

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 608 356**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/14** (2006.01)

**A61K 31/4985** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2013 PCT/EP2013/077425**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014 WO14096212**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2013 E 13814535 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.09.2016 EP 2953949**

54 Título: **Novedosos derivados tricíclicos de 3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona como moduladores de la secretasa gamma**

30 Prioridad:

**20.12.2012 EP 12198403**

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

**10.04.2017**

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**BISCHOFF, FRANÇOIS, PAUL;  
GIJSEN, HENRICUS, JACOBUS, MARIA;  
VAN DEN KEYBUS, FRANS, ALFONS, MARIA y  
ROMBOUTS, FREDERIK, JAN, RITA**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 608 356 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

5 Novedosos derivados tricíclicos de 3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona como moduladores de la secretasa gamma

Campo de la invención

La presente invención se refiere a novedosos derivados tricíclicos de 3,4-dihidro-2H-pirido-[1,2-a]pirazin-1,6-diona útiles como moduladores de la secretasa gamma. La invención se refiere además a procesos para preparar tales compuestos novedosos, composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos como principio activo, además de al 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 al 6-10 % de la población de más de 65 años y hasta al 50 % de más de 85 años. Es la principal causa de demencia y la tercera causa más frecuente de muerte después de enfermedad cardiovascular y cáncer. Actualmente no hay tratamiento eficaz para la EA. El coste neto total relacionado con la EA en los EE.UU. supera los 100 billones de dólares anualmente.

20 La EA no tiene una etiología simple, sin embargo, se ha asociado a ciertos factores de riesgo que incluyen (1) edad, (2) historia familiar y (3) traumatismo craneoencefálico; 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 proteína tau hiperfosforilada y la deposición extracelular de agregados fibrilares de péptidos de beta-amiloide (placas de amiloide). Los principales componentes de las placas de amiloide son los péptidos de beta-amiloide (A-beta, Abeta o A $\beta$ ) de diversas longitudes. Se cree que una variante de los mismos, que es el péptido A $\beta$ 1-42 (Abeta-42), es el principal agente causal de la formación de amiloide. Otra variante es el péptido A $\beta$ 1-40 (Abeta-40). A $\beta$  es el producto proteolítico de una proteína precursora, proteína precursora de beta-amiloide (beta-APP o APP).

30 Las formas familiares dominantes autosómicas de aparición temprana de la EA se han asociado a mutaciones de aminoácidos en la proteína precursora de  $\beta$ -amiloide ( $\beta$ -APP o APP) y en las proteínas 1 y 2 de presenilina. En algunos pacientes, las formas de aparición tardía de la EA se han correlacionado con un alelo específico del gen de apolipoproteína E (ApoE), y, más recientemente, el hallazgo de una mutación en alfa2-macroglobulina, que puede asociarse a al menos el 30 % de la población con EA. A pesar de esta heterogeneidad, todas las formas de EA presentan hallazgos patológicos similares. Análisis genéticos han proporcionado las mejores pistas para un enfoque terapéutico lógico para la EA. Todas las mutaciones encontradas hasta la fecha afectan la producción cuantitativa o cualitativa de los péptidos amiloidogénicos conocidos como péptidos Abeta (A $\beta$ ), específicamente A $\beta$ 42, y han dado un fuerte soporte a la "hipótesis de la cascada de amiloide" de EA (Tanzi y Bertram, 2005, Cell 120, 545). El probable enlace entre la generación de péptido A $\beta$  y la patología de EA enfatiza la necesidad de un mejor entendimiento de los mecanismos de producción de A $\beta$  y garantiza ampliamente un enfoque terapéutico en la modulación de los niveles de A $\beta$ .

40 La liberación de péptidos A $\beta$  se modula por al menos dos actividades proteolíticas denominadas escisión de  $\beta$ - y  $\gamma$ -secretasa en el extremo N (enlace Met-Asp) y el extremo C (residuos 37-42) del péptido A $\beta$ , respectivamente. En la vía secretora, hay evidencia de que la  $\beta$ -secretasa se escinde primero, conduciendo a la secreción de s-APP $\beta$  (s $\beta$ ) y la retención de un fragmento del extremo carboxi unido a membrana de 11 kDa (CTF). Se cree que el último da lugar a los péptidos A $\beta$  tras la escisión por  $\gamma$ -secretasa. La cantidad de la isoforma más larga, A $\beta$ 42, aumenta selectivamente en pacientes que llevan ciertas mutaciones en la región de un gen particular que codifica una proteína particular (presenilina), y estas mutaciones se han correlacionado con EA familiar de aparición temprana. Por tanto, muchos investigadores creen que A $\beta$ 42 es el principal culpable de la patogénesis de la EA.

Ahora ha sido evidente que la actividad de  $\gamma$ -secretasa no puede atribuirse a una única proteína, sino que de hecho está asociada a un conjunto de diferentes proteínas.

50 La actividad de gamma ( $\gamma$ )-secretasa reside dentro de un complejo multiproteína que contiene al menos cuatro componentes: el heterodímero de la presenilina (PS), nicastrina, aph-1 y pen-2. El heterodímero de PS consiste en los fragmentos de PS del extremo amino y carboxi generados por 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 de receptor del sustrato de gamma-secretasa. Las funciones de los otros miembros de la gamma-secretasa son desconocidos, pero todos son requeridos para la actividad (Steiner, 2004. Curr. Alzheimer Research 1(3): 175-181).

Así, aunque el mecanismo molecular de la segunda etapa de escisión ha sido impreciso hasta ahora, el complejo de  $\gamma$ -secretasa se ha convertido en una de las principales dianas en la búsqueda de compuestos para el tratamiento de EA.

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

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

El documento WO-2010/100606 desvela fenilimidazoles y feniltriazoles para su uso como moduladores de la gamma-secretasa.

20 El documento US20090062529 se refiere a compuestos policíclicos eficaces como agentes terapéuticos o profilácticos para una enfermedad producida por A $\beta$ .

El documento WO-2010/070008 se refiere a novedosos derivados de imidazol bicíclicos sustituidos útiles como moduladores de la  $\gamma$ -secretasa.

El documento WO-2010/089292 se refiere a novedosos compuestos heterocíclicos bicíclicos sustituidos útiles como moduladores de la  $\gamma$ -secretasa.

25 El documento WO-2011/006903 se refiere a novedosos derivados de triazol e imidazol sustituidos útiles como moduladores de la  $\gamma$ -secretasa.

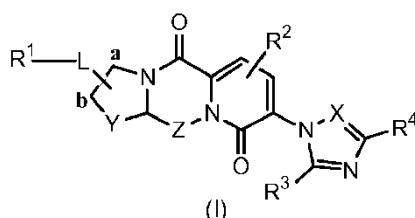
El documento WO-2012/131539 se refiere a novedosas piridinonas bicíclicas útiles como moduladores de la  $\gamma$ -secretasa penetrables en el cerebro.

30 Existe una fuerte necesidad de compuestos novedosos que modulen la actividad de  $\gamma$ -secretasa, abriendo así nuevas vías para el tratamiento de EA. Es un objetivo de la presente invención vencer o mejorar al menos una de las desventajas del estado de la técnica, o proporcionar una alternativa útil. Los compuestos de la presente invención, o parte de los compuestos de la presente invención, pueden tener propiedades de estabilidad metabólica mejoradas, disponibilidad en el cerebro central mejorada, solubilidades mejoradas, o inhibición de CYP reducida en comparación con los compuestos desvelados en el estado de la técnica. Es, por consiguiente, un objetivo de la presente invención  
35 proporcionar tales compuestos novedosos.

#### Sumario de la invención

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

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



tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, en la que

45 R<sup>1</sup> es fenilo, naftilo, indolilo, benzotienilo, benzotiazolilo o benzofuranilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes halo;

L está unido en la posición a o b;

L está seleccionado del grupo que consiste en un enlace covalente, -alcanodiil C<sub>1-6</sub>- y -O-alcanodiil C<sub>1-6</sub>-;

Y es -Q-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -CH<sub>2</sub>-Q-CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-,

-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- en la que un -CH<sub>2</sub>- está sustituido con hidroxilo y alquilo C<sub>1-4</sub>, o

-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- en la que un -CH<sub>2</sub>- está sustituido con un hidroxilo;

5 n representa 1, 2 o 3;

m representa 1 o 2;

Q es O o NR<sup>6</sup>;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

10 Z es metileno o 1,2-etanodiilo, en el que metileno o 1,2-etanodiilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>4</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

X es CR<sup>5</sup> o N;

15 R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

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

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

20 Se encontró que los compuestos de la presente invención modulan la actividad de  $\gamma$ -secretasa *in vitro* e *in vivo*, y, por tanto, pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de EA, lesión cerebral traumática (LCT), demencia pugilística, deterioro cognitivo leve (DCL), senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía amiloide cerebral, demencia multi-infarto, síndrome de Down, demencia asociada a enfermedad de Parkinson y demencia asociada a beta-amiloide; preferentemente EA y otros trastornos con patología de beta-amiloide (por ejemplo, glaucoma).

25 En vista de la farmacología anteriormente mencionada de los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, de esto resulta que pueden ser adecuados para su uso como un medicamento.

30 Más especialmente, los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser adecuados en el tratamiento o la prevención de EA, angiopatía amiloide cerebral, demencia multi-infarto, demencia pugilística y síndrome de Down.

La presente invención también se refiere al uso de compuestos según la fórmula general (I), y las sales de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, para la fabricación de un medicamento para la modulación de la actividad de  $\gamma$ -secretasa.

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

#### Descripción detallada

40 Cuando se describen los compuestos de la invención, los términos usados deben interpretarse según las siguientes definiciones, a menos que un contexto dicte de otro modo.

45 Siempre que el término "sustituido" se use en la presente invención, pretende indicar, a menos que se indique de otro modo o sea evidente del contexto, que uno o más hidrógenos, en particular de 1 a 3 hidrógenos, preferentemente 1 o 2 hidrógenos, más preferentemente 1 hidrógeno, en el átomo o radical indicado en la expresión usando "sustituido" están sustituidos por una selección del grupo indicado, a condición de que la valencia normal no se supere, y que la sustitución produzca un compuesto químicamente estable, es decir, un compuesto que es

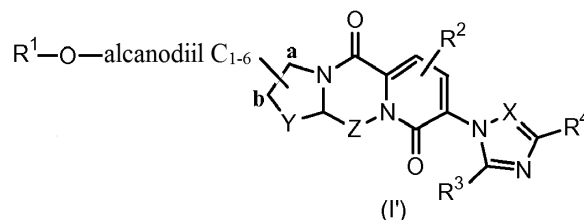
suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento a un grado de pureza útil de una mezcla de reacción, y formulación en un agente terapéutico.

El término "halo", como grupo o parte de un grupo, es genérico para flúor, cloro, bromo, yodo, a menos que se indique de otro modo o sea evidente del contexto.

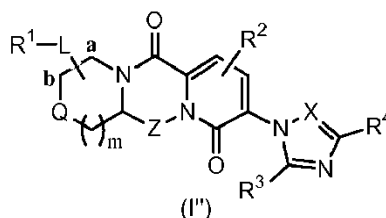
- 5 El término "alquilo C<sub>1-4</sub>", como grupo o parte de un grupo, se refiere a un radical hidrocarbilo de fórmula C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub> en la que n es un número que oscila de 1 a 4. Grupos alquilo C<sub>1-4</sub> comprenden de 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 3 átomos de carbono, más preferentemente 1 a 2 átomos de carbono. Los grupos alquilo C<sub>1-4</sub> pueden ser lineales o ramificados y pueden estar sustituidos 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 mencionado. Alquilo C<sub>1-4</sub> incluye todos los grupos alquilo lineales, o ramificados, con entre 1 y 4 átomos de carbono, y así incluye tales como, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, 2-metil-etilo, butilo y sus isómeros (por ejemplo, *n*-butilo, *isobutilo* y *terc*-butilo), y similares.

- 15 El término "alcanodiilo C<sub>1-6</sub>" como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarburo saturados bivalentes de cadena lineal o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metileno o metanodiilo, etano-1,2-diilo, etano-1,1-diilo o etilideno, propano-1,3-diilo, propano-1,2-diilo, butano-1,4-diilo, pentano-1,5-diilo, pentano-1,1-diilo, hexano-1,6-diilo, 2-metilbutano-1,4-diilo, 3-metilpentano-1,5-diilo y similares.

Siempre que la variable 'L' represente -O-alcanodiil C<sub>1-6</sub>, se pretende que el oxígeno esté unido a 'R<sup>1</sup>' y alcanodiilo C<sub>1-6</sub> esté unido al resto de la molécula en la posición a o b. Esto se ilustra por la fórmula (I):

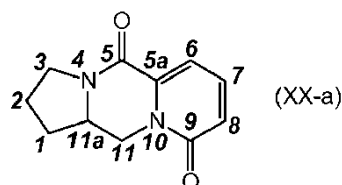


- 20 Siempre que la variable 'Y' represente -Q-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, se pretende que Q esté unido al átomo de carbono en la posición b y (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> esté unido al átomo de carbono condensado del anillo. Esto se ilustra por la fórmula (II):

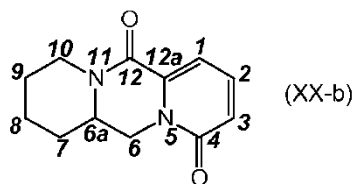


- 25 Los nombres químicos de los compuestos de la presente invención se generaron según las reglas de nomenclatura acordadas por Chemical Abstracts Service, usando el software de nomenclatura Advanced Chemical Development, Inc., (ACD/Labs Release 12.00 Versión de producto 12.01; versión 33104, 27 de mayo de 2009). En el caso de formas tautómeras, se generó el nombre de la forma tautómera representada. Debe ser evidente que la otra forma tautómera no representada también se incluye dentro del alcance de la presente invención.

En el caso de que L represente -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, n represente 1 y Z sea metileno, los átomos en el sistema tricíclico están numerados según se acordó por Chemical Abstracts Service, como se muestra en la siguiente fórmula (XX-a):



- 30 En el caso de que L represente -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, n represente 2 y Z sea metileno, los átomos en el sistema tricíclico están numerados según se acordó por Chemical Abstracts Service, como se muestra en la siguiente fórmula (XX-b):



El término "compuestos de la invención", como se usa en el presente documento, pretende incluir los compuestos de fórmula (I), y las sales y solvatos de los mismos.

5 Como se usa en el presente documento, cualquier fórmula química con enlaces mostrados solo como líneas continuas y no como enlaces en forma de cuña sólida o punteada, o indicada de otro modo por tener una configuración particular (por ejemplo, *R*, *S*) alrededor de uno o más átomos, contempla cada estereoisómero posible, o mezcla de dos o más estereoisómeros.

Anteriormente en este documento y en lo sucesivo, el término "compuesto de fórmula (I)" pretende incluir los estereoisómeros del mismo y las formas tautómeras del mismo.

10 Los términos "estereoisómeros", "formas estereoisoméricas" o "formas estereoquímicamente isoméricas" anteriormente en este documento o en lo sucesivo se usan indistintamente.

