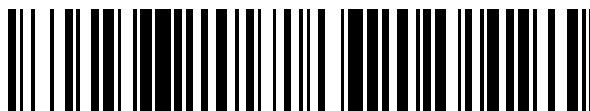


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 605 632**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/4192 (2006.01)

A61K 31/4196 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.09.2013** **PCT/EP2013/068968**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.03.2014** **WO14041106**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.09.2013** **E 13762475 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.10.2016** **EP 2895478**

54 Título: **Derivados triazol carboxamida**

30 Prioridad:

17.09.2012 EP 12184613

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

15.03.2017

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)

Grenzacherstrasse 124

4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

GALLEY, GUIDO;

GHELLAMALLAH, CÉDRIC;

NORCROSS, ROGER y

PFLIEGER, PHILIPPE

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

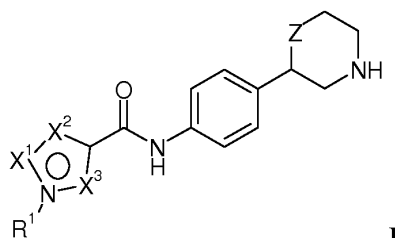
ES 2 605 632 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados triazol carboxamida

5 La invención se refiere a compuestos de fórmula



en el que

10

R¹ es fenilo o piridinilo, opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno y alcoxi inferior sustituido con halógeno;

X¹ es -N = o CH;

X² es CR² o = N -;

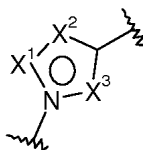
15

X³ es -N = o CH;

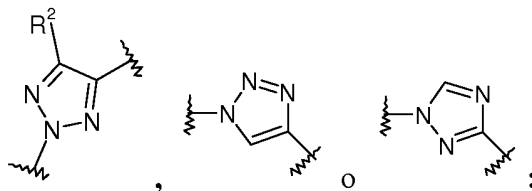
con la condición de que sólo dos de X¹, X² o X³ son nitrógeno;

en el que

20



es un grupo triazol, seleccionado de



25

R² es hidrógeno o alquilo inferior;

Z es un enlace, -O- o -CH₂-;

30

o a sales de adición de ácido farmacéuticamente adecuadas de los mismos.

La invención incluye todas las mezclas racémicas, todos sus enantiómeros y/o isómeros ópticos correspondientes. Además, todas las formas tautómeras de compuestos de fórmula I también están abarcadas por la presente invención.

35

Se ha encontrado que los compuestos de fórmula I tienen una buena afinidad con los receptores asociados a la amina traza (TAAR), especialmente para TAAR1. Los compuestos pueden usarse para el tratamiento de la depresión, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastornos relacionados con el estrés, trastornos psicóticos tales como esquizofrenia, enfermedades neurológicas tales como la enfermedad de Parkinson, trastornos neurodegenerativos tales como enfermedad de Alzheimer, epilepsia, migraña, hipertensión, abuso de sustancias y trastornos metabólicos tales como trastornos alimentarios, diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad, dislipidemia, trastornos del consumo y asimilación de energía, trastornos y malfuncionamiento de la homeostasis de la temperatura corporal, trastornos del sueño y ritmo circadiano y trastornos cardiovasculares .

45

Algunos de los efectos fisiológicos (es decir, efectos cardiovasculares, hipotensión, inducción de sedación) que se han descrito para los compuestos que pueden unirse a receptores adrenérgicos (WO02/076950, WO97/12874 o PE 0717 037) se pueden considerar como efectos secundarios indeseables en el caso de medicamentos

destinados a tratar enfermedades del sistema nervioso central como se ha descrito anteriormente. Por lo tanto, es deseable obtener medicamentos que tengan selectividad para el receptor TAAR1 frente a los receptores adrenérgicos. Los objetos de la presente invención muestran selectividad para el receptor TAAR1 frente a los receptores adrenérgicos, en particular la buena selectividad frente a los receptores adrenérgicos alfa1 y alfa2 humanos y de rata.

Las aminas biógenas clásicas (serotonina, norepinefrina, epinefrina, dopamina, histamina) juegan un papel importante como neurotransmisores en el sistema nervioso central y periférico [1]. Su síntesis y almacenamiento, así como su degradación y reabsorción después de la liberación están estrictamente regulados. Un desequilibrio en los niveles de aminas biógenas es conocido por ser responsable de la alteración de la función cerebral en muchas condiciones patológicas [2-5]. Una segunda clase de compuestos amínicos endógenos, las denominadas aminas traza (AT) se superponen significativamente con las aminas biógenas clásicas con respecto a la estructura, el metabolismo y la localización subcelular. Las AT incluyen p-tiramina, β-feniletilamina, triptamina y octopamina, y están presentes en el sistema nervioso de mamíferos a niveles generalmente más bajos que las aminas biógenas clásicas [6].

Su desregulación se ha relacionado con varias enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia y la depresión [7] y para otras afecciones como trastorno por déficit de atención con hiperactividad, migraña, enfermedad de Parkinson, abuso de sustancias y trastornos de la alimentación [8, 9].

Durante mucho tiempo, los receptores específicos de AT sólo se habían hipotetizado sobre la base de sitios de unión AT en el SNC de alta afinidad anatómicamente discretos en los seres humanos y otros mamíferos [10, 11]. Por consiguiente, se cree que los efectos farmacológicos de las AT están mediados a través de la maquinaria bien conocida de las aminas biógenas clásicas, ya sea por activar su liberación, por inhibir su recaptación o por "reaccionar de forma cruzada" con sus sistemas receptores [9,12,13]. Esta visión cambió significativamente con la reciente identificación de varios miembros de una nueva familia de GPCR, los receptores asociados a las aminas traza (TAAR) [7, 14]. Hay 9 genes TAAR en humanos (incluyendo 3 pseudogenes) y 16 genes en ratón (incluyendo 1 pseudogen). Los genes TAAR no contienen intrones (con una excepción, TAAR2 contiene 1 intrón) y están situados uno junto al otro en el mismo segmento cromosómico. La relación filogenética de los genes receptores, de acuerdo con una comparación por similitud de farmacóforo de GPCR en profundidad y datos farmacológicos sugieren que estos receptores forman tres subfamilias distintas [7, 14]. TAAR1 está en la primera subclase de cuatro genes (TAAR1-4) altamente conservados entre humanos y roedores. Las AT activan TAAR1 mediante Gαs. Se demostró que la desregulación de las AT contribuye a la etiología de diversas enfermedades como la depresión, la psicosis, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, el abuso de sustancias, la enfermedad de Parkinson, la migraña, los trastornos alimentarios, los trastornos metabólicos y por lo tanto los ligandos TAAR1 tienen un alto potencial para el tratamiento de estas enfermedades.

El documento WO 2011/076678 describe derivados de carboxamida para uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la función biológica de los TAAR.

Por lo tanto, existe un amplio interés para aumentar el conocimiento sobre los receptores asociados a las aminas traza.

Referencias utilizadas:

- 1 Deutch, A.Y. y Roth, R.H. (1999) Neurotransmitters. In Fundamental Neuroscience (2ª edn) (Zigmond, M.J., Bloom, F.E., Landis, S.C., Roberts, J.L. y Squire, L.R., eds.), págs. 193-234, Academic Press;
- 2 Wong, M.L. y Licinio, J. (2001) Research and treatment approaches to depression. Nat. Rev. Neurosci. 2, 343-351;
- 3 Carlsson, A. et al. (2001) Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: new evidence. Ana. Rev. Pharmacol. Toxicol. 41, 237-260;
- 4 Tuite, P. y Riss, J. (2003) Recent developments in the pharmacological treatment of Parkinson's disease. Expert Opin. Investig. Drugs 12, 1335-1352,
- 5 Castellanos, F.X. Y Tannock, R. (2002) Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. Nat. Rev. Neurosci. 3, 617-628;
- 6 Usdin, Earl; Sandler, Merton; Editores. Psychopharmacology Series, vol. 1: Trace Amines and the Brain. [Actas de un Grupo de Estudio en la 14ª Reunión Anual del Colegio Americano de Neuropsicopatología, San Juan, Puerto Rico] (1976);
- 7 Lindemann, L. y Hoener, M. (2005) A renaissance in trace amines inspired by a novel GPCR family. Trends in Pharmacol. Sci. 26, 274-281;
- 8 Branchek, T.A. Y Blackburn, T.P. (2003) Trace amine receptors as targets for novel therapeutics: legend, myth and fact. Curr. Opin. Pharmacol. 3, 90-97;
- 9 Premont, R.T. Et al. (2001) Following the trace of elusive amines. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 98, 9474-9475;
- 10 Mousseau, D.D. Y Butterworth, R.F. (1995) A high-affinity [3H] tryptamine binding site in human brain. Prog. Brain Res. 106, 285-291;
- 11 McCormack, J.K. Et al. (1986) Autoradiographic localization of tryptamine binding sites in the rat and dog

central nervous system. J. Neurosci. 6, 94-101;

12 Dyck, L.E. (1989) Release of some endogenous trace amines from rat striatal slices in the presence and absence of a monoamine oxidase inhibitor. Life Sci. 44, 1149-1156;

13 Parker, E.M. y Cubeddu, L.X. (1988) Comparative effects of amphetamine, phenylethylamine and related drugs on dopamine efflux, dopamine uptake and mazindol binding. J. Pharmacol. Exp. Ther. 245, 199-210;

14 Lindemann, L. et al. (2005) Trace amine associated receptors form structurally and functionally distinct subfamilies of novel G protein-coupled receptors. Genomics 85, 372-385.

Los objetos de la presente invención son nuevos compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, su uso para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la función biológica de los receptores asociados a las aminas traza, su fabricación y medicamentos basados en un compuesto de acuerdo con la invención en el control o prevención de enfermedades tales como depresión, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, trastornos relacionados con el estrés, trastornos psicóticos tales como esquizofrenia, enfermedades neurológicas tales como enfermedad de Parkinson, trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Alzheimer, epilepsia, migraña, el abuso de sustancias y los trastornos metabólicos tales como trastornos alimentarios, diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad, dislipidemia, trastornos del consumo y asimilación de energía, trastornos y malfuncionamiento de la homeostasis de la temperatura corporal, trastornos del sueño y ritmo circadiano, y trastornos cardiovasculares.

Las indicaciones preferidas que utilizan los compuestos de la presente invención son la depresión, la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la ansiedad y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y la diabetes.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "alquilo inferior" indica un grupo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo, t-butilo y similares. Los grupos alquilo preferidos son grupos con 1 a 4 átomos de carbono.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "alquilo inferior sustituido con halógeno" indica un grupo alquilo como se ha definido anteriormente y en el que al menos un átomo de hidrógeno está sustituido por halógeno.

