticuerpo específico del extremo N de Aβ (JRF/AβN/25) a las perlas receptoras y se usó el anticuerpo específico biotinilado de la región intermedia de Aβ (4G8 biotinilado) para reaccionar con las perlas donantes.

- 5 Para obtener los valores indicados en la Tabla 3, los datos se calcularon como porcentaje de la cantidad máxima de proteína amiloide Beta 42 medida en ausencia del compuesto de ensayo. Se analizaron las curvas de dosis respuesta sigmoideas utilizando un análisis de regresión no lineal con porcentaje del control representado gráficamente frente a la concentración logarítmica del compuesto. Se utilizó una ecuación de 4 parámetros para determinar la CI<sub>50</sub>.

10

Tabla 3:

Co. N°	CI50 de Aβ42 (μm)	CI50 de Aβtotal (μm)	Co. N°	CI50 de Aβ42 (μm)	CI50 de Aβtotal (μm)	Co. N°	CI50 de Aβ42 (μm)	CI50 de Aβtotal (μm)
1	0,05	>10	7	0,72	>10	13	n.d.	n.d.
2	0,09	>10	8	0,95	>10	14	0,11	>10
3	0,05	>10	9	0,56	>10	15	0,25	>10
4	0,07	>10	10	4,90	>10	16	4,07	>10
5	0,14	>10	11	6,92	>10			
6	0,05	>10	12	>10	>10			

B) Demostración de la eficacia *in vivo*

- 15 Se pueden utilizar agentes reductores de Aβ42 de la invención para tratar la EA en mamíferos tales como seres humanos o que demuestran alternativamente la eficacia en modelos animales tales como, pero no se limita a, el ratón, rata, o cobaya. Puede no haberse diagnosticado el mamífero con EA, o puede no tener una predisposición genética para la EA, pero puede ser transgénico de tal manera que produce en exceso y eventualmente deposita Aβ de una manera similar a la que se observa en seres humanos que padecen EA.

20

Los agentes reductores de Aβ42 se pueden administrar de cualquier forma normalizada utilizando cualquier método estándar. Por ejemplo, pero no se limita a, Los agentes reductores de Aβ42 pueden estar en forma de líquido, comprimidos o cápsulas que se toman por vía oral o mediante inyección. Se pueden administrar agentes reductores de Aβ42 en cualquier dosis que sea suficiente para reducir significativamente los niveles de Aβ42 en la sangre, plasma sanguíneo, suero, líquido cerebroespinal ("LCE"), o cerebro.

25

Para determinar si la administración aguda de un agente reductor de Aβ42 reduciría los niveles de Aβ42 *in vivo*, se utilizaron roedores no transgénicos, por ejemplo, ratones o ratas. Se trataron los animales con el agente reductor de Aβ42 y se examinaron y compararon con aquellos no tratados o tratados con transportador y se cuantificaron los niveles cerebrales de Aβ42 soluble y Aβ total mediante técnicas normalizadas, por ejemplo, utilizando ELISA. Los periodos de tratamiento variaron de horas (h) a días y se ajustaron basándose en los resultados de la disminución de Aβ42 una vez que se pueda establecer el curso temporal de inicio del efecto.

30

Se muestra un protocolo típico para medir la disminución de Aβ42 *in vivo* pero es solo una de las muchas variaciones que se usarían para optimizar los niveles de Aβ detectable. Por ejemplo, los compuestos que disminuían Aβ42 se formularon en 20 % de Captisol® (un éter de sulfobutilo de la β-ciclodextrina) en agua o un 20 % de hidroxipropil β ciclodextrina. Se administraron los agentes reductores de Aβ42 como una dosis oral única o mediante cualquier vía de administración aceptable a animales a los que se había dejado en ayunas durante la noche. Después de 4 horas, se sacrificaron los animales y se analizaron los niveles de Aβ42.

40

Se recogió sangre mediante decapitación y exanguinaciones en tubos de recogida tratados con EDTA. Se centrifugó la sangre a 1900 g durante 10 minutos (min) a 4 °C y se recuperó el plasma y se criocongeló para posteriores análisis. Se retiró el cerebro del cráneo y el rombencéfalo. Se retiró el cerebelo y se separó el hemisferio izquierdo del derecho. Se almacenó el hemisferio izquierdo a -18 °C para el análisis cuantitativo de los niveles del compuesto de ensayo. Se enjuagó el hemisferio derecho con solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se congeló inmediatamente en hielo seco y se almacenó a -80 °C hasta la homogeneización durante los ensayos bioquímicos.