La invención incluye todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención bien como un estereoisómero puro o bien como una mezcla de dos o más estereoisómeros.

15 Los enantiómeros son estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es un racemato o mezcla racémica.

20 Los diaestereómeros (o diaestereoisómeros) son estereoisómeros que no son enantiómeros, es decir, no están relacionados como imágenes especulares. Si un compuesto contiene un doble enlace, los sustituyentes pueden estar en la configuración *E* o *Z*. Los sustituyentes en radicales (parcialmente) saturados cíclicos bivalentes pueden tener tanto la configuración *cis* como *trans*; por ejemplo, si un compuesto contiene un grupo cicloalquilo disustituido, los sustituyentes pueden estar en la configuración *cis* o *trans*. Por tanto, la invención incluye enantiómeros, diaestereómeros, racematos, isómeros *E*, isómeros *Z*, isómeros *cis*, isómeros *trans* y mezclas de los mismos, siempre que sea químicamente posible.

El significado de todos aquellos términos, es decir, enantiómeros, diaestereómeros, racematos, isómeros *E*, isómeros *Z*, isómeros *cis*, isómeros *trans* y mezclas de los mismos es conocido para el experto.

25 La configuración absoluta se especifica según el sistema de Cahn-Ingold-Prelog. La configuración en un átomo asimétrico se especifica por tanto *R* como *S*. Estereoisómeros resueltos cuya configuración absoluta no es conocida pueden designarse por (+) o (-) dependiendo de la dirección en la que giran la luz polarizada del plano. Por ejemplo, los enantiómeros resueltos cuya configuración absoluta no es conocida puede designarse (+) o (-) dependiendo de la dirección en la que giran la luz polarizada del plano.

30 Cuando se identifica un estereoisómero específico, esto significa que dicho estereoisómero está sustancialmente libre, es decir, asociado a menos del 50 %, preferentemente menos del 20 %, más preferentemente menos del 10 %, incluso más preferentemente menos del 5 %, en particular menos del 2 % y lo más preferentemente menos del 1 %, de los otros estereoisómeros. Así, cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como (*R*), esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero (*S*); cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como *E*, esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero *Z*; cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como *cis*, esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero *trans*.

40 Algunos de los compuestos según la fórmula (I) también pueden existir en su forma tautómera. Tales formas, en tanto que puedan existir, aunque no se indique explícitamente en la fórmula anterior (I), pretenden estar incluidas dentro del alcance de la presente invención.

De esto resulta que un único compuesto puede existir en tanto forma estereoisomérica como tautómera.

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

Las sales de adición de ácido y de base farmacéuticamente aceptables, como se han mencionado anteriormente en este documento o en lo sucesivo, pretenden comprender las formas de sales de adición de ácido y de base no tóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de fórmula (I) y solvatos de los mismos son capaces de

formar. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse convenientemente tratando la forma de base con un ácido apropiado tal. Ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como hidrácidos, por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico, ácidos sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácidos acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, pamoico y similares. En cambio, dichas formas de sal pueden convertirse mediante tratamiento con una base apropiada en la forma de base libre.

Los compuestos de fórmula (I) y solvatos de los mismos que contienen un protón ácido también pueden convertirse en sus formas de sal de adición de metal o de amina no tóxicas mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Formas de sal de base apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo, las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, 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, piridina, quinolina e isoquinolina; las sales de benzatina, N-metil-D-glucamina, hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares. En cambio, la forma de sal puede convertirse mediante tratamiento con ácido en la forma de ácido libre.

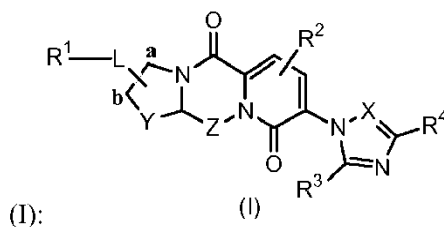
El término solvato comprende los hidratos y formas de adición de disolvente que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar, además de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Ejemplos de tales formas son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

Los compuestos de la invención, como se preparan en los procesos descritos más adelante, pueden sintetizarse en forma de mezclas de enantiómeros, en particular mezclas racémicas de enantiómeros, que pueden separarse entre sí siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Un modo de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, implica cromatografía de líquidos usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también pueden derivarse de las formas estereoquímicamente isoméricas puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, a condición de que la reacción se produzca estereoespecíficamente. Preferentemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizaría por métodos de preparación estereoespecífica. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

En el marco de la presente solicitud, un elemento, en particular cuando se menciona en relación con un compuesto según la fórmula (I), comprende todos los isótopos y mezclas isotópicas de este elemento, tanto que existen de forma natural como sintéticamente producidos, tanto con abundancia natural como en una forma isotópicamente enriquecida. Los compuestos radiomarcados de fórmula (I) pueden comprender un isótopo radiactivo seleccionado del 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  $^{82}\text{Br}$ . Preferentemente, el isótopo radiactivo está seleccionado del grupo de  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$  y  $^{18}\text{F}$ .

Como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una", "el" y "la" también incluyen referentes plurales, a menos que el contexto dicte claramente de otro modo. Por ejemplo, "un compuesto" significa 1 compuesto o más de 1 compuesto.

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



tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos, en la que

$R^1$  es fenilo, naftilo, indolilo, benzotienilo, benzotiazolilo o benzofuranilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno y alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes halo;

L está unido en la posición a o b;

L está seleccionado del grupo que consiste en un enlace covalente, -alcanodiil  $C_{1-6}$ - y -O-alcanodiil  $C_{1-6}$ -;

Y es  $-(CH_2)_n-$  en la que un  $-CH_2-$  puede estar sustituido con hidroxilo y alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-Q-(CH_2)_m-$  o  $-CH_2-Q-CH_2-$ ;

n representa 1, 2 o 3;

m representa 1 o 2;

Q es O o NR<sup>6</sup>;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

5 Z es metileno o 1,2-etanodiilo, en el que metileno o 1,2-etanodiilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>4</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

10 X es CR<sup>5</sup> o N;

R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

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

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

15 R<sup>1</sup> es fenilo, naftilo o indolilo;

cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes halo;

L está unido en la posición a;

20 L está seleccionado del grupo que consiste en un enlace covalente, -alcanodiil C<sub>1-6</sub>- y -O-alcanodiil C<sub>1-6</sub>-;

Y es -Q-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -CH<sub>2</sub>-Q-CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-,

-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- en la que un -CH<sub>2</sub>- está sustituido con hidroxilo y alquilo C<sub>1-4</sub>, o

-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- en la que un -CH<sub>2</sub>- está sustituido con un hidroxilo;

n representa 1, 2 o 3;

25 m representa 1 o 2;

Q es O o NR<sup>6</sup>;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

Z es metileno;

R<sup>2</sup> es hidrógeno;

30 R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>4</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

X es CH;

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

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

R<sup>1</sup> es fenilo, naftilo, indolilo, benzotienilo, benzotiazolilo o benzofuranilo;

cada uno sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes halo;

L está unido en la posición a o b;



L está seleccionado del grupo que consiste en un enlace covalente, -alcanodiil C<sub>1-6</sub>- y -O-alcanodiil C<sub>1-6</sub>-;

Y es -Q-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -CH<sub>2</sub>-Q-CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-,

-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- en la que un -CH<sub>2</sub>- está sustituido con hidroxilo y alquilo C<sub>1-4</sub>, o

-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- en la que un -CH<sub>2</sub>- está sustituido con un hidroxilo;

5 n representa 1, 2 o 3;

m representa 1 o 2;

Q es O o NR<sup>6</sup>;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

10 Z es metileno o 1,2-etanodiilo, en el que metileno o 1,2-etanodiilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>4</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

X es CR<sup>5</sup> o N;

15 R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

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

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

20 R<sup>1</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes halo;

L está unido en la posición a; L es un enlace covalente o alcanodiilo C<sub>1-6</sub>;

Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-,

n representa 1, 2 o 3;

25 Z es metileno o 1,2-etanodiilo, en el que metileno o 1,2-etanodiilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>4</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

30 X es CR<sup>5</sup> o N;

R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

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

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

35 R<sup>1</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes halo;

L está unido en la posición a o b;

L está seleccionado del grupo que consiste en un enlace covalente, -alcanodiil C<sub>1-6</sub>- y -O-alcanodiil C<sub>1-6</sub>-;

40 Y es -Q-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -CH<sub>2</sub>-Q-CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-,

$-(CH_2)_n-$  en la que un  $-CH_2-$  está sustituido con hidroxilo y alquilo  $C_{1-4}$ , o

$-(CH_2)_n-$  en la que un  $-CH_2-$  está sustituido con un hidroxilo;

n representa 1, 2 o 3;

m representa 1 o 2;

5 Q es O o  $NR^6$ ;

$R^6$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ;

Z es metileno o 1,2-etanodiilo, en el que metileno o 1,2-etanodiilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo  $C_{1-4}$ ;

$R^2$  es hidrógeno, halógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ;

10  $R^3$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ;

$R^4$  es hidrógeno, halógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ;

X es  $CR^5$  o N;

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

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

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

$R^1$  es fenilo sustituido con dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno y alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con tres sustituyentes halo;

L está unido en la posición a;

20 L está seleccionado del grupo que consiste en un enlace covalente y  $-alcanodiil C_{1-6}-$ ; Y es  $-(CH_2)_n-$ ;

n representa 1 o 2;

Z es metileno;

$R^2$  es hidrógeno;

$R^3$  es hidrógeno;

25  $R^4$  es alquilo  $C_{1-4}$ ;

X es  $CR^5$ ;

$R^5$  es hidrógeno;

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de las mismas.

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

$R^1$  es fenilo sustituido con dos sustituyentes  $CF_3$  o dos sustituyentes Cl;

L está unido en la posición a;

L está seleccionado del grupo que consiste en un enlace covalente y metileno;

Y es  $-(CH_2)_n-$ ;

35 n representa 1 o 2;

Z es metileno;

$R^2$  es hidrógeno;

$R^3$  es hidrógeno;

R<sup>4</sup> es metilo;

X es CR<sup>5</sup>;

R<sup>5</sup> es hidrógeno;

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

- 5 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en la que R<sup>1</sup> es fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno, dos o tres sustituyentes halo;
- 10 en particular R<sup>1</sup> es fenilo sustituido con dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con tres sustituyentes halo; más en particular R<sup>1</sup> es 3,5-bis(trifluorometil)-fenilo o 3,4-diclorofenilo.
- En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en la que n es 1 o 2.
- 15 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en la que L es un enlace covalente o metileno.
- En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en la que L es un enlace covalente o -alcanodil C<sub>1-6</sub>.
- 20 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en la que R<sup>1</sup> es fenilo, naftilo o indolilo; cada uno sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes halo.
- 25 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en la que Z es metileno.
- 30 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en la que R<sup>2</sup> es hidrógeno.
- En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en la que R<sup>2</sup> es H.
- 35 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en la que R<sup>3</sup> es H.
- 40 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en la que R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> o halógeno; en particular alquilo C<sub>1-4</sub>; más en particular metilo.
- En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en la que L está unido en la posición a.
- 45 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en la que X es CR<sup>5</sup>.
- 50 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en la que R<sup>5</sup> es H.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en la que X es CH.

5 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en la que L está unido en la posición a o b; y L está seleccionado del grupo que consiste en un enlace covalente, -CH<sub>2</sub>- o -O-CH<sub>2</sub>-.

10 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en la que L está unido en la posición a; y L está seleccionado del grupo que consiste en un enlace covalente, -CH<sub>2</sub>- o -O-CH<sub>2</sub>-.

15 En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado en cualquiera de las otras realizaciones, en la que R<sup>1</sup> es fenilo, indolilo o naftilo; en particular en la que R<sup>1</sup> es fenilo o indolilo; más en particular en la que R<sup>1</sup> es indolilo;

por lo que fenilo, indolilo o naftilo está (opcionalmente) sustituido según cualquiera de las otras realizaciones.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) está seleccionado del grupo que consiste en:

- 20 3-(3,4-diclorofenil)-2,3,11,11a-tetrahidro-8-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1,2-d]pirazin-5,9-diona,  
 (3R,11aR)-3-(3,4-diclorofenil)-2,3,11,11a-tetrahidro-8-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1,2-d]pirazin-5,9-diona,  
 (3S,11aR)-3-(3,4-diclorofenil)-2,3,11,11a-tetrahidro-8-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1,2-d]pirazin-5,9-diona,
- 25 10-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-6,6a,7,8,9,10-hexahidro-3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-dipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazin-4,12-diona,  
 10-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-6,6a,7,8,9,10-hexahidro-3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-dipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazin-4,12-diona ((6aR, 10S) o (6aS, 10R)),  
 10-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-6,6a,7,8,9,10-hexahidro-3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-dipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazin-4,12-diona ((6aS,10R) o (6aR, 10S),
- 30 3-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2,3,11,11a-tetrahidro-8-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1,2-d]pirazin-5,9-diona,  
 (3R,11aR)-3-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2,3,11,11a-tetrahidro-8-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1,2-d]pirazin-5,9-diona,  
 (3S,11aR)-3-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2,3,11,11a-tetrahidro-8-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1,2-d]pirazin-5,9-diona,
- 35 3-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-2,3,11,11a-tetrahidro-8-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1,2-d]pirazin-5,9-diona,  
 3-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-2,3,11,11a-tetrahidro-8-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1,2-d]pirazin-5,9-diona ((3R, 11aR) o (3S, 11aS)),
- 40 3-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-2,3,11,11a-tetrahidro-8-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1,2-d]pirazin-5,9-diona ((3S, 11aR) o (3R, 11aS)),  
 3-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-2,3,11,11a-tetrahidro-8-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1,2-d]pirazin-5,9-diona ((3S, 11aS) o (3R, 11aR)),
- 45 3-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-2,3,11,11a-tetrahidro-8-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1,2-d]pirazin-5,9-diona ((3R, 11aS) o (3S, 11aR)),  
 (3R,11aS)-3-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2,3,11,11a-tetrahidro-8-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1,2-d]pirazin-5,9-diona,  
 (3S,11aS)-3-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2,3,11,11a-tetrahidro-8-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-pirido [1,2-a]pirrolo[1,2-d]pirazin-5,9-diona,

10-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-6,6a,7,8,9,10-hexahidro-3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-dipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazin-4,12-diona,

10-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-6,6a,7,8,9,10-hexahidro-3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-dipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazin-4,12-diona ((6aR, 10R) o (6aS, 10S)),

5 10-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-6,6a,7,8,9,10-hexahidro-3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-dipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazin-4,12-diona ((6aS, 10R) o (6aR, 10S)),

10-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-6,6a,7,8,9,10-hexahidro-3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-dipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazin-4,12-diona ((6aR, 10S) o (6aS, 10R)),

10 10-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-6,6a,7,8,9,10-hexahidro-3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-dipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazin-4,12-diona ((6aS, 10S) o (6aR, 10R)),

tautómeros y formas estereoisoméricas de los mismos,

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

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es

15 3-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-2,3,11,11a-tetrahidro-8-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1,2-d]pirazin-5,9-diona,

tautómeros y formas estereoisoméricas del mismo,

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos del mismo.