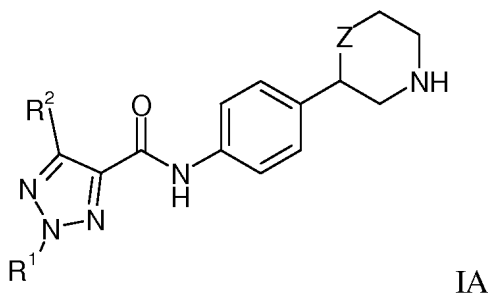
Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "alcoxi inferior" indica un grupo en el que el residuo de alquilo es como se ha definido anteriormente y que está unido mediante un átomo de oxígeno.

El término "halógeno" significa cloro, yodo, flúor y bromo.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "alcoxi inferior sustituido con halógeno" indica un grupo alcoxi como se ha definido anteriormente y en el que al menos un átomo de hidrógeno está sustituido por halógeno.

El término sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables abarca sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

Una realización de la invención son compuestos de fórmula IA



R¹ es fenilo o piridinilo, opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno y alcoxi inferior sustituido con halógeno;

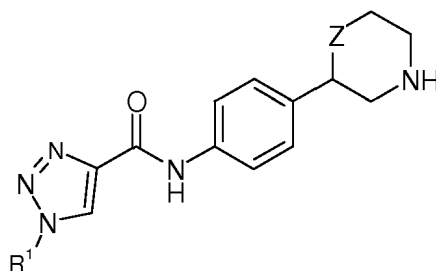
R² es hidrógeno o alquilo inferior;

Z es un enlace, -O- o -CH₂-;

o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente adecuadas, por ejemplo los siguientes compuestos.

(S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 (S)-5-metil-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 (S)-2-(4-clorofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 (R)-5-metil-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 (R)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 (S)-2-(4-(fluorofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 (S)-N-(4-(morfolin-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 (S)-2-(3-fluorofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 (S)-2-(3-clorofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-triazol-4-carboxamida
 (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-2-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 (S)-2-(4-(difluorometoxi)fenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 Clorhidrato de (S)-N-(4-(Morfolin-2-Fenil)-2-p-tolil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 (S)-2-(4-metoxifenil)-N-(4-(morfolin-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 (S)-2-(4-etoxifenil)-N-(4-(morfolin-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 Clorhidrato (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-2-m-tolil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 (S)-2-(3-metoxifenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 (S)-2-(3-metoxifenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenilo)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 (RS)-2-fenil-N-(4-(pirrolidin-3-il)fenil)-2H-1,2,3-triazol-carboxamida o
 2-fenil-N-(4-(piperidin-3-il)fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

Una realización adicional de la invención son compuestos de fórmula IB



en el que

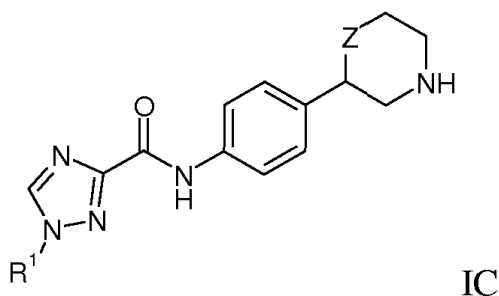
R¹ es fenilo o piridinilo, opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno y alcoxi inferior sustituido con halógeno;

Z es un enlace, -O- o -CH₂-;

o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente adecuadas, por ejemplo los siguientes compuestos

(S)-1-(4-(difluorometoxi)fenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 (S)-1-(4-fluorofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 (S)-1-(3-fluorofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 Clorhidrato de (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-p-tolil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 (S)-1-(4-metoxifenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 (S)-1-(4-etoxifenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 Clorhidrato de (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-m-tolil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 (S)-1-(3-metoxifenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 (S)-1-(3-etoxifenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 (S)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida o
 (RS)-1-(4-(difluorometoxi)fenil)-N-(4-(pirrolidin-3-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

Una realización adicional de la invención son compuestos de fórmula IC



en el que

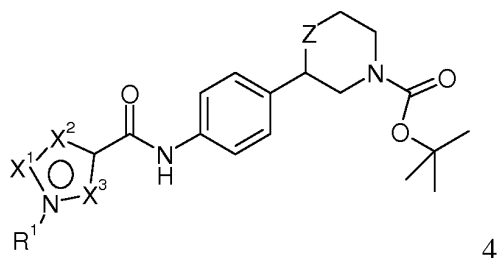
- 5 R^1 es fenilo o piridinilo, opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno y alcoxi inferior sustituido con halógeno;

Z es un enlace, -O- o $-CH_2-$;

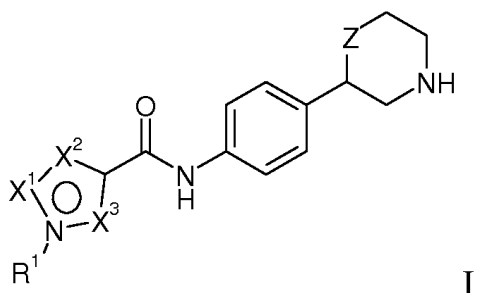
- 10 o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente adecuadas, por ejemplo el siguiente compuesto (S)-1-(4-(difluorometoxi)fenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida.

Los presentes compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante procedimientos descritos a continuación, dichos procedimientos comprenden

- a) eliminar por escisión el grupo protector de N de compuestos de fórmula



para formar un compuesto de fórmula



en el que las definiciones son como se han descrito anteriormente y,

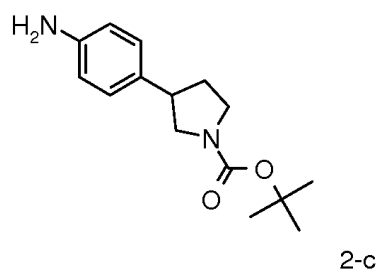
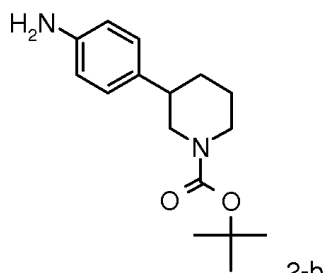
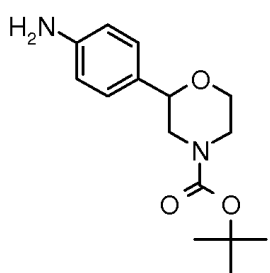
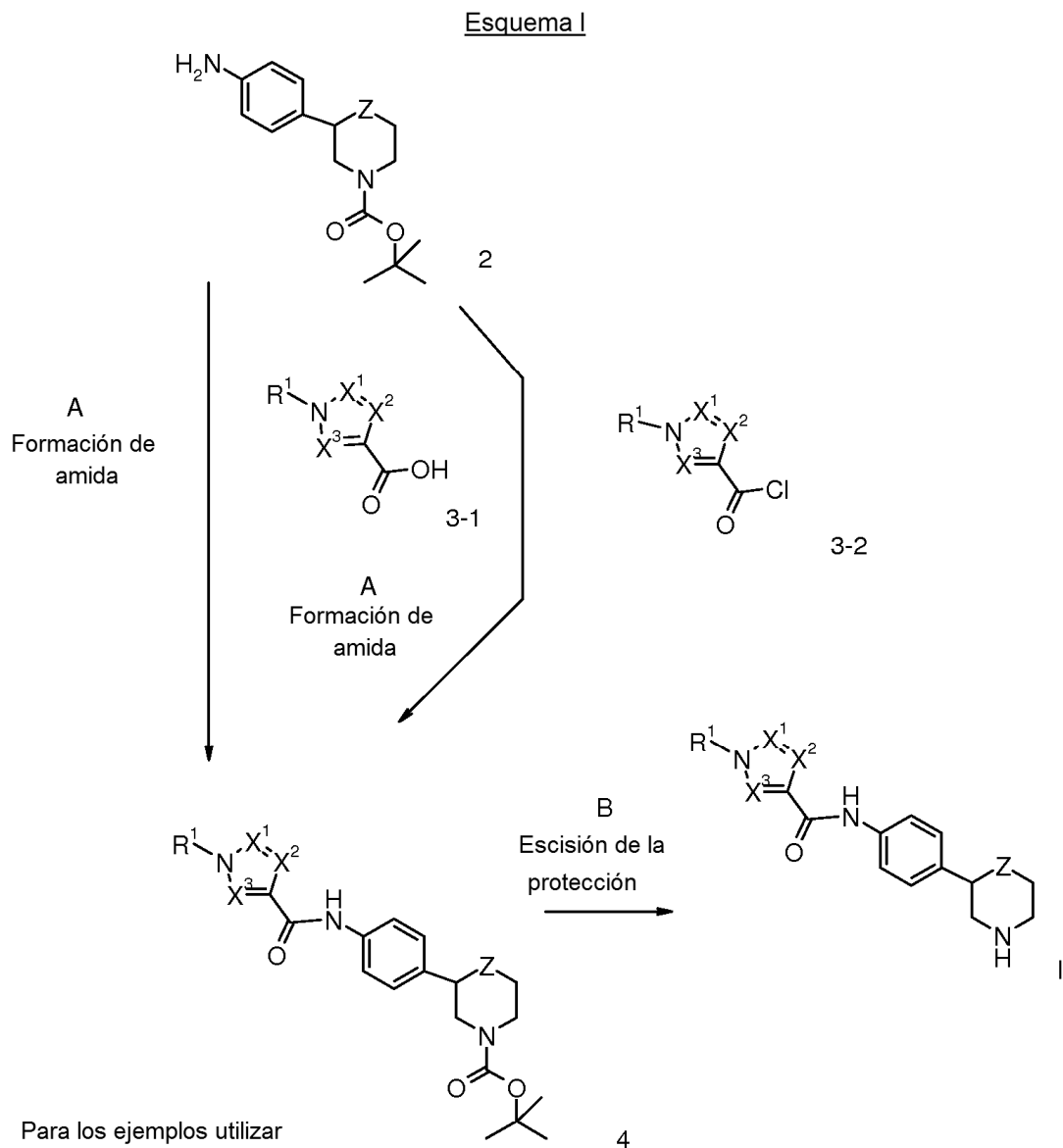
si se desea, la conversión de los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

La preparación de compuestos de fórmula I de la presente invención puede llevarse a cabo en vías sintéticas secuenciales o convergentes. La síntesis de los compuestos de la invención se muestran en el siguiente esquema 1 y en la descripción de 36 ejemplos específicos. Las habilidades requeridas para llevar a cabo las reacciones y la purificación de los productos resultantes son conocidas por los expertos en la técnica. Los sustituyentes e índices usados en la siguiente descripción de los procesos tienen el significado proporcionado aquí anteriormente a menos que se indique lo contrario.