45

Se volvieron a suspender los cerebros de ratón de los animales no transgénicos en 8 volúmenes de DEA al 0,4 % (dietilamina) / NaCl 50 mM que contenía inhibidores de la proteasa (Roche-11873580001 o 04693159001) por gramo de tejido, por ejemplo, para 0,158 g de cerebro, se añadieron 1,264 ml de DEA al 0,4 %. Se homogeneizaron todas las muestras en el sistema FastPrep-24 (MP Biomedicals) utilizando una matriz D de lisis (MPBio nº 6913-100) a 6 m/s durante 20 segundos. Se centrifugaron los homogenados a 221.300 x g durante 50 min. A continuación se transfirieron los sobrenadantes resultantes de la alta velocidad a tubos eppendorf nuevos. Se neutralizaron nueve partes del sobrenadante con 1 parte de Tris-HCl 0,5 M, pH 6,8 y se usaron para cuantificar la Aβtotal y Aβ42.

55

5 Para cuantificar la cantidad de A $\beta$ total y de A $\beta$ 42 en la fracción soluble de los homogenados cerebrales, se utilizaron enzimoimmunoanálisis de adsorción. En resumen, se prepararon patrones (una dilución de A $\beta$ 1-40 y A $\beta$ 1-42 sintético, Bachem) en un tubo Eppendorf de 1,5 ml en Ultraculture, con concentraciones finales que variaban de 10000 a 0,3 pg/ml. Se incubaron simultáneamente las muestras y los patrones con anticuerpos del extremo N marcados con HRPO para la detección de A $\beta$ 42 y con el anticuerpo 4G8 de dominio intermedio biotinilado para la detección de A $\beta$ total. A continuación se añadieron 50  $\mu$ l de mezclas de conjugado/muestra o de mezclas de conjugado/patrones a la placa revestida con anticuerpo (los anticuerpos de captura reconocen selectivamente el final del extremo C de A $\beta$ 42, anticuerpo JRF/cA $\beta$ 42/26, para la detección de A $\beta$ 42 y del extremo N de A $\beta$ , anticuerpo JRF/rA $\beta$ /2, para la detección de A $\beta$ total). Se dejó incubar la placa durante la noche a 4 °C para permitir la formación del complejo de anticuerpo-proteína amiloide. Tras esta incubación y las posteriores etapas de lavado se finalizó la cuantificación de A $\beta$ 42 mediante ELISA con la adición del sustrato de peroxidasa fluorógeno Quanta Blu de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Pierce Corp., Rockford, IL). Se realizó una lectura de 10 a 15 min (excitación 320 nm / emisión 420 nm).

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

20 En este modelo, sería una ventaja la disminución de al menos un 20 % de A $\beta$ 42 en comparación con los animales no tratados.

25 En la Tabla 4 se muestran los resultados (dosificación oral de una dosis de 30 mg/kg) (el valor de los animales no tratados como control (Ctrl) se ajustó a 100):

Co. Nº	A $\beta$ 42 (% vs Ctrl)_Promedio	A $\beta$ total (% vs Ctrl)_Promedio
14	78	111
6	45	109
1	50	107

Ejemplos de composición

30 "Principio activo" (p.a.) como se usa a lo largo de estos ejemplos se refiere a un compuesto de Fórmula (I), incluyendo cualquiera de sus formas estereoquímicamente isómeras, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos; en concreto, para uno cualquiera de los compuestos ejemplificados.

Los ejemplos usuales de recetas para la formulación de la invención son los siguientes:

35 *1. Comprimidos*

Principio activo 5 a 50 mg  
 fosfato dicálcico 20 mg  
 Lactosa 30 mg  
 Talco 10 mg  
 Estearato de magnesio 5 mg  
 almidón de patata hasta 200 mg

*2. Suspensión*

40 Se preparó una suspensión acuosa para la administración oral de tal manera que cada mililitro contiene 1 a 5 miligramos de principio activo, 50 mg de carboximetilcelulosa de sodio, 1 mg de benzoato de sodio, 500 mg de sorbitol y agua hasta 1 ml.

*3. Inyectable*

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

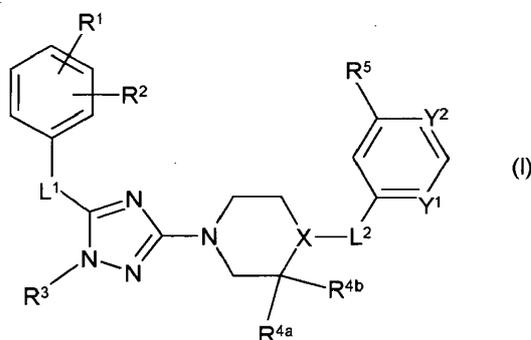
*4. Pomada*

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

50 En este ejemplo, se puede sustituir el principio activo con la misma cantidad de cualquiera de los compuestos de acuerdo con la presente invención, en particular con la misma cantidad de cualquiera de los compuestos ejemplificados.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