Se considera que todas las posibles combinaciones de las interesantes realizaciones anteriormente indicadas están englobadas dentro del alcance de la presente invención.

## 20 Preparación de los compuestos

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

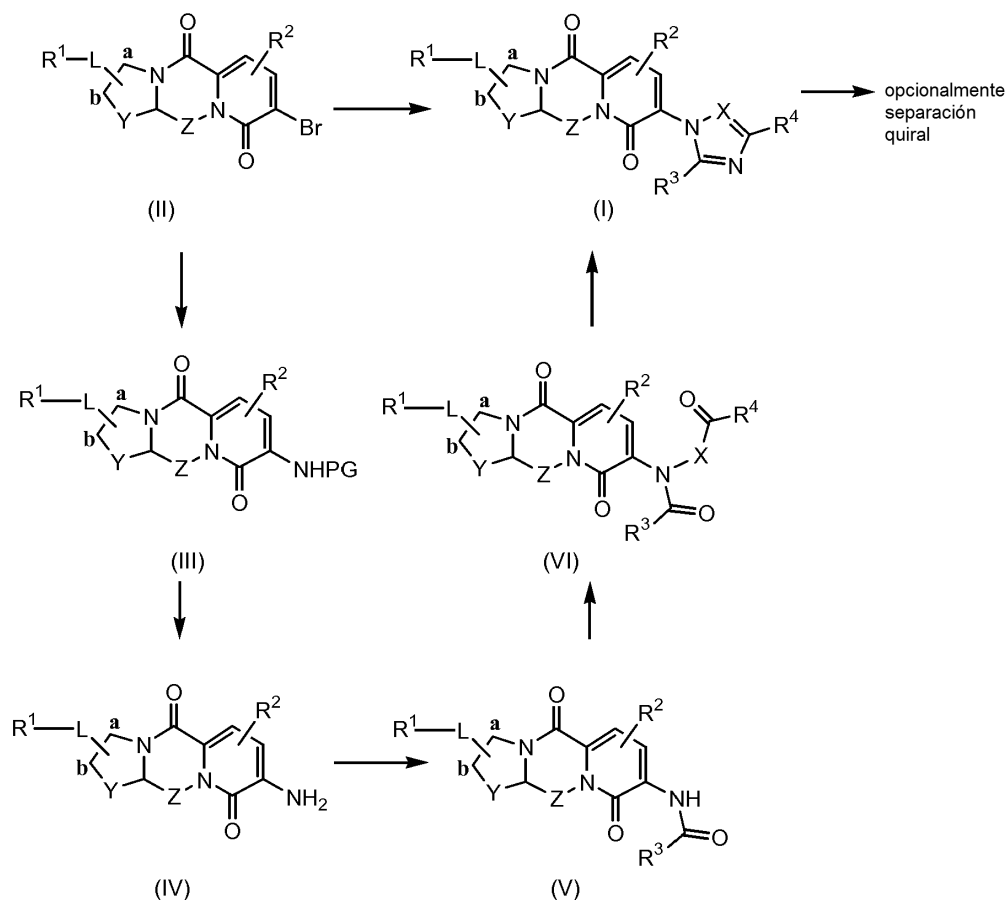
30 Los compuestos de fórmula (I) y los subgrupos de los mismos pueden prepararse por una sucesión de etapas como se describen en lo sucesivo y como se describen en los ejemplos específicos. Se preparan generalmente a partir de materiales de partida que están tanto comercialmente disponibles como se preparan por medios estándar obvios para aquellos expertos en la materia. Los compuestos de la presente invención también pueden prepararse usando procesos sintéticos estándar comúnmente usados por aquellos expertos en la materia de la química orgánica.

El experto se dará cuenta de que en algunas reacciones puede usarse calentamiento con microondas en lugar de calentamiento convencional para acortar el tiempo de reacción global.

La preparación general de algunos ejemplos típicos se muestra a continuación.

35

## Procedimientos experimentales - Esquema 1



Esquema 1

Procedimiento experimental 1

5 Puede obtenerse un compuesto de fórmula (I), en la que todas las variables se definen como se describe en el alcance de la invención, por ejemplo, por acoplamiento C-N catalizado por cobre. Condiciones estándar implican la  
 10 agitación del producto intermedio (II) en presencia de un catalizador de cobre, tal como CuI (yoduro de cobre), una base, tal como Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (carbonato de cesio), el componente de acoplamiento, tal como, por ejemplo, 4-metilimidazol, y un ligando, tal como *N,N*-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina, en un disolvente adecuado, tal como DMF (*N,N*-dimetilformamida). Desgasificar la mezcla de reacción con un gas inerte, tal como N<sub>2</sub> o argón, y calentar la mezcla de reacción a altas temperaturas, tales como temperatura de reflujo, pueden potenciar el resultado de la reacción.

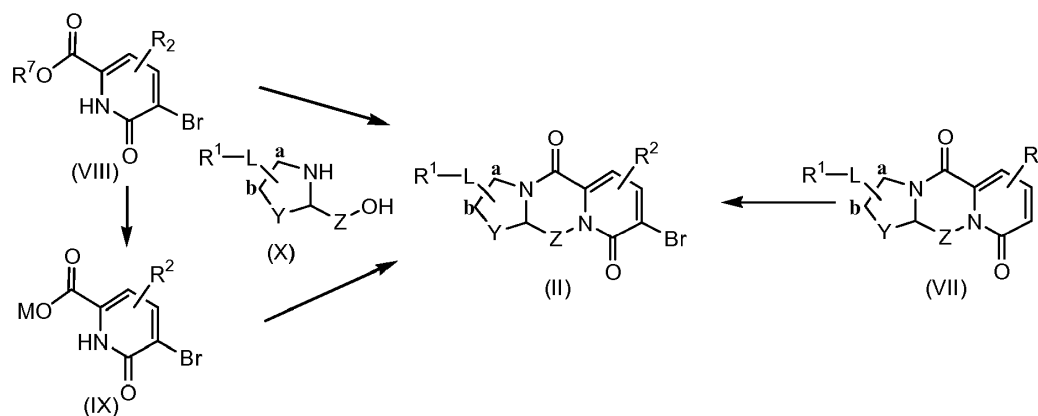
15 Alternativamente, un compuesto de fórmula (I), donde R<sup>3</sup> está limitado a hidrógeno, puede obtenerse por acoplamiento C-N catalizado por paladio. Normalmente, un producto intermedio de fórmula (II) se agita y se calienta en presencia de una base, tal como K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (fosfato de potasio), una fuente de paladio, tal como Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)), un ligando, tal como 2-di-*tert*-butilfosfina-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo y el imidazol deseado, en presencia de un disolvente o una mezcla de disolventes, tal como tolueno/dioxano. Premezclar el catalizador y el ligando seguido de calentar antes de la adición de los restantes reactivos, desgasificar la disolución y calentar pueden potenciar el resultado de la reacción.

20 Alternativamente, puede obtenerse un compuesto de fórmula (I), en la que X está limitado a CR<sup>5</sup> y todas las otras variables se definen como se describe en el alcance de la invención, mediante una síntesis de 5 etapas.

25 En la primera etapa, el producto intermedio (II) puede convertirse en el producto intermedio (III), donde PG es un grupo protector de nitrógeno mono o divalente. Por ejemplo, cuando PG = acetilo, la reacción puede realizarse usando metodologías de acoplamiento de amida conocidas. Por ejemplo, puede hacerse reaccionar la acetamida con el producto intermedio (II) en presencia de una base, tal como K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, una fuente de paladio, tal como Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, un ligando, tal como (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis[difenilfosfina] (Xantphos), en un disolvente adecuado, tal como THF (tetrahidrofurano) seco. Desgasificar la mezcla de reacción durante la preparación con un gas inerte, tal como N<sub>2</sub> o argón, condiciones anhidras, y el uso de altas temperaturas, tales como temperatura de reflujo, pueden potenciar el resultado de la reacción. En la segunda etapa, el producto intermedio (III) puede convertirse en el

producto intermedio de amina libre (IV) usando cualquier método de desprotección tolerado por las otras funcionalidades presentes en la molécula. Por ejemplo, cuando PG en el producto intermedio (III) = acetilo, puede usarse una hidrólisis ácida, usando, por ejemplo, HCl (ácido clorhídrico), en un disolvente adecuado, tal como MeOH (metanol). En la tercera etapa, el grupo amino en el producto intermedio (IV) puede acilarse dando el producto intermedio (V). Por ejemplo, si R<sup>3</sup> en el compuesto (V) representa hidrógeno, la formilación del producto intermedio (IV) puede obtenerse añadiendo al producto intermedio (IV), disuelto en un disolvente inerte adecuado, tal como THF, un agente formilante, tal como una mezcla de anhídrido acético y ácido fórmico. La agitación de la reacción con calentamiento puede potenciar el resultado de la reacción. En la cuarta etapa, el producto intermedio (V) puede convertirse en el precursor de ciclación (VI) con metodologías conocidas para el experto en la materia y dependiendo de las funcionalidades X y R<sup>4</sup> deseadas. Por ejemplo, si en el compuesto (VII) X = CH y R<sup>4</sup> = alquilo, la reacción puede realizarse añadiendo la  $\alpha$ -halocetona deseada, tal como, por ejemplo, 1-bromo-2-butanona, a una mezcla de producto intermedio (V), y una base, tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (carbonato de potasio), en un disolvente adecuado, tal como DMF. Si el halógeno de la  $\alpha$ -halocetona es diferente de yodo, la reacción puede mejorarse por medio de una reacción de Filkenstein *in situ*, realizada añadiendo una sal de yodo, tal como KI, a la mezcla de reacción. Finalmente, el producto intermedio (VII) puede convertirse en el compuesto (I) por medio de una síntesis de imidazol clásica. El precursor de diceto (VII) puede ciclarse en el compuesto deseado (I) en presencia de una fuente de nitrógeno, tal como acetato de amonio, y un ácido, tal como AcOH. Calentar la reacción a temperatura de reflujo puede potenciar el resultado de la reacción.

#### Procedimientos experimentales - Esquema 2



Esquema 2

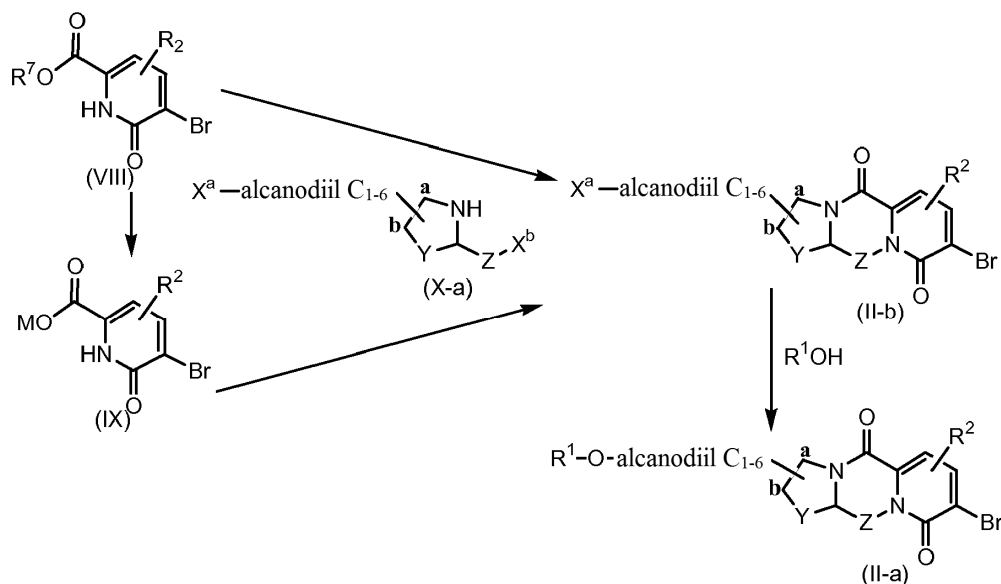
#### Procedimiento experimental 2

Puede obtenerse un producto intermedio de fórmula (II), en la que todas las variables se definen como se describe en el alcance de la invención, a partir de un producto intermedio de fórmula (VII) por medio de bromación directa. Pueden usarse diferentes agentes de bromación. Por ejemplo, la reacción puede realizarse disolviendo el producto intermedio (VII) en una mezcla de disolventes tales como DCM (diclorometano)/AcOH (ácido acético) y añadiendo bromo a la mezcla, o añadiendo NBS (*N*-bromosuccinimida) a una disolución del producto intermedio (VII) en un disolvente apropiado, tal como acetonitrilo. La mezcla de reacción puede agitarse con calentamiento y atmósfera inerte.

Alternativamente, puede obtenerse un producto intermedio (II) por ciclación intermolecular entre un producto intermedio de fórmula (VIII), donde R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>, y un producto intermedio de fórmula (X). Las condiciones normales implican agitar el éster en presencia de un aminoalcohol deseado de fórmula (X) a alta temperatura.

Alternativamente, también a partir del producto intermedio (VIII), puede obtenerse el producto intermedio (II) usando un método de 2 etapas. Primero, el éster (VIII) puede saponificarse dando el producto intermedio (IX), donde M es un metal. La reacción puede realizarse, por ejemplo, añadiendo un hidróxido, tal como LiOH (hidróxido de litio), a una disolución de éster (VIII) en un disolvente polar adecuado o en una mezcla de disolventes miscibles de los que uno es altamente polar, tal como THF y agua. Calentar la mezcla de reacción puede potenciar el resultado de la reacción. En la segunda etapa, puede hacerse reaccionar el producto intermedio (IX) con un aminoalcohol de fórmula (X), para proporcionar el producto intermedio (II). Normalmente, pueden aplicarse condiciones de acoplamiento de péptidos, tales como agitación del material de partida, disuelto en un disolvente adecuado, tal como DMF, en presencia de un agente de acoplamiento de péptidos, tal como HBTU (hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-benzotriazol-1-ilo). El experto en la materia apreciará que cuando una base, tal como DIPEA (*N,N*-diisopropiletilamina), está presente en la mezcla, la reacción proporciona directamente el producto intermedio ciclado (II). Calentar la mezcla de reacción puede potenciar el resultado de la reacción.

## Procedimientos experimentales - Esquema 2a



Esquema 2a

Procedimiento experimental 3

Puede obtenerse un producto intermedio de fórmula (II), en la que L es -O-alcanodiil  $C_{1-6}$ ;

- 5 y todas las variables se definen como se describe en el alcance de la invención, llamado (II-a) por este documento, por sustitución nucleófila de un producto intermedio de fórmula (II-b) con un alcohol de fórmula  $R^1OH$  en la que  $R^1$  se define como se describe en el alcance de la invención. La mezcla de reacción puede agitarse en presencia de una base adecuada tal como  $K_2CO_3$  en un disolvente tal como DMF con calentamiento y atmósfera inerte.