Con más detalle, los compuestos de fórmula I se pueden fabricar por los métodos proporcionados a continuación, por los métodos proporcionados en los ejemplos o por métodos análogos. Las condiciones de reacción apropiadas para las etapas de reacción individuales son conocidas por un experto en la técnica. La

secuencia de reacción no se limita a la que se muestra en el esquema 1, sin embargo, dependiendo de los materiales de partida y su correspondiente reactividad, la secuencia de etapas de reacción puede alterarse libremente. Los materiales de partida están comercialmente disponibles o pueden prepararse por métodos análogos a los métodos proporcionados a continuación, por métodos descritos en las referencias citadas en la descripción o en los ejemplos, o por métodos conocidos en la técnica.

Procedimiento general:



Los sustituyentes son como se han descrito anteriormente.

Etapa A: La formación de amida puede conseguirse mediante una reacción de acoplamiento entre una amina 2 y compuestos de cloruro de ácido 3-2 en disolventes halogenados tales como diclorometano o 1,2-dicloroetano o disolventes etéreos tales como éter dietílico, dioxano, THF, DME o TBME, en presencia de una base orgánica tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina. Ejemplos de aminas apropiadas 2 incluyen derivados de morfolina N-protegidos tales como 2-a [CAS 1002726-96-6], derivados de piperidina tales como 2-b [CAS 875798-79-1], derivados de pirrolidina tales como 2-c [CAS 908334-28-1]. Las condiciones preferidas son trietilamina en THF a temperatura ambiente durante 18 horas. Si se desea, el compuesto de cloruro de acilo 3-2 se puede preparar in situ a partir del correspondiente ácido carboxílico 3-1 mediante tratamiento con cloruro de oxalilo o 1-cloro-N,N,2-trimetilpropilamina en disolventes halogenados tales como diclorometano o 1,2-dicloroetano o disolventes etéreos tales como éter dietílico, dioxano, THF, DME o TBME en presencia de un catalizador tal como DMF. Las condiciones preferidas son diclorometano a temperatura ambiente durante 1 hora.

Alternativamente, la formación de amida puede realizarse mediante una reacción de acoplamiento entre una amina 2 y ácidos carboxílicos 3-1 en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como DCC, EDC, TBTU, HBTU o HATU en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, N, N-diisopropiletilamina o N-metilmorfolina en disolventes halogenados tales como DMF, diclorometano o 1,2-dicloroetano o disolventes etéreos tales como éter dietílico, dioxano, THF, DME o TBME. Las condiciones preferidas son BTU con N-metilmorfolina en DMF a 60 ° C durante 18 horas.

Etapa B: La eliminación del grupo protector B de BOC puede efectuarse con ácidos minerales tales como HCl, H₂SO₄ o H₃PO₄ o ácidos orgánicos tales como CF₃COOH, CHCl₂COOH, HOAc o ácido p-toluenosulfónico en disolventes tales como CH₂Cl₂, CHCl₃, THF, dioxano, MeOH, EtOH o H₂O a 0 hasta 80°C. Las condiciones preferidas son HCl en dioxano a 60 ° C durante 1-20 horas.

Aislamiento y purificación de los compuestos

El aislamiento y la purificación de los compuestos e intermediarios descritos en la presente memoria se pueden efectuar, si se desea, mediante cualquier procedimiento de separación o purificación adecuado tal como, por ejemplo, filtración, extracción, cristalización, cromatografía en columna, cromatografía en capa fina, cromatografía en capa gruesa, cromatografía líquida preparatoria de baja o alta presión o una combinación de estos procedimientos. Pueden obtenerse ilustraciones específicas de procedimientos de separación y aislamiento adecuados haciendo referencia a las preparaciones y ejemplos que se dan a continuación. Sin embargo, también podrían utilizarse otros procedimientos equivalentes de separación o aislamiento. Las mezclas racémicas de compuestos quirales de fórmula I se pueden separar usando HPLC quiral.

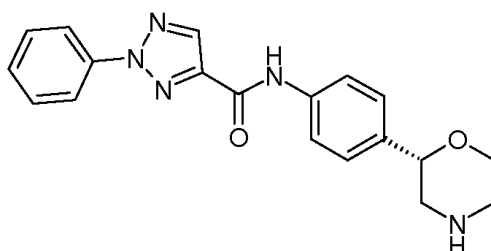
Sales de compuestos de fórmula I

Los compuestos de fórmula I son básicos y pueden convertirse en una sal de adición de ácido correspondiente. La conversión se lleva a cabo por tratamiento con al menos una cantidad estequiométrica de un ácido apropiado, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Normalmente, la base libre se disuelve en un disolvente orgánico inerte tal como éter dietílico, acetato de etilo, cloroformo, etanol o metanol y similares, y el ácido se añade en un disolvente similar. La temperatura se mantiene entre 0 °C y 50 °C. La sal resultante precipita espontáneamente o puede sacarse de la solución con un disolvente menos polar.

Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de fórmula I se pueden convertir en las correspondientes bases libres por tratamiento con al menos un equivalente estequiométrico de una base adecuada tal como hidróxido sódico o potásico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, amoníaco y similares.

Ejemplo 1

Clorhidrato de (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



a) Preparación de 2-(4-(2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)fenil)morfolin-4-carboxilato de (S)-terc-butilo:

En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se añadió ácido 2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (CAS 13306-99-5) (59,8 mg, 316 μ mol, Eq: 1,1) 2-(4-aminofenil)morfolin-4-carboxilato de (S)-terc-butilo (80 mg, 287 μ mol, Eq: 1,00), N-metilmorfolina (87,2 mg, 94,8 μ l, 862 μ mol, Eq: 3) y HBTU (164 mg, 431 μ mol, Eq: 1,5) se combinaron con DMF (2 ml) para proporcionar una solución amarilla. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 60°C. La mezcla se vertió en agua (10 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con NaHCO₃, salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar una mezcla bruta de color marrón. Esta mezcla se diluyó con éter, se agitó durante 15 minutos y la suspensión se filtró. El sólido resultante se lavó varias veces con éter para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido amarillo claro (35 mg, 27,1%). EM (ISP): 394,0 ([M+H]⁺-isobuteno).

b) Clorhidrato de (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida:

A una solución de 2-(4-(2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)fenil)morfolin-4-carboxilato de (S)-terc-butilo (30 mg, 66,7 μ mol, Eq: 1,00) en dioxano (2 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (250 μ l, 1,00 mmol, Eq: 15). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 48 horas. A la mezcla se añadieron 2 ml de éter dietílico y se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se concentró a alto vacío para proporcionar la sal de HCl esperada en forma de un sólido amarillo claro (24 mg, 93,2%). EM (ISP): 350,3 ([M+H]⁺).

Preparación de 2-(4-aminofenil) morfolin-4-carboxilato de (S)-terc-butilo:

Etap a) (S)-2-(4-bromofenil) morfolina:

Se separaron 2,27 g de (RS)-2-(4-bromo-fenil)-morfolina (CAS-1131220-82-0) en una columna de Chiralpak IA HPLC (8x32 cm) usando n-heptano/etanol (1:11) + DEA al 0,1%. (S)-2-(4-bromo-fenil)-morfolina: fracciones recogidas desde 7,6 min a 9,4 min. Rendimiento 0,97 g (42,9%) con 97,4% de ee (R)-2-(4-bromo-fenil)-morfolina: fracciones recogidas desde 9,8 min a 13,9 min. Rendimiento 0,99 g (43,6%) con 97,4% ee

Etap b) 2-(4-bromofenil)-morfolin-4-carboxilato de (S)-terc-butilo:

Se trataron (S)-2-(4-bromo-fenil)-morfolina (36,3 g, 150 mmol) y N, N-diisopropiletilamina (23,3 g, 31,4 ml, 180 mmol) en THF (360 ml) con dicarbonato de di-terc-butilo (39,3 g, 180 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 17 h a TA, se concentró al vacío, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido cítrico 1 M (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El material bruto se cristalizó en hexano para proporcionar 47,1 g (92%) de 2-(4-bromofenil)-morfolin-4-carboxilato de (S)-terc-butilo como un sólido blanquecino. EM (ISP): 344,1 ([M+H]⁺).

Etap c) 2-(4-(difenilmetilenamino)fenil)morfolin-4-carboxilato de (S)-terc-butilo:

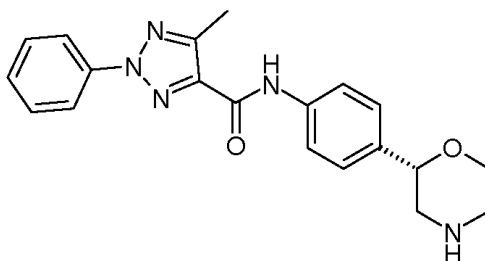
2-(4-bromofenil)-morfolin-4-carboxilato de (S)-terc-butilo (47 g, 137 mmol), difenilmetanimina (29,9 g, 27,6 mmol, 165 mmol), BINAP (6,41 g, 10,3 mmol) y Pd₂(dba)₃ (3,14 g, 3,43 mmol) se disolvieron bajo argón en tolueno seco y desaireado (940 ml) y se trató con tert-butoxido sódico (18,5 g, 192 mmol). La mezcla de color marrón oscuro se agitó a 90°C durante 18 h. La mezcla de reacción amarilla/marrón se diluyó con tolueno (700 ml), se enfrió a TA y se extrajo dos veces con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El producto bruto se diluyó con 300 ml de hexano, se agitó durante 1 h y se filtró, dando lugar a un sólido naranja (68 g) que se purificó por cromatografía en columna (1,3 kg de gel de sílice, 20% de acetato de etilo/heptano). Las fracciones combinadas y concentradas se suspendieron en hexano, se agitaron durante 17 h, se separaron por filtración y se secaron a alto vacío, para producir 54,1 g (89%) de sólido amarillo. EM (ISP): 443,3 ([M+H]⁺).

Etap d) 2-(4-aminofenil) morfolin-4-carboxilato de (S)-terc-butilo:

Una suspensión de 2-(4-(difenilmetilenamino)fenil)morfolino-4-carboxilato de (S)-terc-butilo (54,1 g, 122 mmol), formiato de amonio (116 g, 1,83 mol) y Pd/C al 5% (6,5 g, 3,06 mmol) en metanol (930 ml) se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo y agua. La fase orgánica se extrajo dos veces con HCl 0,5 M. Las fases acuosas combinadas se basificaron con NaOH 2 M y se extrajeron dos veces con DCM. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se secaron al vacío, proporcionando 31,95 g de sólido blanquecino. EM (ISP): 279,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 2

Clorhidrato de (S)-5-metil-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

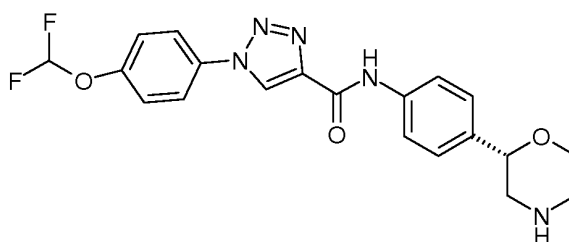


El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 1 etapa a) usando ácido 5-metil-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (CAS 22300-56-7) en lugar de ácido 2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico.