- 5 o una de sus formas estereoisómeras, en las que  
 $R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo  $C_{1-4}$ , alquiloxi  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con uno o más sustituyentes halo, y alquiloxi  $C_{1-4}$  sustituido con uno o más sustituyentes halo;
- 10  $L^1$  es  $NR^6$ , O, carbonilo o un enlace covalente; en la que  $R^6$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ;  
 $R^3$  representa alquilo  $C_{1-4}$ ;  
 $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo  $C_{1-4}$ ;  
X es N o CH;  
 $L^2$  es O,  $CH_2$  o un enlace covalente; con la condición de que cuando  $L^2$  es O, entonces X es CH;  
15  $R^5$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ .  
 $Y^1$  es CH o N;  
 $Y^2$  es  $CR^7$  o N; en la que  $R^7$  representa H o alquiloxi  $C_{1-4}$ ;  
o una sal de adición o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables.
- 20 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  son idénticos y ambos representan hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ .
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que  
 $R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$   
25 sustituido con uno o más sustituyentes halo, y alquiloxi  $C_{1-4}$  sustituido con uno o más sustituyentes halo;  
 $L^1$  es NH o un enlace covalente;  
 $R^3$  representa alquilo  $C_{1-4}$ ;  
 $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  son idénticos y ambos representan hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ,  
X es N o CH;  
30  $L^2$  es O,  $CH_2$  o un enlace covalente; con la condición de que cuando  $L^2$  es O, entonces X es CH;  
 $R^5$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ .  
 $Y^1$  es CH o N; y  
 $Y^2$  es  $CR^7$  o N; en la que  $R^7$  representa alquiloxi  $C_{1-4}$ .
- 35 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que  
 $R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, metilo, trifluorometilo, y trifluorometoxi;  
 $L^1$  es NH o un enlace covalente;  
 $R^3$  representa metilo;  
40  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  son idénticos y ambos representan hidrógeno o metilo;  
X es N o CH;  
 $L^2$  es O,  $CH_2$  o un enlace covalente; con la condición de que cuando  $L^2$  es O, entonces X es CH;  
 $R^5$  es hidrógeno o metilo,  
 $Y^1$  es CH o N;  
45  $Y^2$  es  $CR^7$  o N; en la que  $R^7$  representa metoxi.
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que  
 $R^1$  está en la posición 2 y se selecciona entre el grupo que consiste en halo, alquilo  $C_{1-4}$ , alquiloxi  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$   
50 sustituido con uno o más sustituyentes halo, y alquiloxi  $C_{1-4}$  está sustituido con uno o más sustituyentes halo; y donde  
 $R^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo  $C_{1-4}$ , alquiloxi  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con uno o más sustituyentes halo, y alquiloxi  $C_{1-4}$  sustituido con uno o más sustituyentes halo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que  
 $R^1$  representa metilo y está en la posición 2, y  $R^2$  representa hidrógeno o flúor y está en la posición 4;  
 $L^1$  es NH;  
 $R^3$  representa metilo;  
 5  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  son idénticos y ambos representan metilo;  
 $X$  es N;  
 $L^2$  es un enlace covalente;  
 $R^5$  es hidrógeno;  
 $Y^1$  es  $CH_2$ ;  
 10  $Y^2$  es  $CR^7$ ; en la que  $R^7$  representa metoxi.
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que  $L^1$  es  $NR^6$  o un enlace covalente.
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 en el que  $L^1$  es NH.
- 15 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que  $X$  es N y  $L^2$  es un enlace covalente.
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que  
 consiste en  
 20 3-[4-(4-metoxifenil)-3,3-dimetil-1-piperazinil]-1-metil-N-(2-metilfenil)-1H-1,2,4-triazol-5-amina,  
 N-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-3,3-dimetil-1-piperazinil]-1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-amina, y  
 N-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-3,3-dimetil-1-piperazinil]-1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-amina.1,2HCl.1,5 H<sub>2</sub>O,  
 sus formas estereoisómeras,  
 25 y sus sales de adición y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.
11. Una composición farmacéutica que comprende un transportador farmacéuticamente aceptable y, como principio  
 activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto tal como se define en una cualquiera de las  
 reivindicaciones 1 a 10.
- 30 12. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso como medicamento.
13. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en el tratamiento o la  
 prevención de una enfermedad o afección seleccionada entre enfermedad de Alzheimer, lesión cerebral traumática,  
 deterioro cognitivo leve, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewis, angiopatía amiloide cerebral,  
 35 demencia por múltiples infartos, demencia pugilística, síndrome de Down, demencia asociada a enfermedad de  
 Parkinson y demencia asociada con la proteína beta amiloide.
14. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que la enfermedad es enfermedad de  
 Alzheimer.