Procedimiento experimental 4

- 10 Puede obtenerse un producto intermedio de fórmula (II-b),  
en la que  $X^a$  es Cl, Br, I, OH, OMs (mesilato), OTs (tosilato);

15 y todas las otras variables se definen como se describe en el alcance de la invención, por ciclación intermolecular entre un producto intermedio de fórmula (VIII), donde  $R^7$  es alquilo  $C_{1-4}$ , y un producto intermedio de fórmula (X-a) en la que  $X^b$  es Cl, Br, I, OH, OMs, OTs. Condiciones normales implican agitación del éster en presencia de un aminoalcohol deseado de fórmula (X-a) a alta temperatura.

20 Alternativamente, también a partir del producto intermedio (VIII), puede obtenerse el producto intermedio (II-b) usando un método de 2 etapas. Primero, puede saponificarse el éster (VIII) dando el producto intermedio (IX), donde M es un metal. La reacción puede realizarse, por ejemplo, añadiendo un hidróxido, tal como LiOH (hidróxido de litio), a una disolución de éster (VIII) en un disolvente polar adecuado o en una mezcla de disolventes miscibles de los que uno es altamente polar, tal como THF y agua. Calentar la mezcla de reacción puede potenciar el resultado de la reacción. En la segunda etapa, puede hacerse reaccionar el producto intermedio (IX) con un aminoalcohol de fórmula (X-a), para proporcionar el producto intermedio (II-b). Normalmente, pueden aplicarse condiciones de acoplamiento de péptidos, tales como agitación del material de partida, disuelto en un disolvente adecuado, tal como DMF, en presencia de un agente de acoplamiento de péptidos, tal como HBTU (hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-

25 [bis(dimetilamino)metileno]-1H-benzotriazol-1-io). El experto en la materia apreciará que cuando una base, tal como DIPEA (*N,N*-diisopropiletilamina), está presente en la mezcla, la reacción proporciona directamente el producto intermedio (II-b) ciclado. Calentar la mezcla de reacción puede potenciar el resultado de la reacción.

Puede obtenerse comercialmente un producto intermedio de fórmula (X-a), en la que

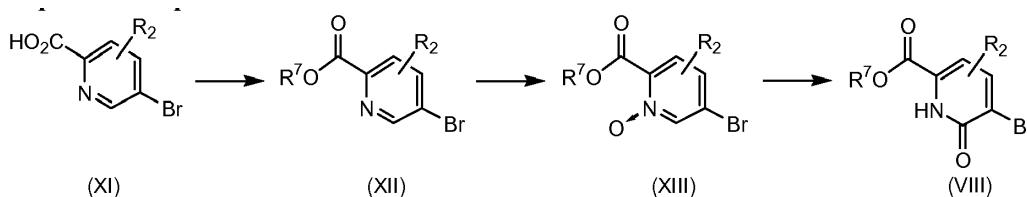
$X^a$  es Cl, Br, I, OH, OMs, OTs;

- 30  $X^b$  es Cl, Br, I, OH, OMs, OTs;

y todas las otras variables se definen como se describe en el alcance de la invención, o puede prepararse a partir de compuestos comercialmente disponibles por métodos conocidos para el experto en la materia.



## Procedimientos experimentales - Esquema 3



Esquema 3

Procedimiento experimental 5

Un producto intermedio de fórmula (VIII), en la que

- 5  $R^7$  es alquilo  $C_{1-4}$ ;

y todas las otras variables se definen como se describe en el alcance de la invención, está comercialmente disponible o puede obtenerse mediante hidrólisis ácida del producto intermedio (XIII). La reacción puede realizarse, por ejemplo, agitando los materiales de partida en presencia de un ácido, tal como anhídrido trifluoroacético, en un disolvente adecuado, tal como DMF. La mezcla de reacción puede agitarse con calentamiento y atmósfera inerte.

10 Procedimiento experimental 6

Puede obtenerse un producto intermedio de fórmula (XIII), en la que

$R^7$  es alquilo  $C_{1-4}$ ;

- 15 y todas las otras variables se definen como se describe en el alcance de la invención, por *N*-oxidación del producto intermedio (XII), por métodos conocidos para el experto en la materia. La reacción puede realizarse, por ejemplo, en presencia de un peróxido, tal como peróxido de hidrógeno y urea, y un agente de activación, tal como anhídrido trifluoroacético, en un disolvente adecuado, tal como MeCN (acetonitrilo).

Procedimiento experimental 7

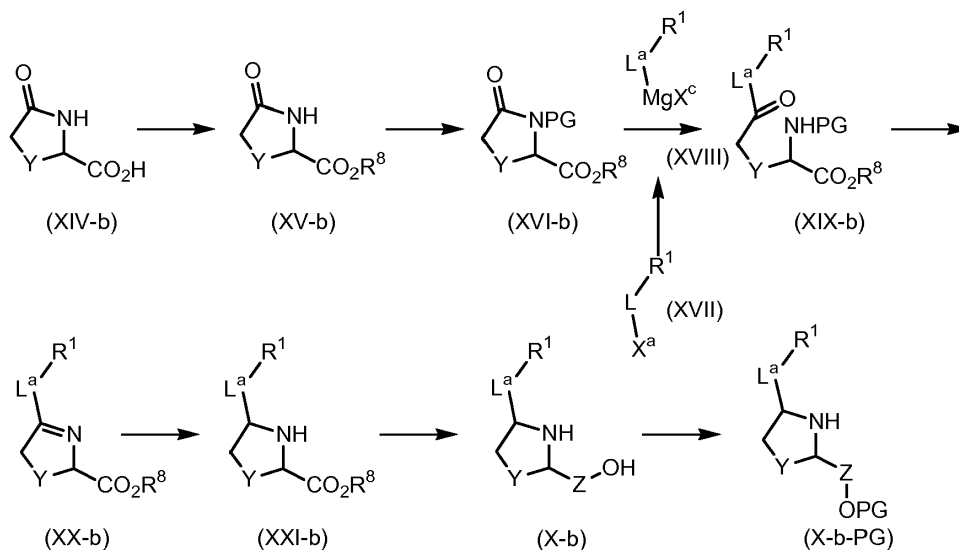
Puede obtenerse un producto intermedio de fórmula (XII), en la que

$R^7$  es alquilo  $C_{1-4}$ ;

- 20 y todas las otras variables se definen como se describe en el alcance de la invención, por esterificación del producto intermedio (XI) comercialmente disponible, por métodos conocidos para el experto en la materia. La reacción puede realizarse, por ejemplo, en presencia de un agente de cloración, tal como cloruro de tionilo, y un alcohol, tal como MeOH, en un disolvente adecuado, tal como MeOH. Enfriar previamente la disolución antes de la adición del agente de cloración puede potenciar el resultado de la reacción.

25

## Procedimientos experimentales - Esquema 4



Esquema 4

Procedimiento experimental 8

Puede obtenerse un producto intermedio de fórmula (X-b-PG), en la que L está limitado a L<sup>a</sup>

5 estando L<sup>a</sup> unido en la posición a;

siendo L<sup>a</sup> un enlace covalente o -alcanodiil C<sub>1-6</sub>;

PG es un grupo protector conocido para aquellos expertos en la materia;

10 y todas las otras variables se definen como se describe en el alcance de la invención, mediante protección de la funcionalidad alcohol del producto intermedio (X-b). La protección puede ser, por ejemplo, una siliación, que puede realizarse en presencia de un disolvente adecuado, tal como DCM, un aditivo, tal como imidazol, y un agente siliante, tal como TBSCl (cloruro de *terc*-butildimetilsililo) o TMSCl (cloruro de trimetilsililo), siguiendo condiciones estándar conocidas para el experto en la materia.

Procedimiento experimental 9

15 Puede obtenerse un producto intermedio de fórmula (X-b), en la que todas las variables se definen como se describe en el alcance de la invención, mediante reducción de la funcionalidad éster del producto intermedio (XXI-b), por ejemplo, usando NaBH<sub>4</sub> (borohidruro de sodio) o LiAlH<sub>4</sub> (hidruro de litio y aluminio) en presencia de un disolvente adecuado, tal como MeOH o Et<sub>2</sub>O (éter dietílico). Enfriar previamente la mezcla de reacción antes de la adición del agente reductor puede potenciar el resultado de la reacción.

Procedimiento experimental 10

20 Puede obtenerse un producto intermedio de fórmula (XXI-b), en la que

R<sup>8</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>;

25 y todas las variables se definen como se describe en el alcance de la invención, mediante reducción de la funcionalidad imino del producto intermedio (XX-b), por ejemplo, usando NaBH<sub>3</sub>CN (cianoborohidruro de sodio) en presencia de un disolvente adecuado, tal como 2-propanol. Enfriar previamente la mezcla de reacción antes de la adición del agente reductor puede potenciar el resultado de la reacción.

Procedimiento experimental 11

Puede obtenerse un producto intermedio de fórmula (XX-b), en la que

R<sup>8</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>;

30 y todas las otras variables se definen como se describe en el alcance de la invención, por medio de métodos de desprotección conocidos para el experto en la materia seguido de ciclación *in situ*. Por ejemplo, cuando PG = Boc

(*tert*-butoxicarbonilo), puede lograrse desprotección tratando el producto intermedio (XIX-b), disuelto en un disolvente adecuado, tal como DCM, con un ácido fuerte, tal como TFA (ácido trifluoroacético).

Procedimiento experimental 12

Puede obtenerse comercialmente un producto intermedio de fórmula (XVIII), en la que

5 X<sup>c</sup> es cloro o bromo;

y todas las otras variables se definen como se describe en el alcance de la invención, o por medio de preparación de un reactivo de Grignard con el producto intermedio de fórmula (XVII) siguiendo métodos conocidos para el experto en la materia. Condiciones normales serían, por ejemplo, tratar el producto intermedio (XVII) con magnesio en un disolvente inerte adecuado, tal como Et<sub>2</sub>O. La mezcla de reacción puede agitarse con calentamiento y atmósfera inerte.

10

Procedimiento experimental 13

Puede obtenerse un producto intermedio de fórmula (XIX-b), en la que

R<sup>8</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> y PG es un grupo protector conocido para aquellos expertos en la materia;

y todas las otras variables se definen como se describe en el alcance de la invención, haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XVI-b) con un producto intermedio de fórmula (XVIII). Enfriar previamente la disolución antes de la adición del reactivo de Grignard puede potenciar el resultado de la reacción.

15

Procedimiento experimental 14

Puede obtenerse un producto intermedio de fórmula (XVI-b), en la que

R<sup>8</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> y PG es un grupo protector conocido para aquellos expertos en la materia;

y todas las otras variables se definen como se describe en el alcance de la invención, mediante protección de la funcionalidad amida del producto intermedio (XV-b). La protección puede ser, por ejemplo, una protección Boc que puede realizarse en presencia de un disolvente adecuado, tal como MeCN, un aditivo, tal como DMAP (dimetilaminopiridina), y el agente protector, tal como (Boc)<sub>2</sub>O (dicarbonato de di-*tert*-butilo), siguiendo condiciones estándar conocidas para el experto en la materia.

20

Procedimiento experimental 15

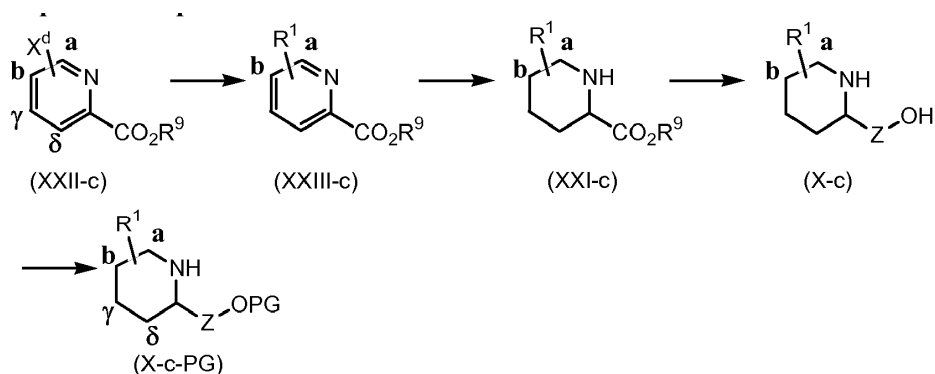
Puede obtenerse un producto intermedio de fórmula (XV-b), en la que

R<sup>8</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>;

y todas las otras variables se definen como se describe en el alcance de la invención, por esterificación de un producto intermedio (XIV-b) comercialmente disponible, por métodos conocidos para el experto en la materia. La reacción puede realizarse, por ejemplo, en presencia de un agente de cloración, tal como cloruro de tionilo, y un alcohol, tal como EtOH, en un disolvente adecuado, tal como EtOH. Enfriar previamente la disolución antes de la adición del agente de cloración puede potenciar el resultado de la reacción.

30

Procedimientos experimentales - Esquema 4a



Esquema 4a

35 Alternativamente, puede obtenerse un producto intermedio de fórmula (X), en la que

L está unido en la posición a o b y limitado a un enlace covalente;

Y es  $-(CH_2)_n-$  con  $n=2$ ;

PG es un grupo protector, llamado producto intermedio (X-c-PG) por este documento, a partir del producto intermedio (X-c) mediante protección de la funcionalidad alcohol del producto intermedio (X-c). Por ejemplo, la protección puede ser una siliación, que puede realizarse en presencia de un disolvente adecuado, tal como DCM, un aditivo, tal como imidazol, y un agente siliante, tal como TBSCl o TMSCl, siguiendo condiciones estándar conocidas para el experto en la materia.

Puede obtenerse el producto intermedio de fórmula (X-c), en la que todas las variables se definen como se describe en el alcance de la invención, mediante reducción de la funcionalidad éster del producto intermedio (XXI-c) por ejemplo, usando  $NaBH_4$  en presencia de un disolvente adecuado, tal como MeOH. Enfriar previamente la mezcla de reacción antes de la adición del agente reductor puede potenciar el resultado de la reacción.

Puede obtenerse el producto intermedio de fórmula (XXI-c) en la que

$R^9$  es alquilo  $C_{1-4}$ ;

y todas las otras variables se definen como se describe en el alcance de la invención, mediante hidrogenación del producto intermedio (XXIII-c), por ejemplo, agitando una disolución del producto intermedio (XXIII-c) en un disolvente adecuado, tal como AcOH (ácido acético), y en presencia de un catalizador de hidrogenación, tal como  $PtO_2$  (óxido de platino (IV)), bajo una atmósfera de hidrógeno.