Etapa b) A una solución de 2-(4-(5-metil-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)fenil)morfolino-4-carboxilato de (S)-terc-butilo (106 mg, 229 μ mol, Eq: 1,00) en dioxano (298 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (858 μ l, 3,43 mmol, Eq: 15). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante una noche. A la mezcla se le añadieron 2 ml de dioxano y se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se concentró a alto vacío para proporcionar la sal de HCl esperada en forma de un sólido blanco (82 mg, 90%). Sólido blanco. EM (ISP): 364,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 3

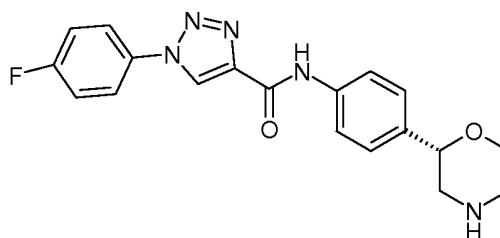
Clorhidrato de (S)-1-(4-(difluorometoxi)-fenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó en analogía con el Ejemplo 2 usando ácido 1-(4-(difluorometoxi)-fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (CAS 1096995-13-9) en lugar de ácido 5-metil-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico en la etapa a). Sólido blanco. EM (ISP): 416,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 4

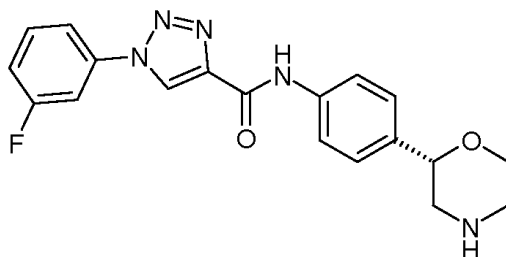
Clorhidrato de (S)-1-(4-fluorofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 2 usando ácido (1-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (CAS 214541-35-2) en lugar de ácido 5-metil-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico en la etapa a). Sólido blanco. EM (ISP): 368,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 5

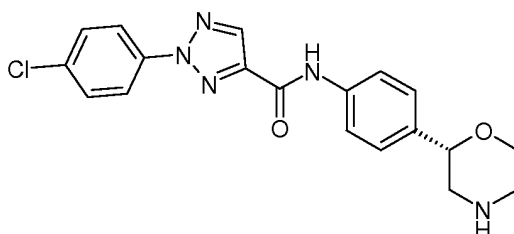
Clorhidrato de (S)-1-(3-fluorofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 2 usando ácido (1-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (CAS 944905-84-4) en lugar de ácido 5-metil-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico en la etapa a). Sólido amarillo claro. EM (ISP): 368,0 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 6

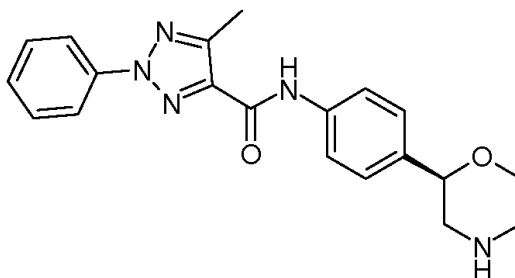
Clorhidrato de (S)-2-(4-clorofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 2 usando ácido 2-(4-clorofenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (CAS 89522-59-8) en lugar de ácido 5-metil-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico en la etapa a). Sólido amarillo claro. EM (ISP): 384,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 7

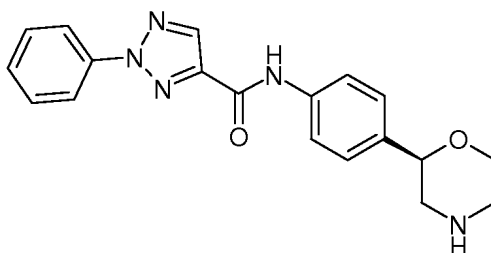
Clorhidrato de (R)-5-metil-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 2 usando ácido 5-metil-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (CAS 22300-56-7) en lugar de ácido 5-metil-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico y 2-(4-aminofenil)morfolino-4-carboxilato de (R)-terc-butilo en lugar de 2-(4-aminofenil)morfolino-4-carboxilato de (S)-terc-butilo en la etapa a). Sólido amarillo claro. EM (ISP): 364,1 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 8

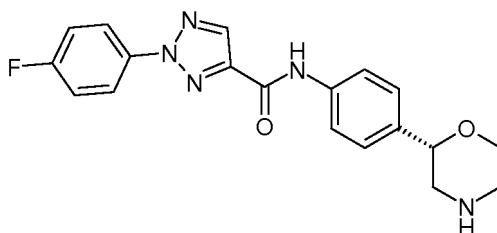
Clorhidrato de (R)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 2 usando ácido 2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (CAS 13306-99-5) en lugar de ácido 5-metil-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico y 2-(4-aminofenil)morfolin-4-carboxilato de (R)-terc-butilo en lugar de 2-(4-aminofenil)-morfolin-4-carboxilato de (S)-terc-butilo en la etapa a). Sólido amarillo. EM (ISP): 350,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 9

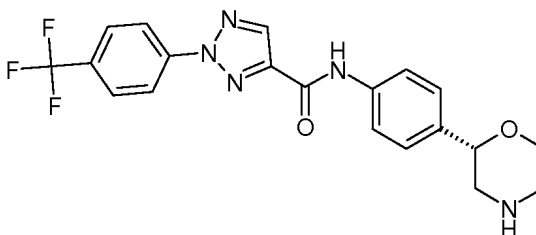
Clorhidrato de (S)-2-(4-fluorofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 2 usando ácido 2-(4-fluorofenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (CAS 833-60-3) en lugar de ácido 5-metil-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico en la etapa a). Sólido blanco. EM (ISP): 368,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 10

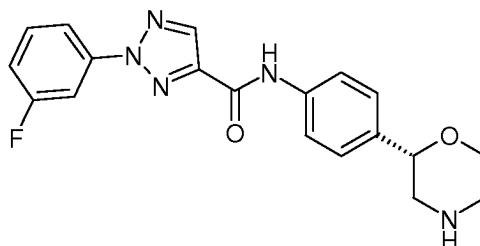
Clorhidrato de (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 2 usando ácido 2-(4-(trifluorometil)fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (CAS 1368530-38-4) en lugar de ácido 5-metil-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico en la etapa a). Sólido amarillo claro. EM (ISP): 418,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 11

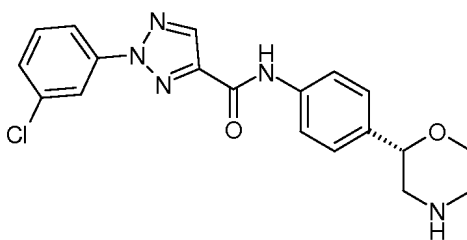
Clorhidrato de (S)-2-(3-fluorofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 2 usando ácido 2-(3-fluorofenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (CAS 833-54-5) en lugar de ácido 5-metil-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico en la etapa a). Sólido blanco. EM (ISP): 368,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 12

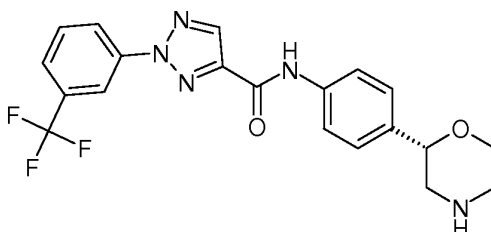
Clorhidrato de (S)-2-(3-clorofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 2 usando ácido 2-(3-clorofenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (CAS 90839-69-3) en lugar de ácido 5-metil-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico en la etapa a). Sólido blanquecino. EM (ISP): 384,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 13

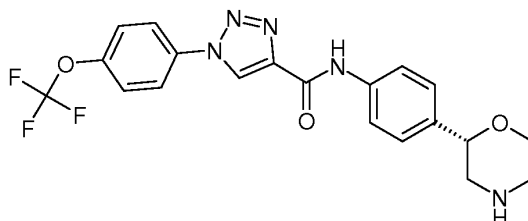
Clorhidrato de (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-2-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 2 usando ácido 2-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (CAS 1368509-73-2) en lugar de ácido 5-metil-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico en la etapa a). Sólido blanco. EM (ISP): 418,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 14

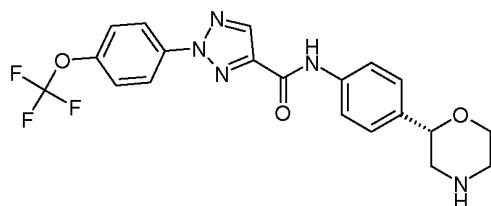
Clorhidrato de (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 2 usando ácido 1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (CAS 1338653-72-7) en lugar de ácido 5-metil-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico en la etapa a). Sólido amarillo claro. EM (ISP): 434,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 15

Clorhidrato de (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 2 usando ácido 2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico en lugar de ácido 5-metil-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico en la etapa a). Sólido blanco. EM (ISP): 434,3 ([M+H]⁺).