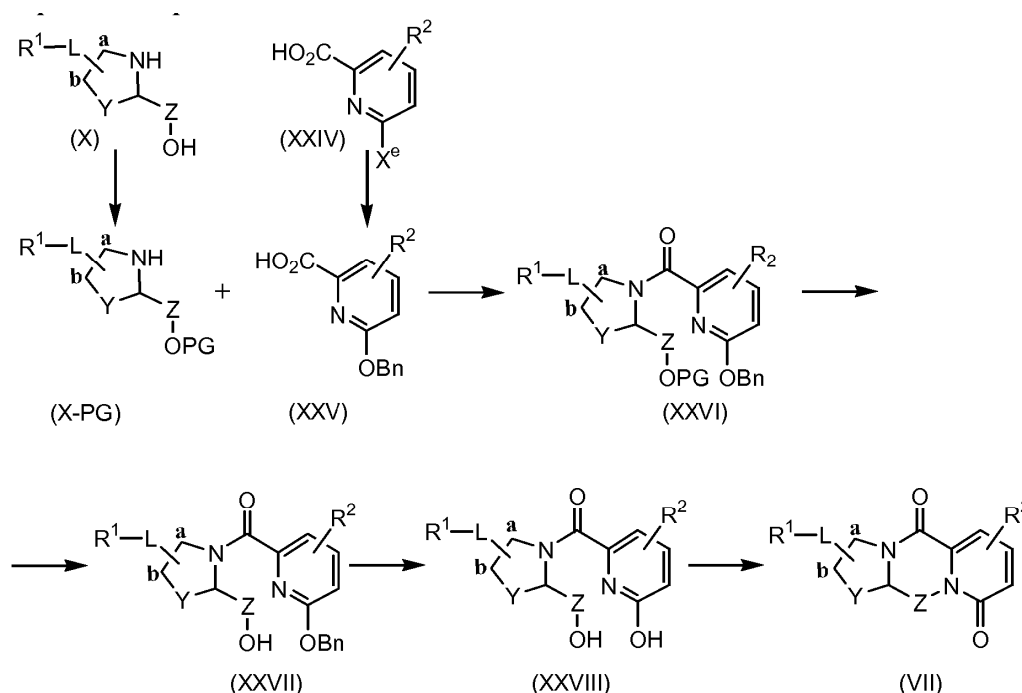
Puede obtenerse el producto intermedio de fórmula (XXIII-c) en la que

$R^9$  es alquilo  $C_{1-4}$ ;

y todas las otras variables se definen como se describe en el alcance de la invención, por ejemplo, por acoplamiento C-C catalizado por paladio. Condiciones estándar implican agitación del producto intermedio (XXII-c) comercialmente disponible (en la que  $X^d$  es Br, Cl o I) en presencia de un catalizador de paladio, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), una base adecuada, tal como  $K_2CO_3$ , y el componente de acoplamiento, tal como, por ejemplo, ácido 3,5-bis(trifluorometil)fenilborónico y en un disolvente adecuado, tal como DMF. Desgasificar la mezcla de reacción con un gas inerte, tal como  $N_2$  o argón, y calentar la mezcla de reacción a altas temperaturas, tales como temperatura de reflujo, pueden potenciar el resultado de la reacción.

Opcionalmente, un producto intermedio de fórmula (XXII-c) puede sustituirse con hidroxilo en la posición  $\gamma$  o  $\delta$ . Dicho grupo hidroxilo puede oxidarse en un producto intermedio de fórmula (XXI-c) para obtener la cetona correspondiente, que posteriormente puede convertirse con una reacción de Grignard dando el producto intermedio correspondiente que contiene un resto hidroxilo y alquilo  $C_{1-4}$  en un  $CH_2$  en la posición  $\gamma$  o  $\delta$ .

Procedimientos experimentales - Esquema 5



Esquema 5

Procedimiento experimental 14

- 5 Puede obtenerse un producto intermedio de fórmula (VII), en la que todas las variables se definen como se describe en el alcance de la invención, mediante ciclación intramolecular, por ejemplo, aplicando condiciones de Mitsunobu al producto intermedio (XXVIII). La reacción puede realizarse tratando una disolución del producto intermedio (XXVIII) en un disolvente inerte y seco adecuado, tal como THF, con una especie de azodicarboxilato, tal como DIAD (azodicarboxilato de diisopropilo), en presencia de una fosfina, tal como trifenilfosfina, bajo una atmósfera inerte. Puede usarse enfriamiento previo de la disolución.

Procedimiento experimental 15

- 10 Puede obtenerse un producto intermedio de fórmula (XXVIII) mediante desbencilación de un compuesto de fórmula (XXVII) usando métodos convencionales compatibles con la presencia del grupo protector. En el caso del producto intermedio (XXVII), por ejemplo, la desbencilación puede lograrse mediante hidrogenación agitando una disolución del producto intermedio (XXVII) en un disolvente adecuado, tal como MeOH, y en presencia de un catalizador de hidrogenación, tal como Pd/C (paladio sobre carbono), bajo una atmósfera de hidrógeno.

Procedimiento experimental 16

- 15 Puede obtenerse un producto intermedio de fórmula (XXVII) por desprotección del producto intermedio (XXVI), por métodos conocidos para el experto en la materia. En el caso de un grupo protector de sililo, por ejemplo, un método convencional sería tratar el producto intermedio (XXVI), disuelto en un disolvente adecuado, tal como THF, con una fuente de fluoruro, tal como TBAF (fluoruro de tetrabutilamonio).

Procedimiento experimental 17

- 20 Puede obtenerse un producto intermedio de fórmula (XXVI) a partir del producto intermedio (X-PG) y ácido (XXV), usando, por ejemplo, condiciones de acoplamiento de péptidos estándar. Normalmente, pueden aplicarse condiciones de acoplamiento de péptidos, tales como agitación de los materiales de partida, disueltos en un disolvente adecuado, tal como DMF, en presencia de un agente de acoplamiento de péptidos, tal como HBTU y en presencia de una base, tal como DIPEA. Enfriar la mezcla de reacción puede potenciar el resultado de la reacción.

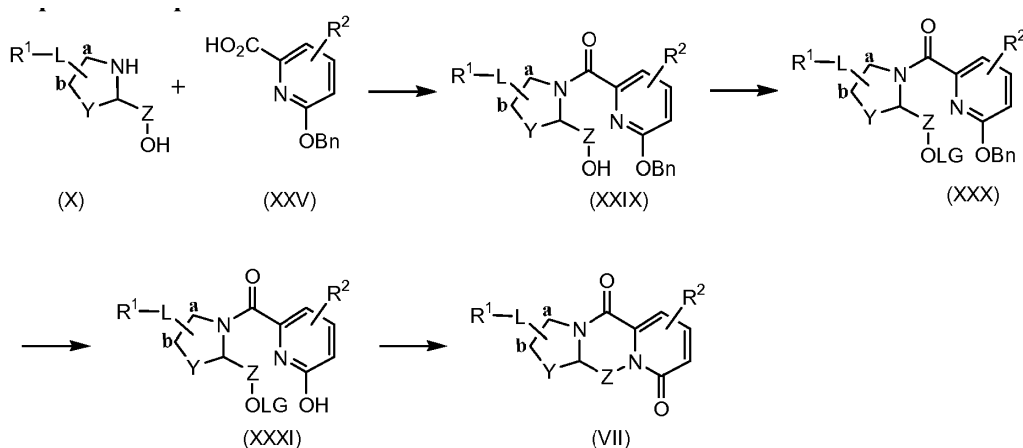
Procedimiento experimental 18

Puede obtenerse un producto intermedio de fórmula (X-PG) mediante protección de la funcionalidad alcohol del producto intermedio (X). La protección puede ser, por ejemplo, una sililación, que puede realizarse en presencia de un disolvente adecuado, tal como DCM, un aditivo, tal como imidazol, y un agente sililante, tal como TBSCl o TMSCl, siguiendo condiciones estándar conocidas para el experto en la materia.

Procedimiento experimental 19

- 30 Puede obtenerse un producto intermedio de fórmula (XXV) por protección del producto intermedio (XXIV), en la que X<sup>e</sup> es Cl, Br y I, compatible con la presencia del grupo protector en la siguiente etapa. La protección puede ser, por ejemplo, una bencilación, que puede realizarse en presencia de un disolvente adecuado, tal como THF, una base adecuada tal como NaH (hidruro de sodio) y alcohol bencílico, siguiendo condiciones estándar conocidas para el experto en la materia.

## Procedimientos experimentales - Esquema 6



Esquema 6

Procedimiento experimental 20

Alternativamente, a partir de producto intermedio (X) y el producto intermedio (XXV), puede usarse un método de 4 etapas. Primero, normalmente, pueden aplicarse condiciones de acoplamiento de péptidos, tales como agitación de los materiales de partida, disueltos en un disolvente adecuado, tal como DMF, en presencia de un agente de acoplamiento de péptidos, tal como HBTU y en presencia de una base, tal como DIPEA. Enfriar la mezcla de reacción puede potenciar el resultado de la reacción. Entonces, la función hidroxilo libre en el producto intermedio (XXIX) puede convertirse en un grupo saliente adecuado. Por ejemplo, puede obtenerse el producto intermedio (XXX), donde LG = cloro y donde Bn = bencilo, bajo condiciones suaves disolviendo el producto intermedio (XXIX) en un disolvente adecuado, tal como DCM, y tratándolo con un agente de cloración, tal como cloruro de tionilo. Enfriar previamente la disolución antes de la adición del agente de cloración puede potenciar el resultado de la reacción. Entonces, el producto intermedio (XXX) puede someterse a desbencilación dando el producto intermedio (XXXI), usando métodos convencionales compatibles con la presencia del grupo saliente. Por ejemplo, la desbencilación puede lograrse tratando el producto intermedio, disuelto en un disolvente adecuado e inerte, tal como DCM, con un ácido de Lewis tal como BBr<sub>3</sub> (tribromuro de boro). Enfriar previamente la mezcla de reacción antes de la adición del ácido de Lewis puede potenciar el resultado de la reacción. Finalmente, el producto intermedio (XXXI) puede procesarse dando el producto intermedio (VII) usando condiciones de sustitución estándar. Por ejemplo, a partir del producto intermedio (XXXI), donde LG = cloro, puede lograrse el cierre del anillo tratando el sustrato, disuelto en un disolvente adecuado, tal como DMF, con una base, tal como NaH. Enfriar previamente la reacción y un nivel de dilución suficientemente alto para evitar las reacciones intermoleculares pueden potenciar el resultado de la reacción.

Los materiales de partida pueden obtenerse comercialmente o pueden prepararse por aquellos expertos en la materia.

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

Los compuestos de fórmula (I) y cualquier subgrupo de los mismos pueden convertirse en compuestos adicionales de fórmula (I) y cualquier subgrupo de los mismos, usando procedimientos conocidos en la técnica.

Se apreciará por aquellos expertos en la materia que en los procesos descritos anteriormente los grupos funcionales de los compuestos intermedios pueden necesitar ser bloqueados por grupos protectores. En el caso de que los grupos funcionales de los compuestos intermedios fueran bloqueados por grupos protectores, pueden desprotegerse después de una etapa de reacción.

En todas estas preparaciones, los productos de reacción pueden aislarse del medio de reacción y, si fuera necesario, purificarse adicionalmente según metodologías generalmente conocidas en la técnica tales como, por ejemplo, extracción, cristalización, trituración y cromatografía. En particular, pueden aislarse estereoisómeros cromatográficamente usando una fase estacionaria quiral tal como, por ejemplo, Chiralpak® AD (3,5-dimetilfenilcarbamato de amilosa) o Chiralpak® AS, ambas compradas de Daicel Chemical Industries, Ltd, en Japón, o por cromatografía de fluidos supercríticos (SFC).

Las formas quiralmemente puras de los compuestos de fórmula (I) forman un grupo preferido de compuestos. Es, por tanto, que las formas quiralmemente puras de los productos intermedios y sus formas de sal son particularmente útiles en la preparación de compuestos quiralmemente puros de la fórmula (I). También son útiles mezclas enantioméricas de los productos intermedios en la preparación de los compuestos de fórmula (I) con la configuración correspondiente.

**Farmacología**

Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención modulan la actividad de  $\gamma$ -secretasa. Los compuestos según la invención y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, por tanto, pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de EA, LCT, demencia pugilística, DCL, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía amiloide cerebral, demencia multi-infarto, síndrome de Down, demencia asociada a enfermedad de Parkinson y demencia asociada a beta-amiloide; preferentemente EA.

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

Un experto estará familiarizado con nomenclaturas alternativas, nosologías y sistemas de clasificación para las enfermedades o afecciones citadas en el presente documento. Por ejemplo, la quinta edición de Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5™) de la Asociación Americana de Psiquiatría utiliza términos tales como trastornos neurocognitivos (NCDs) (tanto graves como leves), en particular, trastornos neurocognitivos debidos a enfermedad de Alzheimer, debidos a lesión cerebral traumática (LCT), debidos a enfermedad con cuerpos de Lewy, debidos a enfermedad de Parkinson o un NCD vascular (tal como NCD vascular presente con infartos

múltiples). Tales términos pueden usarse como nomenclatura alternativa para algunas de las enfermedades o afecciones citadas en el presente documento por el experto.

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

Se ha mostrado previamente que el complejo de  $\gamma$ -secretasa también participa en el procesamiento de la proteína Notch. Notch es una proteína de señalización que desempeña una función crucial en procesos de desarrollo (por ejemplo, revisado en Schweisguth F (2004) Curr. Biol. 14, R129). Con respecto al uso de moduladores de la  $\gamma$ -secretasa en terapia, parece particularmente ventajoso no interferir con la actividad de procesamiento de Notch de la actividad de  $\gamma$ -secretasa con el fin de evitar supuestos efectos secundarios no deseados. Mientras que los inhibidores de  $\gamma$ -secretasa muestran efectos secundarios debido a la inhibición concomitante del procesamiento de Notch, los moduladores de la  $\gamma$ -secretasa pueden tener la ventaja de disminuir selectivamente la producción de formas altamente agregables y neurotóxicas de A $\beta$ , es decir, A $\beta$ 42, sin disminuir la producción de formas menos agregables más pequeñas de A $\beta$ , es decir, A $\beta$ 38 y sin inhibición concomitante del procesamiento de Notch. Así, se prefieren compuestos que no muestren un efecto sobre la actividad de procesamiento de Notch del complejo de  $\gamma$ -secretasa.

Como se usa en el presente documento, el término "tratamiento" pretende referirse a todos los procesos, en los que puede haber un ralentizamiento, interrupción, obstaculización o parada de la progresión de una enfermedad, o un alivio de síntomas, pero no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas.

El término "sujeto", como se usa en el presente documento, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, lo más preferentemente un ser humano, que es o ha sido el sujeto de tratamiento, observación o experimento.

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

La invención también se refiere a compuestos según la fórmula general (I), y las sales de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, para su uso en la modulación de la actividad de  $\gamma$ -secretasa.

La invención también se refiere a compuestos según la fórmula general (I), y las sales de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, para su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades o afecciones seleccionadas del grupo que consiste en EA, LCT, demencia pugilística, DCL, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía amiloide cerebral, demencia multi-infarto, síndrome de Down, demencia asociada a enfermedad de Parkinson y demencia asociada a beta-amiloide.

La invención también se refiere a compuestos según la fórmula general (I), y las sales de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección seleccionada de trastorno neurocognitivo debido a enfermedad de Alzheimer, trastorno neurocognitivo debido a lesión cerebral traumática, trastorno neurocognitivo debido a enfermedad con cuerpos de Lewy, trastorno neurocognitivo debido a enfermedad de Parkinson o trastorno neurocognitivo vascular.

En una realización, dicha enfermedad o afección es preferentemente EA.