Preparación de ácido 2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico:

Etapa a) 2-(4-(trifluorometoxi)-fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo:

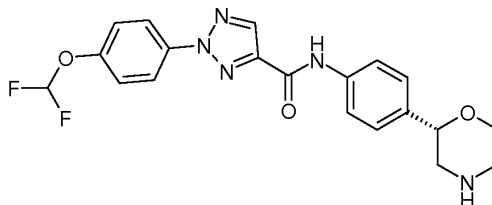
2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo (CAS 1084802-21-0) (250 mg, 1,77 mmol, Eq: 1,00), ácido 4 (trifluorometoxi)fenilborónico (730 mg, 3,54 mmol, Eq: 2) y diacetoxi-cobre (644 mg, 3,54 mmol, Eq: 2) se disolvieron en DMA (8,86 ml). Después se añadió piridina (560 mg, 572 μ l, 7,09 mmol, Eq: 4) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 48 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para dar un sólido blanco (129 mg, 24%). EM (ISP): 302,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Etapa b) Ácido 2-(4-(trifluorometoxi)-fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico:

A una solución de 2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo (127 mg, 422 μ mol, Eq: 1,00) en THF (5 ml) y MeOH (1,00 ml) se añadió LiOH 1M (843 μ l, 843 μ mol, Eq: 2). La mezcla se agitó durante una noche. Al residuo se añadió agua y HCl 1 N (pH: 1), esta fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, las capas orgánicas resultantes se combinaron y lavaron con salmuera, luego se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto deseado (94 mg, 81,6%) en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 16

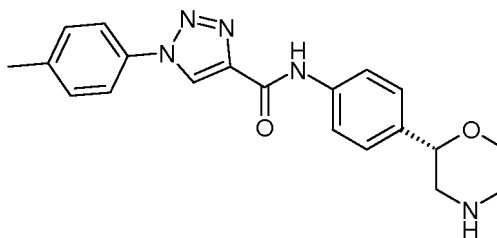
Clorhidrato de (S)-2-(4-(difluorometoxi)-fenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 15 usando ácido 4-(difluorometoxi)-fenilborónico en lugar del ácido 4-(trifluorometoxi)-fenilborónico en la etapa a). Sólido amarillo claro. EM (ISP): 416,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 17

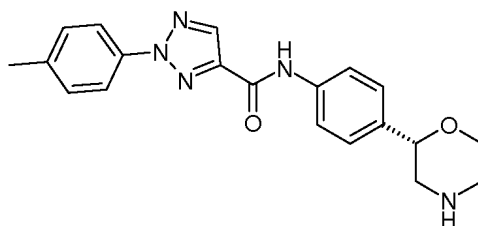
Clorhidrato de (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-p-tolil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 2 usando ácido 1-p-tolil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (CAS 113934-31-9) en lugar de ácido 5-metil-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico en la etapa a). Sólido blanco. EM (ISP): 364,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 18

Clorhidrato de (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-2-p-tolil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

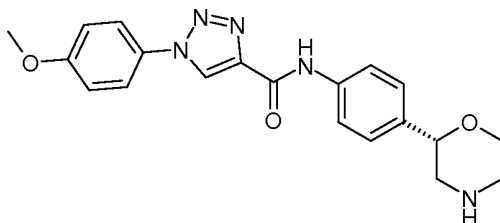


El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 2 usando ácido 2-p-tolil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (CAS 69059-60-5) en lugar de ácido 5-metil-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico en la etapa a). Sólido blanco.

EM (ISP): 364,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 19

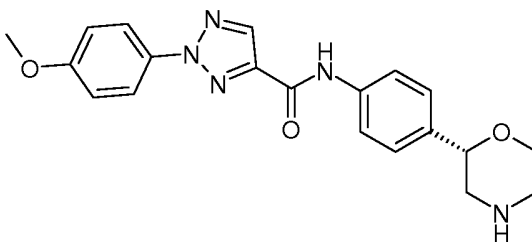
- 5 Clorhidrato de (S)-1-(4-metoxifenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



- 10 El compuesto del título se preparó en analogía con el Ejemplo 2 usando ácido 1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (CAS 4916-13-6) en lugar de ácido 5-metil-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico en la etapa a). Sólido blanco. EM (ISP): 380,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 20

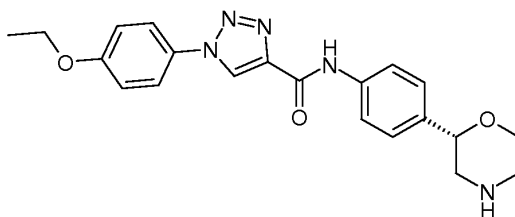
- 15 Clorhidrato de (S)-2-(4-metoxifenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



- 20 El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 2 usando ácido 2-(4-metoxifenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (CAS 90946-76-2) en lugar de ácido 5-metil-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico en la etapa a). Sólido blanco. EM (ISP): 380,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 21

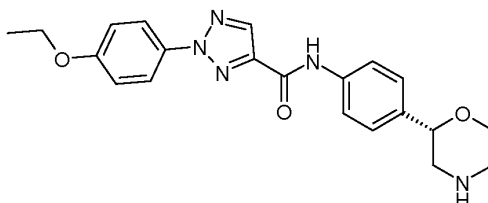
- 25 Clorhidrato de (S)-1-(4-etoxifenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



- 30 El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 2 usando ácido 1-(4-etoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (CAS 1042534-41-7) en lugar de ácido 5-metil-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico en la etapa a). Sólido blanco. EM (ISP): 394,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 22

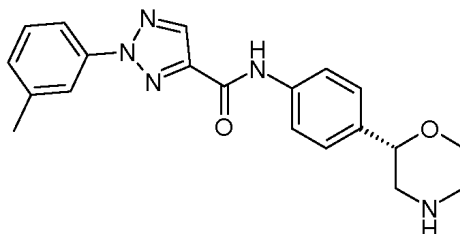
- 35 Clorhidrato de (S)-2-(4-etoxifenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 2 usando ácido 2-(4-etoxifenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (CAS 1368754-17-9) en lugar de ácido 5-metil-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico en la etapa a). Sólido blanco. EM (ISP): 394,2 ($[M+H]^+$).

5 Ejemplo 23

Clorhidrato de (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-2-m-tolil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

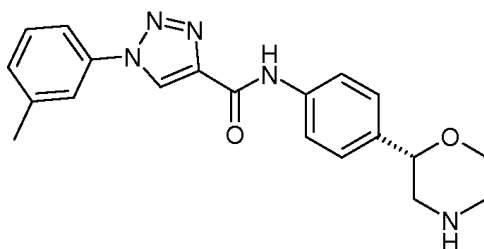


10

El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 2 usando ácido 2-m-tolil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (CAS 1042655-56-0) en lugar de ácido 5-metil-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico en la etapa a). Sólido blanco. EM (ISP): 364,3 ($[M+H]^+$).

15 Ejemplo 24

Clorhidrato de (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-m-tolil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

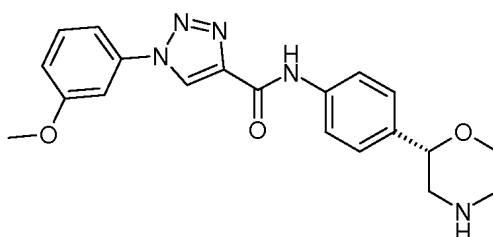


20

El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 2 usando ácido 1-m-tolil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (CAS 944901-55-7) en lugar de ácido 5-metil-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico en la etapa a). Sólido blanco. EM (ISP): 364,3 ($[M+H]^+$).

25 Ejemplo 25

Clorhidrato de (S)-1-(3-metoxifenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

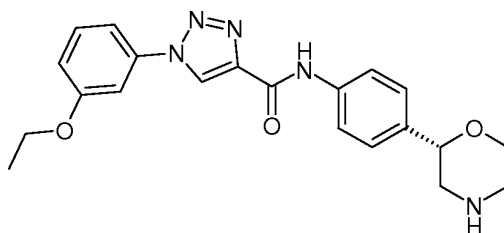


30

El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 2 usando ácido (1-(3-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (CAS 944901-61-5) en lugar de ácido 5-metil-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico en la etapa a). Sólido blanco. EM (ISP): 380,3 ($[M+H]^+$).

35 Ejemplo 26

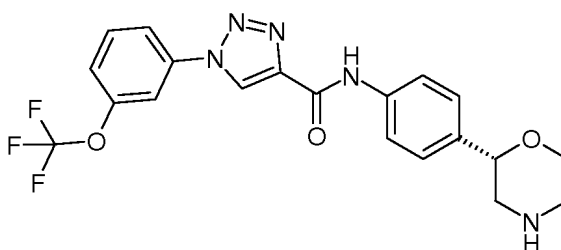
Clorhidrato de (S)-1-(3-etoxifenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 2 usando ácido 1-(3-etoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (CAS 1275299-39-2) en lugar de ácido 5-metil-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico en la etapa a). Sólido blanco. EM (ISP): 394,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 27

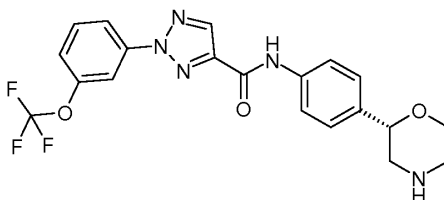
Clorhidrato de (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(3-(trifluorometoxi)-fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 2 usando ácido 1-(3-(trifluorometoxi)-fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (CAS 1340992-22-4) en lugar de ácido 5-metil-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico en la etapa a). Sólido blanco. EM (ISP): 434,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 28

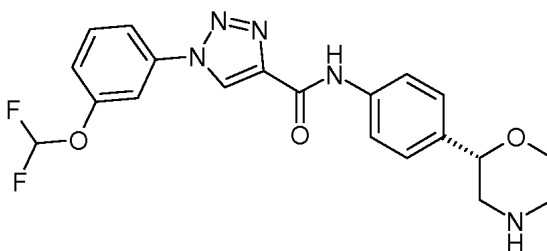
Clorhidrato de (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-2-(3-(trifluorometoxi)-fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 15 usando ácido 3-(trifluorometoxi)fenilborónico en lugar del ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico en la etapa a). Sólido blanco. EM (ISP): 434,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 29

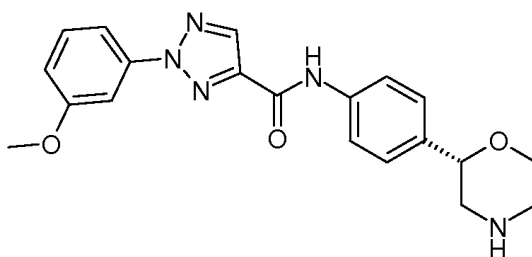
Clorhidrato de (S)-1-(3-(difluorometoxi)-fenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 15 usando ácido 3-(difluorometoxi)fenilborónico en lugar del ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico en la etapa a). Sólido blanco. EM (ISP): 416,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 30

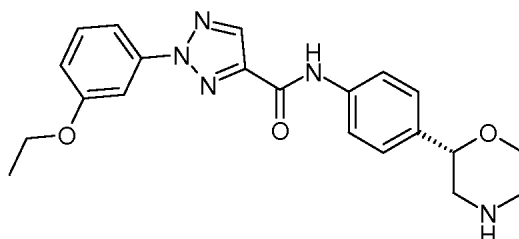
Clorhidrato de (S)-2-(3-metoxifenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 2 usando ácido 2-(3-metoxifenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (CAS 36401-47-5) en lugar de ácido 5-metil-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico en la etapa a). Sólido blanco. EM (ISP): 380,5 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 31

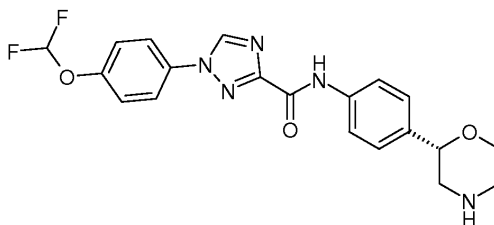
Clorhidrato de (S)-2-(3-metoxifenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 15 usando ácido 3-etoxifenilborónico en lugar del ácido 4-(trifluorometoxi)-fenilborónico en la etapa a). Sólido blanco. EM (ISP): 394,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 32

Clorhidrato de (S)-1-(4-(difluorometoxi)-fenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



a) ácido 1-(4-(difluorometoxi)-fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico

Se disolvió 4-(difluorometoxi)anilina (1 g, 6,28 mmol) en ácido clorhídrico acuoso (12%, 7,35 ml, 25,1 mmol). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente nitrito sódico (434 mg, 6,28 mmol) disuelto en agua (2 ml) a una temperatura por debajo de 5 °C. Después de agitar a 0 °C durante 30 minutos, se añadió lentamente gota a gota una solución de isocianoacetato de etilo (711 mg, 6,28 mmol) y acetato de sodio (5,16 g, 62,8 mmol) en MeOH (20 ml) y agua (6 ml) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0 °C. El disolvente se evaporó, se añadió ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio y salmuera y se secó con $MgSO_4$. Después de la cromatografía (gel de sílice, 40 g, EtOAc al 50% en heptano) se obtuvieron 220 mg de éster que se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (2 ml), metanol (1 ml) y agua (1 ml). Se añadió hidruro de hidróxido de litio (97,8 mg, 2,33 mmol) y la solución se calentó a 80 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1 M y la solución se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron. El sólido naranja se recrystalizó en una mezcla de heptano y acetato de etilo (4:1). Se obtuvieron 121 mg (7%) de un sólido blanquecino. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) delta ppm: 7,34 (t, 1H, J = 73 Hz), 7,41 (d, 2 H; J = 8,7 Hz) 9,38 (s, 1H).

b) 2-(4-(1-(4-(difluorometoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamido)fenil)morfolino-4-carboxilato de (S)-terc-butilo

2-(4-aminofenil)morfolino-4-carboxilato de (S)-terc-butilo (109 mg, 0,39 mmol), ácido 1-(4-(difluorometoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (100 mg, 0,39 mmol), HBTU (167 mg, 0,44 mmol) y N-metilmorfolina (119 mg, 130 ml, 1,18 mmol) se combinaron con DMF (2 ml) para proporcionar una solución de color amarillo claro. La mezcla

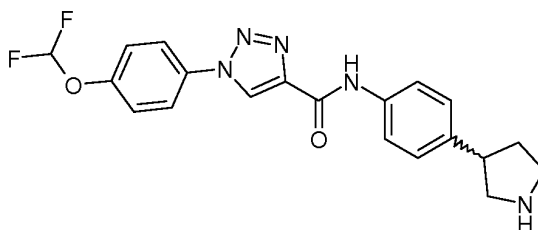
de reacción se agitó a 60 °C durante una noche. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 10 g, EtOAc 50% a 60% en heptano) para proporcionar un sólido blanco (189 mg, 94%). EM (ISP): 459,1 (100%, $[\text{M}-\text{tBu}+\text{H}]^+$), 515,2 (30%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

c) Clorhidrato de (S)-1-(4-(difluorometoxi)fenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

(2-(4-(difluorometoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamido)fenil)morfolino-4-carboxilato de (S)-terc-butilo (180 mg, 0,35 mmol) se disolvió en dioxano (1,3 ml) y se añadió una solución de HCl en dioxano (4M, 1,3 ml, 5,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 90 minutos a 60 °C. Después de enfriar el éter, el sólido se separó por filtración, se lavó con éter y se secó a vacío a 60 °C para proporcionar el clorhidrato de (S)-1-(4-(difluorometoxi)fenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (123 mg, 78%) en forma de un sólido blanco. EM (ISP): 416,4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 33

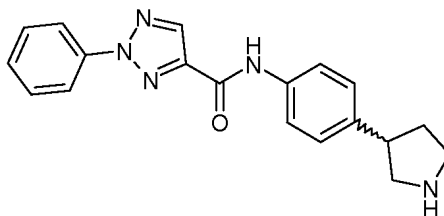
(RS)-1-(4-(difluorometoxi)-fenil)-N-(4-(pirrolidin-3-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



El compuesto del título se obtuvo por analogía con el ejemplo 3 usando 3-(4-aminofenil)-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo en lugar de 2-(4-aminofenil)-morfolin-4-carboxilato de (S)-terc-butilo. Sólido amarillo. EM (ISP): 400,16 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 34

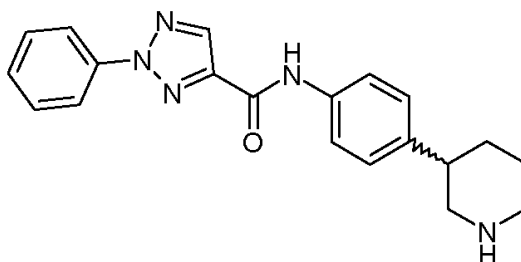
(RS)-2-fenil-N-(4-(pirrolidin-3-il)fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 1 usando 3-(4-aminofenil)-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo en lugar de 2-(4-aminofenil)-morfolin-4-carboxilato de (S)-terc-butilo. Sólido amorfo. EM (ISP): 334,17 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 35

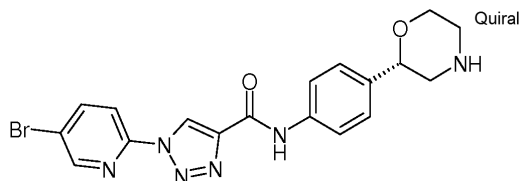
(RS)-2-fenil-N-(4-(piperidin-3-il)fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 1 usando 3-(4-aminofenil) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en lugar de 2-(4-aminofenil) morfolin-4-carboxilato de (S)-terc-butilo. Sólido blanco. EM (ISP): 348,12 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 36

Clorhidrato de (S)-1-(5-bromopiridin-2-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



a) 1-(5-bromopiridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo

En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se disolvió 6-bromotetrazolo[1,5-a]piridina (209 mg, 1,05 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (3,5 ml) y dimetilsulfóxido (0,06 ml) para proporcionar una solución naranja. Se añadieron propiolato de metilo (265 mg, 276 μ l, 3,15 mmol), yoduro de cobre (I) (200 mg, 1,05 mmol) y 2,6-lutidina (225 mg, 245 μ l, 2,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y las capas se separaron usando acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un sólido marrón (300 mg), que se adsorbió sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 20 g, 10 a 30% de EtOAc en heptano) produjo un sólido gris claro (255 mg, 86%). EM (ISP): 283,4 ($\{^{79}\text{Br}\} [\text{M}+\text{H}]^+$), 285,4 ($\{^{81}\text{Br}\} [\text{M}+\text{H}]^+$).

b) Ácido 1-(5-bromopiridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

A una solución de 1-(5-bromopiridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo (240 mg, 0,85 mmol) en una mezcla de 2,4 ml de tetrahidrofurano (2,4 ml), metanol (2,4 ml) y agua (2,4 ml) se añadió hidrato de hidróxido de litio (107 mg, 2,54 mmol). La solución se calentó a 70 °C durante 3 h. La mayor parte del disolvente orgánico se eliminó a presión reducida. Se añadió agua y la solución se extrajo una vez con éter. Después se añadió ácido clorhídrico 4 N para alcanzar un pH ácido. El producto precipitó y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO_4) y se evaporaron para proporcionar un sólido marrón claro (223 mg, 98%). EM (ISP): 269,4 ($\{^{79}\text{Br}\} [\text{M}+\text{H}]^+$), 271,4 ($\{^{81}\text{Br}\} [\text{M}+\text{H}]^+$).

c) 2-(4-(1-(5-bromopiridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)fenil) morfolino-4-carboxilato de (S)-terc-butilo

Bajo argón, se suspendió el ácido 1-(5-bromopiridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (67,7 mg, 0,25 mmol) en diclorometano (4 ml). A continuación se añadió gota a gota 1-cloro-N,N'-trimetilpropilamina (38,6 mg, 0,038 ml, 0,289 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente para formar el cloruro de ácido.

En un matraz separado, se disolvieron 2-(4-aminofenil) morfolino-4-carboxilato de (S)-terc-butilo (70 mg, 0,25 mmol) en diclorometano (4 ml), etildiisopropilamina (81,3 mg, 0,1 ml, 0,63 mmol). A esta solución, el cloruro de ácido se añadió gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.

La mezcla se extrajo con solución de diclorometano y cloruro de amonio. La fase orgánica se lavó con solución de carbonato sódico y salmuera. Se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El material bruto se recristalizó en una mezcla de acetato de etilo y diclorometano para dar un sólido blanco (72 mg, 54%). MS (ISP): 527,4 ($\{^{79}\text{Br}\} [\text{M}+\text{H}]^+$), 529,3 ($\{^{81}\text{Br}\} [\text{M}+\text{H}]^+$).

d) Clorhidrato de (S)-1-(5-bromopiridin-2-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

Se disolvió 2-(4-(1-(5-bromopiridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)fenil)morfolino-4-carboxilato de (S)-terc-butilo (63 mg, 0,12 mmol) en dioxano (0,5 ml) y se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M, 0,36 ml, 1,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 60 °C. Después de enfriar, se añadió éter, el sólido se separó por filtración, se lavó con éter y se secó a vacío a 60 °C para proporcionar clorhidrato de (S)-1-(5-bromopiridin-2-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (48 mg, 87%) en forma de un sólido blanco. EM (ISP): 429,4 ($\{^{79}\text{Br}\} [\text{M}+\text{H}]^+$), 431,5 ($\{^{81}\text{Br}\} [\text{M}+\text{H}]^+$).

Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición farmacéuticamente utilizables poseen propiedades farmacológicas valiosas. Específicamente, se ha encontrado que los compuestos de la presente invención tienen una buena afinidad con los receptores asociados a la amina traza (TAAR), especialmente TAAR1. Los compuestos se investigaron de acuerdo con el ensayo dado a continuación.