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

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

La invención también se refiere a compuestos según la fórmula general (I), y las sales de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, para el tratamiento o la prevención, en particular tratamiento, de enfermedades o afecciones mediadas por  $\gamma$ -secretasa.

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

La invención también se refiere al uso de compuestos según la fórmula general (I), y las sales de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, para la fabricación de un medicamento para la modulación de la actividad de  $\gamma$ -secretasa.

5 La invención también se refiere al uso de compuestos según la fórmula general (I), y las sales de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una cualquiera de las patologías mencionadas anteriormente en este documento.

La invención también se refiere al uso de compuestos según la fórmula general (I), y las sales de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una cualquiera de las patologías mencionadas anteriormente en este documento.

10 En la invención, se da preferencia particular a los compuestos de fórmula (I), y las sales de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos con un valor de  $CI_{50}$  para la inhibición de la producción del péptido A $\beta$ 42 de menos de 1000 nM, preferentemente menos de 100 nM, más preferentemente menos de 50 nM, incluso más preferentemente menos de 20 nM, como se ha determinado por un ensayo adecuado, tal como el ensayo usado en los ejemplos más adelante.

15 Los compuestos de fórmula (I), y las sales de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, pueden administrarse a mamíferos, preferentemente seres humanos, para el tratamiento o la prevención de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en este documento.

20 En vista de la utilidad de los compuestos de fórmula (I), y las sales de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, se proporciona un método de tratamiento de un sujeto, en particular animales de sangre caliente, que incluyen seres humanos, que padecen o un método de prevención de que un sujeto, en particular animales de sangre caliente, que incluyen seres humanos, que padecen una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en este documento.

25 Dichos métodos comprenden la administración, es decir, la administración sistémica o tópica, preferentemente administración por vía oral, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), y las sales de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo, a un sujeto, en particular animales de sangre caliente, que incluyen seres humanos.

30 Por tanto, la invención también se refiere a un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o afección seleccionada de enfermedad de Alzheimer, lesión cerebral traumática, deterioro cognitivo leve, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía amiloide cerebral, demencia multi-infarto, demencia pugilística, síndrome de Down, demencia asociada a enfermedad de Parkinson y demencia asociada a beta-amiloide, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición farmacéutica según la invención.

35 La invención también se refiere a un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o afección seleccionada de trastorno neurocognitivo debido a enfermedad de Alzheimer, trastorno neurocognitivo debido a lesión cerebral traumática, trastorno neurocognitivo debido a enfermedad con cuerpos de Lewy, trastorno neurocognitivo debido a enfermedad de Parkinson o trastorno neurocognitivo vascular, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición farmacéutica según la invención.

40 La presente invención también se refiere al uso de compuestos de fórmula (I), y las sales de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, para la modulación de actividad de  $\gamma$ -secretasa produciendo una disminución en la cantidad relativa de los péptidos A $\beta$ 42 producidos.

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

45 Aquellos expertos en el tratamiento de tales enfermedades podrían determinar la cantidad diaria terapéutica eficaz a partir de los resultados de prueba presentados en lo sucesivo. Una cantidad diaria terapéutica eficaz sería de aproximadamente 0,005 mg/kg a 50 mg/kg, en particular 0,01 mg/kg 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, más preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, incluso más preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg, lo más preferentemente de aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal. La cantidad de un compuesto según la presente invención, también denominado aquí el principio activo, que se requiere para lograr un efecto terapéutico variará, por supuesto, de caso a caso, por ejemplo, con el compuesto particular, la vía de administración, la edad y la afección del receptor, y el trastorno o enfermedad particular que está tratándose.

55 Un método de tratamiento también puede incluir administrar el principio activo en un régimen de entre una y cuatro ingestas por día. En estos métodos de tratamiento, los compuestos según la invención se formulan preferentemente antes de la administración. Como se describe en el presente documento más adelante, se preparan formulaciones



farmacéuticas adecuadas mediante procedimientos conocidos usando componentes muy conocidos y fácilmente disponibles.

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

15 Aunque es posible que el principio activo se administre solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica.

Por consiguiente, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la fórmula (I), una sal de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

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

25 Para facilitar la administración, los compuestos objeto pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Los compuestos según la invención, en particular los compuestos según la fórmula (I), y las sales de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo o combinación de los mismos, pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Como composiciones apropiadas aquí pueden citarse todas las composiciones normalmente empleadas para la administración sistémica de fármacos.

30 Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, una cantidad eficaz del compuesto particular como principio activo se combina en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo que puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en forma de dosificación unitaria adecuada, en particular, para administración por vía oral, rectal, percutánea, por inyección parenteral o por inhalación. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y disoluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad en la administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo normalmente comprenderá agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros componentes, por ejemplo, para ayudar en la solubilidad. Pueden prepararse disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el vehículo comprende solución salina, disolución de glucosa o una mezcla de solución salina y disolución de glucosa. Pueden prepararse disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el vehículo comprende solución salina, disolución de glucosa o una mezcla de solución salina y disolución de glucosa. Pueden formularse disoluciones inyectables que contienen un compuesto de fórmula (I), una sal de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, en un aceite para acción prolongada. Aceites apropiados para este fin son, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de soja, ésteres de glicerol sintéticos de ácidos grasos de cadena larga y mezclas de estos y otros aceites. También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. También se incluyen preparaciones en forma sólida que están previstas para convertirse, poco antes de uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, aditivos que 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 formas, por ejemplo, como un parche transdérmico, como una administración transcutánea, como una pomada. Las sales de adición de ácido o de base de los compuestos de fórmula (I), debido a su elevada solubilidad en agua con respecto a la forma de base o de ácido correspondiente, son más adecuadas en la preparación de composiciones acuosas.

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

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

Con el fin de potenciar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de fórmula (I), las sales de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, en composiciones farmacéuticas, puede ser ventajoso emplear  $\alpha$ -,  $\beta$ - o  $\gamma$ -ciclodextrinas o sus derivados, en particular ciclodextrinas sustituidas con hidroxialquilo, por ejemplo, 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina o sulfobutil- $\beta$ -ciclodextrina. También co-disolventes tales como los alcoholes pueden mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos según la invención en composiciones farmacéuticas.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferentemente del 0,05 al 99 % en peso, más preferentemente del 0,1 al 70 % en peso, incluso más preferentemente del 0,1 al 50 % en peso del compuesto de fórmula (I), una sal de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, y del 1 al 99,95 % en peso, más preferentemente del 30 al 99,9 % en peso, incluso más preferentemente del 50 al 99,9 % en peso de un vehículo farmacéuticamente aceptable, estando todos los porcentajes basados en el peso total de la composición.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención. En caso de que no se indique estereoquímica específica para un estereocentro de un compuesto, esto significa que el compuesto se obtuvo como una mezcla de los enantiómeros R y S.

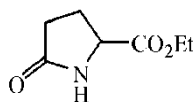
## Ejemplos

En lo sucesivo, el término "AcOH" significa ácido acético; "ac." significa acuoso; "Bn" significa bencilo; "DCM" significa diclorometano; "DIPE" significa diisopropil éter; "DIPEA" significa *N,N*-diisopropiletilamina; "DMAP" significa 4-(dimetilamino)piridina; "DMF" significa *N,N*-dimetilformamida; "DMSO" significa sulfóxido de dimetilo; "Et<sub>3</sub>N" significa trietilamina; "EtOH" significa etanol; Et<sub>2</sub>O significa éter dietílico; "EtOAc" significa acetato de etilo; "h" significa hora(s); "HBTU" significa hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-benzotriazol-1-ilo; "HPLC" significa cromatografía de líquidos de alta resolución; "CL-EM" significa cromatografía de líquidos/espectrometría de masas; "MeCN" significa acetonitrilo; "MeOH" significa metanol; "min" significa minuto(s); "p.f." significa punto de fusión; "Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>" significa tetraquis(trifenilfosfina)paladio; "Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>" significa tris[ $\mu$ -[(1,2- $\eta$ :4,5- $\eta$ )-(1*E*,4*E*)-1,5-difenil-1,4-pentadien-3-ona]]dipaladio; "Pd(OAc)<sub>2</sub>" significa diacetato de paladio(2+); "m.r." significa mezcla(s) de reacción; "RP" significa fase inversa; "t.a." significa temperatura ambiente; "sat." significa saturado; "disol." significa disolución; "TBDMS" significa *tert*-butildimetilsililo; "TFA" significa ácido trifluoroacético y "THF" significa tetrahidrofurano.

### A. Preparación de los productos intermedios

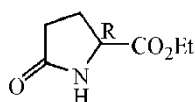
#### Ejemplo A1

##### a) Preparación del producto intermedio 1



Se agitó una disol. de ácido DL-piroglutámico (90 g, 697 mmoles) y ácido 4-metilbencenosulfónico hidratado (13,26 g, 69,7 mmoles) en EtOH (110 ml) a 65 °C durante 72 h. La m.r. se enfrió a t.a. y se evaporó a vacío. Se añadió Et<sub>2</sub>O (1 l) y la mezcla se lavó con una disol. ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub> (300 ml). Se secó la fase orgánica separada (MgSO<sub>4</sub>), se filtró. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 veces). Se secó la fase orgánica separada (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y las fases orgánicas se combinaron y se evaporaron a vacío. Rendimiento: 80 g del **producto intermedio 1** (73 %).

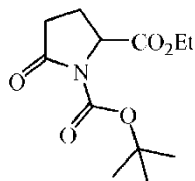
##### b) Preparación del producto intermedio 2



Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (5,45 ml, 74,76 mmoles) a ácido D-glutámico (5 g, 34 mmoles) en EtOH (25 ml) a 5 °C durante 1 h. Después de completarse la adición, la m.r. se agitó a t.a. durante 1 h y a continuación se calentó a 80 °C durante 1 h. La m.r. se evaporó a vacío. El residuo se recogió en EtOH y se neutralizó a pH 7 con una disol. al 1 % de KOH en EtOH. El sólido se filtró y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se calentó a 90 °C durante 1 h y a 150 °C durante 1 h bajo alto vacío (1 mmbar). El residuo se lavó con heptano y se secó a vacío. El material en bruto se usó tal cual para la siguiente etapa de reacción. Rendimiento: 3,92 g del **producto intermedio 2** (73 %).

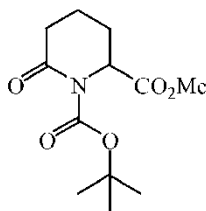
#### Ejemplo A2

##### a) Preparación del producto intermedio 3



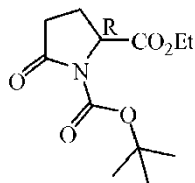
Una mezcla del **producto intermedio 1** (4,3 g, 27,36 mmoles), dicarbonato de di-*tert*-butilo (7,17 g, 32,83 mmoles), DMAP (0,17 g, 1,37 mmoles) en MeCN (43,6 ml) se agitó bajo nitrógeno at t.a. durante 2 h. El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se disolvió en Et<sub>2</sub>O (200 ml). La fase orgánica se enfrió a 0 °C y se lavó con una disol. 1 N de HCl (15 ml) y luego salmuera (20 ml). Se secó la fase orgánica separada (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y las fases orgánicas se combinaron y se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: EtOAc /DCM de 5/95 a 10/90). Se recogieron las fracciones de producto y el disolvente se evaporó a vacío. Rendimiento: 6,6 g del **producto intermedio 3** (94 %).

##### b) Preparación del producto intermedio 4



A partir del éster metílico del ácido 6-oxo-piperidin-2-carboxílico, se preparó el **producto intermedio 4** usando un protocolo de reacción análogo como se describe en el Ejemplo A2.a).

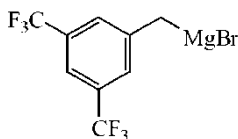
##### c) Preparación del producto intermedio 5



A partir del **producto intermedio 2**, se preparó el **producto intermedio 5** usando un protocolo de reacción análogo como se describe en el Ejemplo A2.a).

#### Ejemplo A3

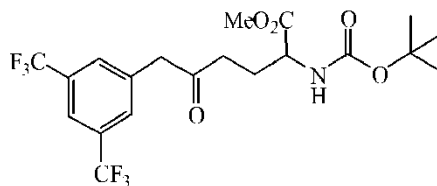
##### Preparación del producto intermedio 6



Se agitó magnesio (396 mg, 16,28 mmoles) en Et<sub>2</sub>O (5 ml). Entonces se añadieron algunas gotas de bromuro de 3,5-bis(trifluorometil)bencilo. Se calentó la m.r. y empezó la reacción. Entonces se añadió Et<sub>2</sub>O (15 ml) adicional y se añadió gota a gota bromuro de 3,5-bis(trifluorometil)bencilo (5 g, 16,28 mmoles) en Et<sub>2</sub>O (20 ml) bajo reflujo espontáneo. La m.r. se sometió a reflujo durante 3 h y se enfrió a t.a. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin más purificación como el **producto intermedio 6**.

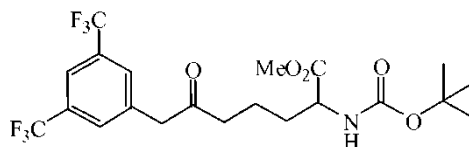
## Ejemplo A4

## a) Preparación del producto intermedio 7



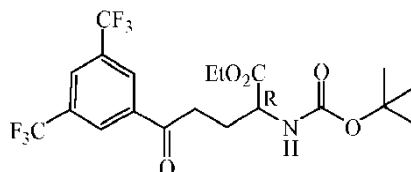
5 Se agitó el **producto intermedio 3** (28 g, 108,8 mmoles) en Et<sub>2</sub>O (704 ml) bajo nitrógeno a -50 °C. Entonces se añadió gota a gota el **producto intermedio 6** (41,47 g, 125,1 mmoles) manteniendo la temperatura entre -40 °C y -50 °C. La m.r. se agitó 1 h a -40 °C, se calentó a 10 °C y se agitó 1 h a 0 -10 °C. Entonces se enfrió la m.r. a -10 °C. Se añadió gota a gota una disol. ac. sat. de NH<sub>4</sub>Cl (60 ml), entonces se añadió agua para disolver todas las sales. Se lavó la fase acuosa con Et<sub>2</sub>O (2 x 100 ml). Se secó la fase orgánica separada (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y las fases orgánicas se combinaron y se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: EtOAc/DCM de 0/100 a 2/98). Se recogieron las fracciones de producto y el disolvente se evaporó a vacío. Rendimiento: 31 g del **producto intermedio 7** (57 %).

## b) Preparación del producto intermedio 8



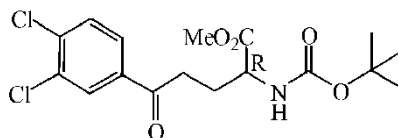
15 A partir del **producto intermedio 4** y el **producto intermedio 6**, se preparó el **producto intermedio 8** usando un protocolo de reacción análogo como se describe en el Ejemplo A4.a).

## b) Preparación del producto intermedio 9



20 A partir del **producto intermedio 5** y el **producto intermedio 6**, se preparó el **producto intermedio 9** usando un protocolo de reacción análogo como se describe en el Ejemplo A4.a).

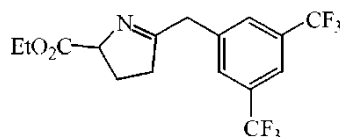
## c) Preparación del producto intermedio 10



A partir del **producto intermedio 5** y bromuro de 3,4-diclorofenilmagnesio, se preparó el **producto intermedio 10** usando un protocolo de reacción análogo como se describe en el Ejemplo A4.a).

## Ejemplo A5

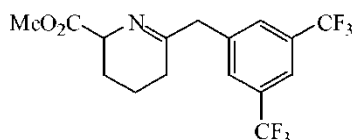
## 25 a) Preparación del producto intermedio 11



30 Se agitó el **producto intermedio 7** (28 g, 57,68 mmoles) en DCM (850 ml) a 5 °C. Se añadió TFA (64 ml, 836 mmoles) a 5 °C. Entonces la m.r. se agitó a t.a. durante 2 h. Entonces la m.r. se enfrió y se añadió TFA (24 ml, 313 mmoles). Entonces se agitó la m.r. a t.a. durante 2 h. Entonces se enfrió la m.r. y se añadió TFA (24 ml, 313 mmoles). Se enfrió la m.r. a 5 °C y se añadió Et<sub>3</sub>N (240 ml, 1,7 moles). La m.r. se agitó a t.a. durante 10 min y se

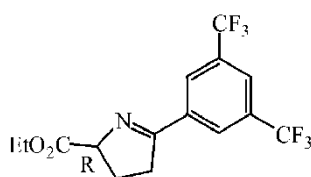
añadió agua. Se lavó la fase acuosa con DCM (dos veces). Se secó la fase orgánica separada ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y las fases orgánicas se combinaron y se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: EtOAc/DCM 5/95). Se recogieron las fracciones de producto y el disolvente se evaporó a vacío. Rendimiento: 20 g del **producto intermedio 11** (71 %).

5 b) Preparación del producto intermedio 12



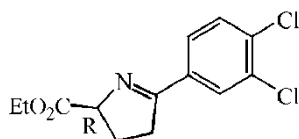
A partir del **producto intermedio 8**, se preparó el **producto intermedio 12** usando un protocolo de reacción análogo como se describe en el Ejemplo A5.a).

c) Preparación del producto intermedio 13



10 A partir del **producto intermedio 9**, se preparó el **producto intermedio 13** usando un protocolo de reacción análogo como se describe en el Ejemplo A5.a).

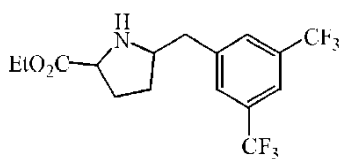
c) Preparación del producto intermedio 14



15 A partir del **producto intermedio 10**, se preparó el **producto intermedio 14** usando un protocolo de reacción análogo como se describe en el Ejemplo A5.a).

Ejemplo A6

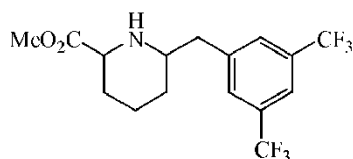
a) Preparación del producto intermedio 15



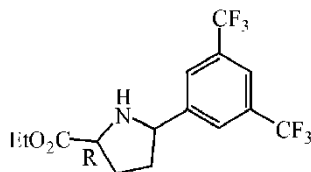
20 Se añadió HCl (37 % en agua) (40,93 ml, 490,1 mmoles) al **producto intermedio 11** (15 g, 40,8 mmoles) en 2-propanol (470 ml) a 5 °C. Entonces se añadió cianoborohidruro de sodio (12,83 g, 204,2 mmoles) en porciones a 5 °C. La m.r. se agitó a t.a. durante 2 h. La m.r. se vertió en porciones con enfriamiento  $t < 10$  °C en una disol. ac. sat. de  $\text{NaHCO}_3$  (700 ml). Se lavó la fase acuosa con EtOAc (dos veces). Se secó la fase orgánica separada ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y las fases orgánicas se combinaron y se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: EtOAc/DCM 10/90). Se recogieron las fracciones de producto y el disolvente se evaporó a vacío. Rendimiento: 8 g del **producto intermedio 15** (53 %).

25

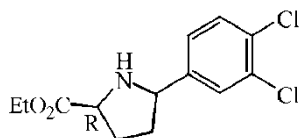
b) Preparación del producto intermedio 16



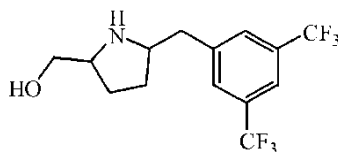
30 A partir del **producto intermedio 12**, se preparó el **producto intermedio 16** usando un protocolo de reacción análogo como se describe en el Ejemplo A6.a).

c) Preparación del producto intermedio 17

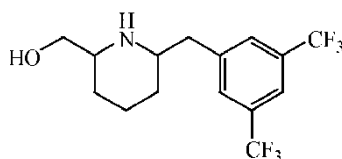
A partir del **producto intermedio 13**, se preparó el **producto intermedio 17** usando un protocolo de reacción análogo como se describe en el Ejemplo A6.a).

5 d) Preparación del producto intermedio 18

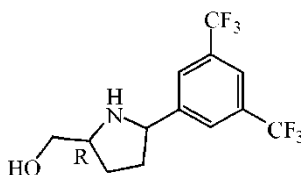
A partir del **producto intermedio 14**, se preparó el **producto intermedio 18** usando un protocolo de reacción análogo como se describe en el Ejemplo A6.a).

Ejemplo A710 a) Preparación del producto intermedio 19

Se añadió borohidruro de sodio (1,84 g, 3,25 mmoles) en porciones pequeñas a disolución con agitación del **producto intermedio 15** (1,2 g, 3,25 mmoles) en MeOH (23 ml) enfriado con un baño de hielo/EtOH bajo nitrógeno. La m.r. se agitó a t.a. durante 1 h. La m.r. se diluyó con DCM (50 ml) y una disol. ac. sat. de NH<sub>4</sub>Cl (20 ml) y se agitó durante 30 min. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Se secó la fase orgánica separada (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y las fases orgánicas se combinaron y se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: MeOH(NH<sub>3</sub>)/DCM de 2,5/97,5 a 5/95). Se recogieron las fracciones de producto y el disolvente se evaporó a vacío. Rendimiento: 770 mg del **producto intermedio 19** (72 %).

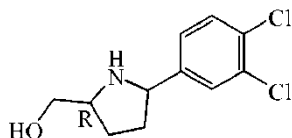
b) Preparación del producto intermedio 20

A partir del **producto intermedio 16**, se preparó el **producto intermedio 20** usando un protocolo de reacción análogo como se describe en el Ejemplo A7.a).

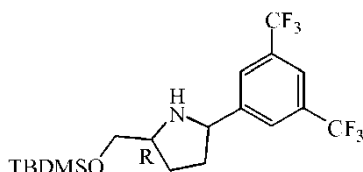
Ejemplo A8a) Preparación del producto intermedio 21

Se añadió hidruro de litio y aluminio (0,55 g, 14,44 mmoles) en porciones a una disolución enfriada del **producto intermedio 17** (5,13 g, 14,44 mmoles) en Et<sub>2</sub>O (140 ml) bajo nitrógeno. La m.r. se agitó a 0 °C durante 2 h. La m.r. se inactivó con agua y se extrajo con Et<sub>2</sub>O. Se secó la fase orgánica separada (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y las fases orgánicas se combinaron y se evaporaron a vacío. Rendimiento: 4,5 g del **producto intermedio 21** (99 %).

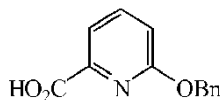
## b) Preparación del producto intermedio 22



A partir del **producto intermedio 18**, se preparó el **producto intermedio 22** usando un protocolo de reacción análogo como se describe en el Ejemplo A8.a).

5 Ejemplo A9Preparación del producto intermedio 23

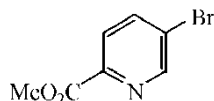
10 A una suspensión del **producto intermedio 21** (4,5 g, 14,37 mmoles), imidazol (2,93 g, 43,1 mmoles) en DCM (40 ml) se añadió *tert*-butil-cloro-dimetilsilano (3,25 g, 21,55 mmoles). La m.r. se agitó a t.a. durante la noche. Se añadió DCM y la fase orgánica se lavó con una disol. ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub>. Se secó la fase orgánica separada (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y las fases orgánicas se combinaron y se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: EtOAc/heptano de 0/100 a 20/80). Se recogieron las fracciones de producto y el disolvente se evaporó a vacío. Rendimiento: 3,01 g del **producto intermedio 23** (49 %).

Ejemplo A1015 Preparación del producto intermedio 24

20 Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) (2,92 g, 72,98 mmoles) a una mezcla de ácido 6-cloropiridin-2-carboxílico (5 g, 31,73 mmoles), alcohol bencílico (4,27 ml, 41,25 mmoles) en THF anhidro (250 ml). La m.r. se agitó a reflujo durante 48 h. La m.r. se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml). La fase acuosa se acidificó hasta pH = 2 con una disol. ac. de HCl al 37 % y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Se secó la fase orgánica separada (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y las fases orgánicas se combinaron y se evaporaron a vacío dando un sólido que se trituró con heptano. Rendimiento: 6 g del **producto intermedio 24** como un sólido blanco (82 %).

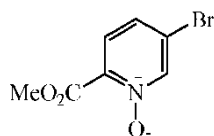
Ejemplo A11

## a) Preparación del producto intermedio 25



25 Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (223 ml, 3,07 moles) a ácido 5-bromo-2-piridin-carboxílico (207 g, 1,02 moles) enfriado en hielo en MeOH (1,5 l). Después de completarse la adición, la m.r. se agitó a reflujo durante 3 h. Se enfrió la m.r. a t.a. y se evaporó a vacío. El residuo se trituró con MeCN/DIPE. Rendimiento: 180,3 g del **producto intermedio 25** como un sólido blanco (81 %).

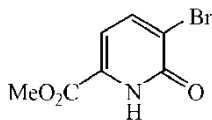
## 30 b) Preparación del producto intermedio 26



Se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (150 ml, 1,08 moles) a una mezcla enfriada en hielo de **producto intermedio 25** (114 g, 0,53 moles), peróxido de hidrógeno y urea (105 g, 1,12 moles) en MeCN (0,7 l) mientras que

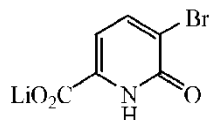
se mantenía la T interna por debajo de 10 °C. Se dejó que la m.r. llegara a t.a. y la agitación continuó durante 2 días. La m.r. se vertió en una disol. 0,5 M de HCl (1 l) y se extrajo con DCM (2 x 0,3 l). Se secó la fase orgánica separada (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y las fases orgánicas se combinaron y se evaporaron a vacío. Rendimiento: 120 g del **producto intermedio 26** como un aceite amarillento (98 %).

5 c) Preparación del producto intermedio 27



10 Se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (295 ml, 2,12 moles) a una mezcla enfriada en hielo del **producto intermedio 26** (120 g, 0,52 moles) en DMF (1 l) mientras que se mantenía la T interna por debajo de 10 °C. Se dejó que la m.r. llegara a t.a. y la agitación continuó durante 16 h. La m.r. se evaporó a vacío. El residuo se trató con agua (0,5 l) y DCM (1 l). Se lavó la fase orgánica separada con salmuera (0,5 l). Se secó la fase orgánica separada (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y las fases orgánicas se combinaron y se evaporaron a vacío dando un aceite en suspensión que se trató con agua (0,2 l). Se recogió por filtración un sólido blanquecino y se secó. Rendimiento: 62,5 g del **producto intermedio 27** como un sólido blanquecino (52 %).

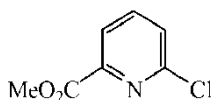
d) Preparación del producto intermedio 28



15 Se añadió hidróxido de litio (1,48 g, 0,062 moles) en agua (30 ml) en una porción al **producto intermedio 27** (13 g, 0,056 moles) en THF (100 ml). La m.r. se agitó a 60 °C durante 3 días. La m.r. se evaporó a vacío y se co-evaporó con MeCN (3 x 50 ml). Rendimiento: 12,5 g del **producto intermedio 28** como un sólido blanquecino (99 %).

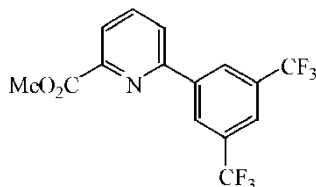
Ejemplo A11

20 a) Preparación del producto intermedio 29



25 Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (23 ml, 0,32 moles) a un ácido 6-bromo-2-piridin-carboxílico (12,23 g, 0,061 moles) enfriado en hielo en MeOH (100 ml). Después de completarse la adición, la m.r. se agitó a reflujo durante 16 h. Se enfrió la m.r. a t.a. y se evaporó a vacío. El residuo se trató con DCM y una disol. ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub>. Se secó la fase orgánica separada (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y las fases orgánicas se combinaron y se evaporaron a vacío. Rendimiento: 10 g del **producto intermedio 29** como un sólido blanco (94 %).

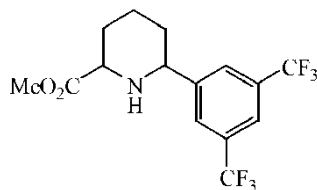
b) Preparación del producto intermedio 30



30 Se cargaron el **producto intermedio 29** (3 g, 0,017 moles), 3 ácido 3,5-bis(trifluorometil)fenilborónico (5 g, 0,019 moles), carbonato de potasio (5 g, 0,036 moles) en DMF (50 ml) en un tubo y se lavaron con nitrógeno. Entonces se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1 g, 0,87 mmoles). La m.r. se agitó a 160 °C durante 1 h. La m.r. se enfrió, se vertió sobre agua con hielo (0,1 l) y se extrajo con DIPE (3 x 0,1 l). Las fases orgánicas combinadas se trataron con salmuera (0,1 l), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: DCM/heptano de 30/70 a 50/50). Se recogieron las fracciones de producto y el disolvente se evaporó a vacío. Rendimiento: 4 g del **producto intermedio 30** como un sólido blanco (65 %).

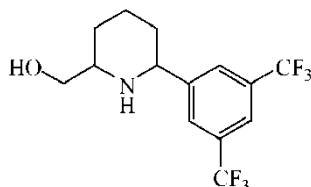


## c) Preparación del producto intermedio 31



Se cargó un matraz de hidrogenación con óxido de platino (IV) (200 mg, 0,88 mmoles) bajo nitrógeno. Se añadió el **producto intermedio 30** (2,8 g, 0,008 moles) en AcOH (20 ml) y el matraz se lavó con hidrógeno. El proceso se repitió tres veces y entonces empezó la agitación hasta que cesó la captación de hidrógeno. La m.r. se filtró sobre un pequeño tapón de Dicalite. El filtrado se evaporó a vacío. El residuo se diluyó con DCM (0,1 l) y se trató con una disol. ac. 1 M de NaOH hasta pH = 7. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: DCM/heptano de 30/70 a 100/0). Se recogieron las fracciones de producto y el disolvente se evaporó a vacío. Rendimiento: 2 g del **producto intermedio 31** como un aceite que solidificó dejándolo estar dando un sólido blanco (70 %).