Materiales y métodos

Construcción de plásmidos de expresión TAAR y líneas celulares transfectadas de forma estable

Para la construcción de plásmidos de expresión, las secuencias codificantes de TAAR 1 humano, de rata y de ratón se amplificaron a partir de DNA genómico esencialmente como se describe por Lindemann et al. [14]. Se utilizó el Sistema de PCR Expand High Fidelity (Roche Diagnostics) con Mg^{2+} 1,5 mM y los productos de PCR purificados se clonaron en el vector de clonación pCR2.1-TOPO (Invitrogen) siguiendo las instrucciones del fabricante. Los productos de PCR se subclonaron en el vector pIRESneo2 (BD Clontech, Palo Alto, California) y los vectores de expresión se verificaron secuencialmente antes de su introducción en líneas celulares.

Se cultivaron células HEK293 (ATCC n° CRL-1573) esencialmente como se describe por Lindemann et al. (2005). Para la generación de líneas celulares transfectadas de forma estable se transfectaron células HEK293 con los plásmidos de expresión pIRESneo2 que contenían las secuencias codificantes de TAAR (descritas anteriormente) con Lipofectamina 2000 (Invitrogen) de acuerdo con las instrucciones del fabricante y 24 horas después de la transfección el medio de cultivo se suplementó con 1 mg/ml de G418 (Sigma, Buchs, Suiza). Después de un período de cultivo de aproximadamente 10 días, los clones se aislaron, se expandieron y se analizó la capacidad de respuesta a las aminos traza (todos los compuestos adquiridos de Sigma) con el sistema de inmunoensayo enzimático cAMP Biotrak (EIA) (Amersham) siguiendo el procedimiento de no acetilación EIA proporcionado por el fabricante. Se usaron líneas celulares monoclonales que mostraban una CE_{50} estable para un período de cultivo de 15 pasajes para todos los estudios posteriores.

Ensayo de unión de radioligando sobre TAAR1 de rata

Preparación de membrana y unión de radioligandos.

Las células HEK-293 que expresaban de forma estable TAAR1 de rata se mantuvieron a 37 °C y CO_2 al 5% en medio DMEM de alta glucosa, que contenía suero bovino fetal (10%, inactivado por calor durante 30 min a 56 °C), penicilina/estreptomicina (1%), y 375 μ g/ml de geneticina (Gibco). Las células se liberaron a partir de matraces de cultivo usando tripsina/EDTA, se cosecharon, se lavaron dos veces con PBS frío con hielo (sin Ca^{2+} ni Mg^{2+}), se sedimentaron a 1000 rpm durante 5 min a 4 °C, se congelaron y se almacenaron a -80 °C. Los sedimentos congelados se suspendieron en 20 ml de HEPES-NaOH (20 mM, pH 7,4) que contenía EDTA 10 mM y se homogeneizaron con un Polytron (PT 6000, Kinematica) a 14000 rpm durante 20 s. El homogeneizado se centrifugó a 48.000 x g durante 30 minutos a 4 °C. Posteriormente, el sobrenadante se retiró y se desechó, y el sedimento se resuspendió en 20 ml de HEPES-NaOH (20 mM, pH 7,4) que contenía EDTA 0,1 mM usando el Polytron (20 s. a 14000 rpm). Este procedimiento se repitió y el sedimento final se resuspendió en HEPES-NaOH que contenía EDTA 0,1 mM y se homogeneizó usando el Polytron. Típicamente, se almacenaron alícuotas de 2 ml de porciones de membrana a -80 °C. Con cada nuevo lote de membrana se determinó la constante de disociación (Kd) mediante una curva de saturación. El radioligando TAAR1 $^3[H]$ -(S)-4-[(etilfenilamino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (descrito en WO 2008/098857) a una concentración igual al valor calculado de Kd, que estaba normalmente alrededor de 2,3 nM, resultando en la unión de aproximadamente el 0,2% del radioligando y una unión específica que representaba aproximadamente el 85% de la unión total. La unión no específica se definió como la cantidad de $^3[H]$ -(S)-4-[(etilfenilamino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina unida en presencia de ligando no marcado 10 mM. Todos los compuestos se ensayaron en un amplio intervalo de concentraciones (10 pM a 10 μ M) en duplicados. Los compuestos de ensayo (20 μ l/pocillo) se transfirieron a una placa de 96 pocillos profundos (TreffLab) y se añadieron 180 μ l de HEPES-NaOH (20 mM, pH 7,4) que contenía $MgCl_2$ (10 mM) y $CaCl_2$ (2 mM) (tampón de unión), 300 μ l del radioligando $^3[H]$ -(S)-4-[(etilfenilamino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina a una concentración de 3,3 x Kd en nM y 500 μ l de las membranas (resuspendido a 50 μ g de proteína por ml). Las placas de 96 pocillos profundos se incubaron durante 1 h a 4 °C. Las incubaciones se terminaron por filtración rápida a través de placas Unifilter-96 (Packard Instrument Company) y filtros de vidrio GF/C (Perkin Elmer) prehumedecidos durante 1 h en polietilenimina (0,3%) y lavados 3 veces con 1 ml de tampón de unión frío. Después de la adición de 45 μ l de Microscint 40 (PerkinElmer) se selló la placa Unifilter-96 y después de 1 hora se contó la radioactividad usando un contador de centelleo de microplacas TopCount (Packard Instrument Company).

Ensayo de unión de radioligando sobre TAAR1 de ratón

Preparación de membrana y unión de radioligandos.

Las células HEK-293 que expresaban de forma estable TAAR1 de ratón se mantuvieron a 37 °C y CO_2 al 5% en medio DMEM de alta glucosa, que contenía suero bovino fetal (10%, inactivado por calor durante 30 min a 56 °C), penicilina/estreptomicina (1%), y 375 μ g/ml de geneticina (Gibco). Las células se liberaron a partir de matraces de cultivo usando tripsina/EDTA, se cosecharon, se lavaron dos veces con PBS frío con hielo (sin Ca^{2+} ni Mg^{2+}), se sedimentaron a 1000 rpm durante 5 min a 4 °C, se congelaron y se almacenaron a -80 °C. Los sedimentos congelados se suspendieron en 20 ml de HEPES-NaOH (20 mM, pH 7,4) que contenía EDTA 10 mM y se homogeneizaron con un Polytron (PT 6000, Kinematica) a 14000 rpm durante 20 s. El homogeneizado se centrifugó a 48.000 x g durante 30 minutos a 4 °C. Posteriormente, el sobrenadante se retiró y se desechó, y el sedimento se resuspendió en 20 ml de HEPES-NaOH (20 mM, pH 7,4) que contenía EDTA 0,1 mM usando el Polytron (20 s. a 14000 rpm). Este procedimiento se repitió y el sedimento final se resuspendió en HEPES-NaOH

que contenía EDTA 0,1 mM y se homogeneizó usando el Polytron. Típicamente, se almacenaron alícuotas de 2 ml de porciones de membrana a -80 °C. Con cada nuevo lote de membrana se determinó la constante de disociación (K_d) mediante una curva de saturación. El radioligando TAAR1 $^3\text{[H]}$ -(S)-4-[(etilfenilamino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (descrito en WO 2008/098857) a una concentración igual al valor calculado de K_d , que estaba normalmente alrededor de 0,7 nM, resultando en la unión de aproximadamente el 0,5% del radioligando y una unión específica que representaba aproximadamente el 70% de la unión total. La unión no específica se definió como la cantidad de $^3\text{[H]}$ -(S)-4-[(etilfenilamino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina unida en presencia de ligando no marcado 10 mM. Todos los compuestos se ensayaron en un amplio intervalo de concentraciones (10 pM a 10 μM) en duplicados. Los compuestos de ensayo (20 μl /pocillo) se transfirieron a una placa de 96 pocillos profundos (TreffLab) y se añadieron 180 μl de HEPES-NaOH (20 mM, pH 7,4) que contenía MgCl_2 (10 mM) y CaCl_2 (2 mM) (tampón de unión), 300 μl del radioligando $^3\text{[H]}$ -(S)-4-[(etilfenilamino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina a una concentración de $3,3 \times K_d$ en nM y 500 μl de las membranas (resuspendido a 60 μg de proteína por ml). Las placas de 96 pocillos profundos se incubaron durante 1 h a 4 °C. Las incubaciones se terminaron por filtración rápida a través de placas Unifilter-96 (Packard Instrument Company) y filtros de vidrio GF/C (Perkin Elmer) prehumedecidos durante 1 h en polietilenimina (0,3%) y lavados 3 veces con 1 ml de tampón de unión frío. Después de la adición de 45 μl de Microscint 40 (PerkinElmer) se selló la placa Unifilter-96 y después de 1 hora se contó la radioactividad usando un contador de centelleo de microplacas TopCount (Packard Instrument Company).

Los compuestos muestran un valor de K_i (μM) en TAAR1 de ratón o de rata en el intervalo de $<0,1 \mu\text{M}$ como se muestra en la tabla siguiente.

Ejemplo	K_i (μM) ratón/rata	Ejemplo	K_i (μM) ratón/rata	Ejemplo	K_i (μM) ratón/rata
1	0,0012/0,0013	13	0,0003/0,0006	25	0,0014/0,0092
2	0,0015/0,0008	14	0,0004/0,0032	26	0,0011/0,0032
3	0,0015/0,0268	15	0,0002/0,0001	27	0,0068/0,0154
4	0,0023/0,0342	16	0,0003/0,0002	28	0,0034/0,0156
5	0,0029/0,0211	17	0,0013/0,0174	29	0,0009/0,0006
6	0,0004/0,0002	18	0,0007/0,0016	30	0,0032/0,0082
7	0,0027/0,0002	19	0,0016/0,0388	31	0,013/0,1066
8	0,0014/0,0008	20	0,0014/0,0019	32	0,0018/0,045
9	0,0004/0,0006	21	0,0018/0,0293	33	0,0049/0,0189
10	0,0004/0,0002	22	0,0008/0,001	34	0,0032/0,001
11	0,0003/0,0004	23	0,0011/0,0005	35	0,0019/0,0017
12	0,0002/0,0002	24	0,0013/0,0069	36	0,0046/0,030

Los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se pueden usar como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas se pueden administrar oralmente, por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración también puede efectuarse por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios, o parenteralmente, por ejemplo, en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de fórmula I se pueden procesar con vehículos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes para la producción de preparaciones farmacéuticas. La lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, los ácidos esteáricos o sus sales y similares pueden utilizarse, por ejemplo, como tales vehículos para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los vehículos adecuados para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos y similares. Sin embargo, dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa, no se requieren habitualmente vehículos en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Los vehículos adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, glicerol, aceite vegetal y similares. Los vehículos adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos y similares.

Las preparaciones farmacéuticas pueden contener además conservantes, solubilizantes, estabilizantes, humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromatizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. También pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Los medicamentos que contienen un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo terapéuticamente inerte son también un objeto de la presente invención, como lo es un procedimiento para su producción, que comprende traer uno o más compuestos de fórmula IA o IB y/o sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y, si se desea, una o más sustancias terapéuticamente valiosas en una forma de administración galénica junto con uno o más vehículos terapéuticamente inertes.

Las indicaciones más preferidas de acuerdo con la presente invención son las que incluyen trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo el tratamiento o la prevención de la depresión, la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la ansiedad y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y la diabetes.

- 5 La dosificación puede variar dentro de amplios límites y, por supuesto, tendrá que ajustarse a los requisitos individuales en cada caso particular. En el caso de la administración oral, la dosificación para adultos puede variar de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg por día de un compuesto de fórmula general I o de la cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosificación diaria puede administrarse como dosis única o en dosis divididas y, además, el límite superior también puede ser excedido cuando se demuestra que está indicado.
- 10

Formulación de comprimidos (granulación húmeda)

Artículo	Ingredientes	mg/comprimido			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
2.	Lactosa DTG anhidra	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	Celulosa microcristalina	30	30	30	150
5.	Estearato de magnesio	1	1	1	1
	Total	167	167	167	831

- 15 Procedimiento de fabricación

1. Mezclar los artículos 1, 2, 3 y 4 y granular con agua purificada.
 2. Secar los gránulos a 50 °C.
 3. Pasar los gránulos a través de un equipo de molienda adecuado.
 4. Añadir el artículo 5 y mezclar durante tres minutos; comprimir en una prensa adecuada.
- 20

Formulación de cápsulas

Artículo	Ingredientes	mg/cápsula			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
2.	Lactosa hidratada	159	123	148	---
3.	Almidón de maíz	25	35	40	70
4.	Talco	10	15	10	25
5.	Estearato de magnesio	1	2	2	5
	Total	200	200	300	600

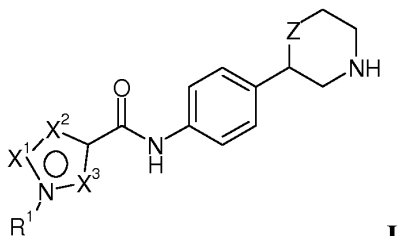
- 25 Procedimiento de fabricación

1. Mezclar los artículos 1, 2 y 3 en un mezclador adecuado durante 30 minutos.
 2. Agregue los artículos 4 y 5 y mezclar durante 3 minutos.
 3. Llenar una cápsula adecuada.
- 30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula

5



en el que

10 R^1 es fenilo o piridinilo, opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno y alcoxi inferior sustituido con halógeno;

X^1 es -N = o CH;

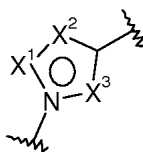
X^2 es CR^2 o = N -;

X^3 es -N = o CH;

15

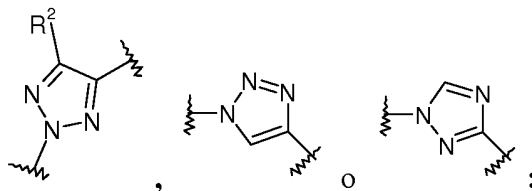
Con la condición de que sólo dos de X^1 , X^2 o X^3 son nitrógeno;

en el que



20

es un grupo triazol, seleccionado de



25

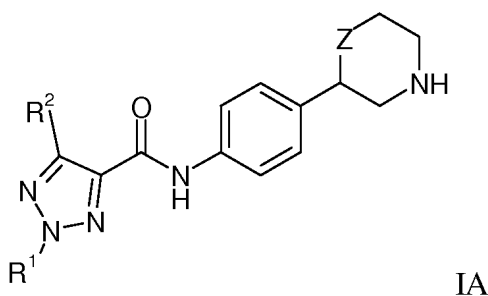
R^2 es hidrógeno o alquilo- C_{1-7} ;

Z es un enlace, -O- o -CH₂-;

o a sales de adición de ácido farmacéuticamente adecuadas de los mismos.

30

2. Un compuesto de fórmula IA de acuerdo con la reivindicación 1,



35

R^1 es fenilo o piridinilo, opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo- C_{1-7} , alcoxi- C_{1-7} , alquilo- C_{1-7} sustituido con halógeno y alcoxi- C_{1-7} sustituido con halógeno;

R^2 es hidrógeno o alquilo inferior;

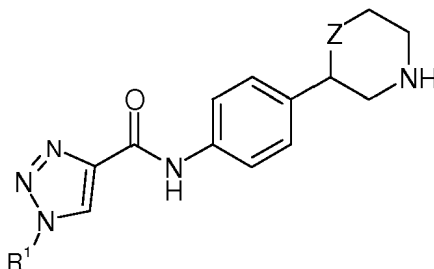
Z es un enlace, -O- o -CH₂-;

o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente adecuadas, por ejemplo los siguientes compuestos.

- 5 3. Un compuesto de fórmula IA de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que los compuestos son

- 10 (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 (S)-5-metil-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 (S)-2-(4-clorofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 (R)-5-metil-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 (R)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 (S)-2-(4-(fluorofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 (S)-N-(4-(morfolin-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 15 (S)-2-(3-fluorofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 (S)-2-(3-clorofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-triazol-4-carboxamida
 (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-2-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 (S)-2-(4-(difluorometoxi)fenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 20 Clorhidrato de (S)-N-(4-(Morfolin-2-Fenil)-2-p-tolil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 (S)-2-(4-metoxifenil)-N-(4-(morfolin-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 (S)-2-(4-etoxifenil)-N-(4-(morfolin-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 Clorhidrato (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-2-m-tolil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 25 (S)-2-(3-metoxifenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 (S)-2-(3-metoxifenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenilo)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 (RS)-2-fenil-N-(4-(pirrolidin-3-il)fenil)-2H-1,2,3-triazol-carboxamida o
 2-fenil-N-(4-(piperidin-3-il)fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

- 30 4. Un compuesto de fórmula IB de acuerdo con la reivindicación 1,



IB

- 35 en el que

R¹ es fenilo o piridinilo, opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo-C₁₋₇, alcoxi-C₁₋₇, alquilo-C₁₋₇ sustituido con halógeno y alcoxi-C₁₋₇ sustituido con halógeno;

- 40 Z es un enlace, -O- o -CH₂-;

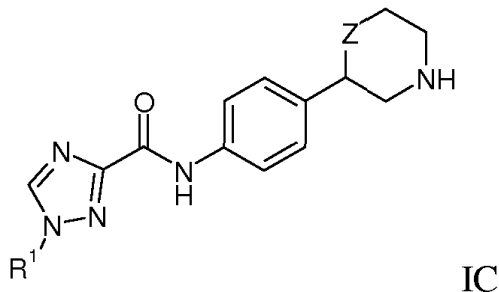
o sales de adición de ácido farmacéuticamente adecuadas del mismo.

- 45 5. Un compuesto de fórmula IB de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 4, en el que los compuestos son

- 50 (S)-1-(4-(difluorometoxi)fenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 (S)-1-(4-fluorofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 (S)-1-(3-fluorofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 Clorhidrato de (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-p-tolil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 (S)-1-(4-metoxifenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 (S)-1-(4-etoxifenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 Clorhidrato de (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-m-tolil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 55 (S)-1-(3-metoxifenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 (S)-1-(3-etoxifenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
 (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

(S)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida o
(RS)-1-(4-(difluorometoxi)fenil)-N-(4-(pirrolidin-3-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

6. Un compuesto de fórmula IC de acuerdo con la reivindicación 1,



en el que

10 R¹ es fenilo o piridinilo, opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo-C₁₋₇, alcoxi-C₁₋₇, alquilo-C₁₋₇ sustituido con halógeno y alcoxi-C₁₋₇ sustituido con halógeno;

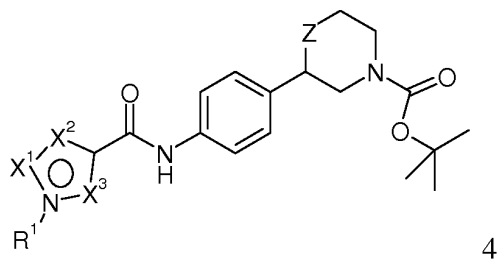
Z es un enlace, -O- o -CH₂;

15 o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente adecuadas.

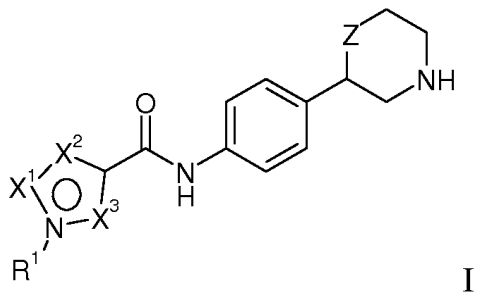
7. Un compuesto de fórmula IC de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 6, en el que el compuesto es (S)-1-(4-(difluorometoxi)-fenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida.

20 8. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, cuyo proceso comprende

eliminar por escisión el grupo protector de N de los compuestos de fórmula



para formar un compuesto de fórmula



en el que las definiciones son como se han descrito en la reivindicación 1 y,

si se desea, convertir de los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

35 9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o adyuvante para uso en el tratamiento de la

depresión, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) trastornos relacionados con el estrés, trastornos psicóticos, esquizofrenia, enfermedades neurológicas, enfermedad de Parkinson, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, migraña, hipertensión, abuso de sustancias, trastornos metabólicos, trastornos de la alimentación, diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad, dislipidemia, trastornos del consumo y asimilación de energía, trastornos y mal funcionamiento de la homeostasis de la temperatura corporal, trastornos del sueño y del ritmo circadiano y trastornos cardiovasculares.

11. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para uso como sustancias terapéuticamente activas.

12. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para uso como sustancias terapéuticamente activas en el tratamiento de la depresión, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastornos relacionados con el estrés, trastornos psicóticos, esquizofrenia, enfermedades neurológicas, enfermedad de Parkinson, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, migraña, hipertensión, abuso de sustancias, trastornos metabólicos, trastornos de la alimentación, diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad, dislipidemia, trastornos del consumo y asimilación de energía, trastornos y mal funcionamiento de la homeostasis de la temperatura corporal, trastornos del sueño y del ritmo circadiano y trastornos cardiovasculares.

13. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para la preparación de medicamentos para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la depresión, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastornos relacionados con el estrés, trastornos psicóticos, esquizofrenia, enfermedades neurológicas, enfermedad de Parkinson, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, migraña, hipertensión, abuso de sustancias, trastornos metabólicos, trastornos de la alimentación, diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad, dislipidemia, trastornos del consumo y asimilación de energía, trastornos y mal funcionamiento de la homeostasis de la temperatura corporal, trastornos del sueño y del ritmo circadiano y trastornos cardiovasculares.