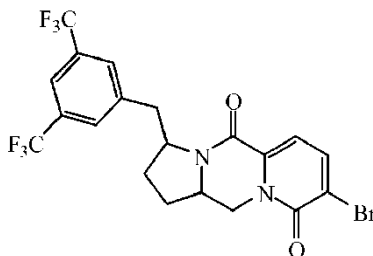
## d) Preparación del producto intermedio 32



A partir del **producto intermedio 31**, se preparó el **producto intermedio 32** usando un protocolo de reacción análogo como se describe para el producto intermedio 31.

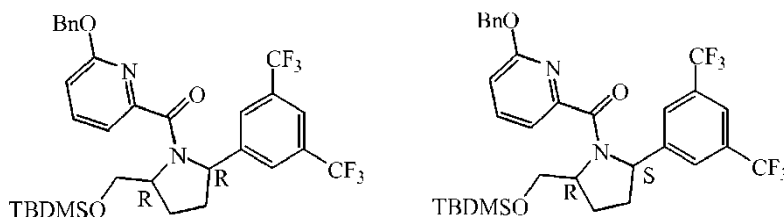
## Ejemplo A12

## a) Preparación del producto intermedio 33



Se añadió HBTU (1,27 g, 3,36 mmoles) en porciones a una disolución con agitación del **producto intermedio 28** (752 mg, 3,36 mmoles), DIPEA (1,58 ml, 9,17 mmoles) en DMF (60 ml) enfriada con un baño de hielo/EtOH bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. Se añadió gota a gota el **producto intermedio 19** (1 g, 3,06 mmoles) en DMF (60 ml) enfriada con un baño de hielo/EtOH a la disolución previa. La m.r. se agitó a t.a. durante 24 h. Entonces se añadió HBTU (900 mg, 2,37 mmoles) y la m.r. se agitó a t.a. durante 24 h. El disolvente se evaporó a vacío. El residuo se diluyó con una disol. ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub> (150 ml) y se extrajo con EtOAc (250 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: EtOAc/DCM de 2/98 a 5/95). Se recogieron las fracciones de producto y el disolvente se evaporó a vacío. Rendimiento: 900 mg del **producto intermedio 33** (58 %).

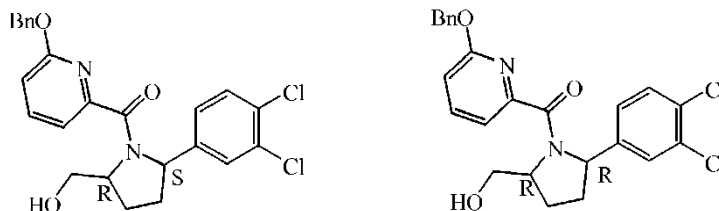
## b) Preparación de los productos intermedios 34a/34b



A partir del **producto intermedio 24** y el **producto intermedio 23**, se prepararon el **producto intermedio 34a** y el **producto intermedio 34b** usando un protocolo de reacción análogo como se describe en el Ejemplo A12.a). El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: EtOAc/heptano de 0/100 a 20/80). Se recogieron las fracciones de producto y el disolvente se evaporó a vacío. Rendimiento: 1,19 g del **producto intermedio 34a** (26 %) y 1,47 g del **producto intermedio 34b** (33 %).

5

c) Preparación del producto intermedio 35a/35b

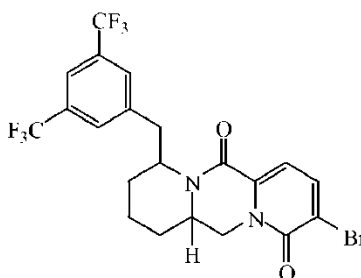


A partir del **producto intermedio 24** y el **producto intermedio 22**, se prepararon el **producto intermedio 35a** y el **producto intermedio 35b** usando un protocolo de reacción análogo como se describe en el Ejemplo A12.a). El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: EtOAc/heptano de 0/100 a 40/60). Se recogieron las fracciones de producto y el disolvente se evaporó a vacío. Rendimiento: 1 g del **producto intermedio 35a** (38 %) y 0,52 g del **producto intermedio 35b** (20 %).

10

Ejemplo A13

a) Preparación del producto intermedio 39

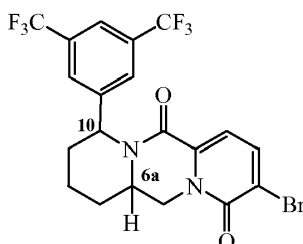


15

Se agitaron el **producto intermedio 20** (450 mg, 1,32 mmoles) y el **producto intermedio 27** (275 mg, 1,19 mmoles) a 170-180 °C durante 3 h bajo nitrógeno. La m.r. se enfrió y se disolvió en DCM. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: EtOAc/DCM de 2/98 a 5/95). Se recogieron las fracciones de producto y el disolvente se evaporó a vacío. Rendimiento: 300 mg del **producto intermedio 39** (43 %).

20

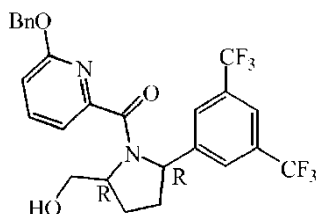
b) Preparación del producto intermedio 40



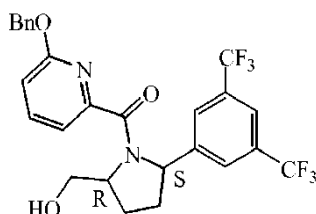
Mezcla de 6aR, 10S y 6aS, 10R

A partir del **producto intermedio 32** y el **producto intermedio 27**, se preparó el **producto intermedio 40** (mezcla de 6aR, 10S y 6aS, 10R) usando un protocolo de reacción análogo como se describe en el Ejemplo A13.a).

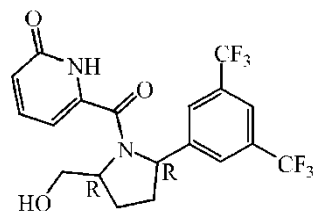
25

Ejemplo A14a) Preparación del producto intermedio 41a

5 Se añadió fluoruro de *tetra*-butilamonio trihidratado (0,88 g, 2,79 mmoles) a una disolución del **producto intermedio 34a** (1,19 g, 1,86 mmoles) en THF (6 ml). La m.r. se agitó a t.a. durante 2 h. Se añadió agua y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: MeOH/DCM de 0/100 a 5/95). Se recogieron las fracciones de producto y el disolvente se evaporó a vacío. Rendimiento: 739 mg del **producto intermedio 41a** como un sólido amarillo (76 %).

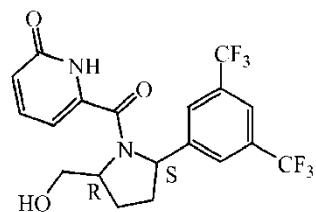
b) Preparación del producto intermedio 41b

10 A partir del **producto intermedio 34b**, se preparó el **producto intermedio 41b** usando un protocolo de reacción análogo como se describe en el Ejemplo A14.a).

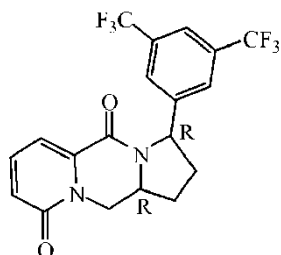
Ejemplo A15a) Preparación del producto intermedio 42a

15 Se añadió paladio (10 % en peso) sobre carbón activo húmedo tipo Degussa (74 mg) a una suspensión del **producto intermedio 41a** (739 mg, 1,41 mmoles) en MeOH (6 ml) a 0 °C. La m.r. se hidrogenó a 1 atm a t.a. durante 2 h. La m.r. se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con EtOH. El filtrado se evaporó a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: EtOAc/DCM de 0/100 a 30/70). Se recogieron las fracciones de producto y el disolvente se evaporó a vacío. Rendimiento: 612 mg del **producto intermedio 42a** como un sólido amarillo (99 %).

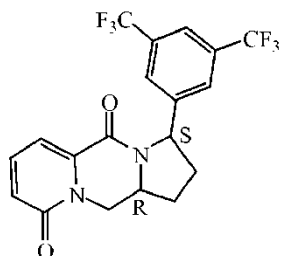
20

b) Preparación del producto intermedio 42b

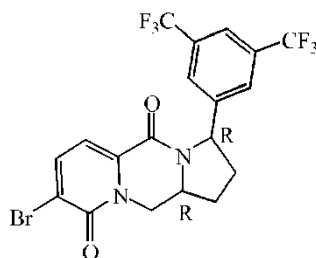
25 A partir del **producto intermedio 41b**, se preparó el **producto intermedio 42b** usando un protocolo de reacción análogo como se describe en el Ejemplo A15.a).

Ejemplo A16a) Preparación del producto intermedio 43a

5 Se añadieron trifetilfosfina (554 mg, 2,11 mmoles) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,42 ml, 2,11 mmoles) a una disolución del **producto intermedio 42a** (612 mg, 1,41 mmoles) en THF (5 ml) a 0 °C. La m.r. se agitó a t.a. El disolvente se evaporó a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: EtOAc/heptano de 0/100 a 80/20). Se recogieron las fracciones de producto y el disolvente se evaporó a vacío. Rendimiento: 468 mg del **producto intermedio 43a** como un sólido blanco (80 %).

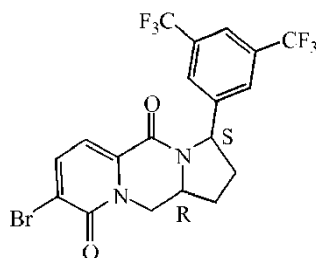
b) Preparación del producto intermedio 43b

10 A partir del **producto intermedio 42b**, se preparó el **producto intermedio 43b** usando un protocolo de reacción análogo como se describe en el Ejemplo A16.a).

Ejemplo A17a) Preparación del producto intermedio 44a

15 Se añadió gota a gota bromo (69 ul, 1,35 mmoles) a una disolución con agitación del **producto intermedio 43a** en DCM (4 ml) y AcOH (1 ml) bajo nitrógeno. La m.r. se agitó a t.a. durante la noche. La m.r. se diluyó con una disol. ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice; EtOAc/hexano de 0/100 a 50/50). Se recogieron las fracciones de producto y el disolvente se evaporó a vacío. Rendimiento: 300 mg del **producto intermedio 44a** como un sólido amarillo pálido (54 %).

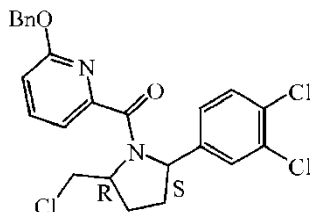
20

b) Preparación del producto intermedio 44b

A partir del **producto intermedio 43b**, se preparó el **producto intermedio 44b** usando un protocolo de reacción análogo como se describe en el Ejemplo A17.a).

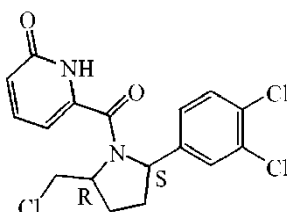
### Ejemplo A18

#### a) Preparación del producto intermedio 45a



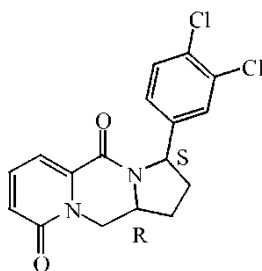
5 Se añadió cloruro de tionilo (0,14 ml, 1,92 mmoles) a una disolución con agitación del **producto intermedio 35a** (0,8 g, 1,74 mmoles) en DCM (20 ml) bajo nitrógeno a 5 °C. La m.r. se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla se diluyó con una disol. ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica separada (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/DCM de 0/100 a 50/50). Se recogieron las fracciones de producto y el disolvente se evaporó a vacío. Rendimiento: 0,43 g del **producto intermedio 45a** como un aceite incoloro (51 %) y 0,25 g del **producto intermedio 47a** (40 %).

#### b) Preparación del producto intermedio 46a



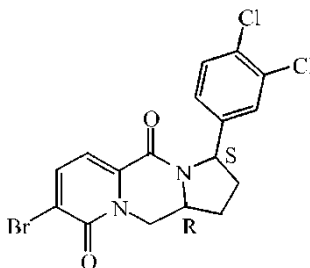
15 Se añadió tribromuro de boro (0,26 ml, 2,71 mmoles) a una disolución del **producto intermedio 45a** (0,43 g, 0,9 mmoles) en DCM (10 ml). La m.r. se agitó a t.a. durante 4 h. Se añadieron una disol. ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub> y MeOH. La m.r. se extrajo con EtOAc y DCM. Se secó la fase orgánica separada (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. Rendimiento: 0,32 g del **producto intermedio 46a** (92 %).

#### c) Preparación del producto intermedio 47a



20 Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) (0,049 g, 1,24 mmoles) a una disolución con agitación del **producto intermedio 46a** (0,32 g, 0,83 mmoles) en DMF (20 ml) bajo nitrógeno a 0 °C. La mezcla se agitó a t.a. durante 45 min. La m.r. se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica separada (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. Rendimiento: 0,29 g del **producto intermedio 47a** como un aceite incoloro (100 %).

#### d) Preparación del producto intermedio 48a

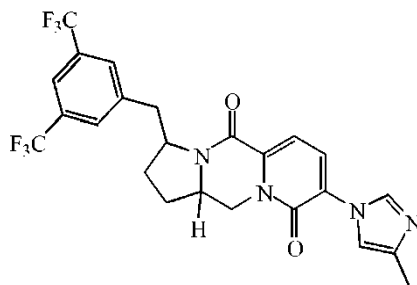


A partir del **producto intermedio 47a**, se preparó el **producto intermedio 48a** usando un protocolo de reacción análogo como se describe para el **producto intermedio 47a**.

## B. Preparación de los compuestos

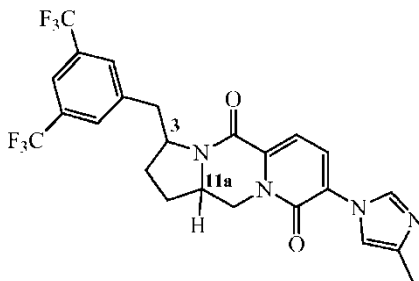
### Ejemplo B1

#### 5 a) Preparación del compuesto 1



En un primer vial equipado con una barra de agitación magnética y un tabique de tapa roscada, una disolución de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (38 mg, 0,042 mmoles) y 2-di-*tert*-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-triisopropil 1-1,1'-bifenilo (40 mg, 0,083 mmoles) en 1,4-dioxano (1,6 ml) y tolueno (7,8 ml) se lavó con nitrógeno y se agitó a 120 °C durante 3 min. Un segundo vial, equipado con una barra de agitación magnética y un tabique de tapa roscada, se cargó con 4-metilimidazol (188 mg, 2,29 mmoles) y fosfato de potasio (884 mg, 4,16 mmoles), luego el **producto intermedio 33** (1,060 g, 2,08 mmoles) y también se lavó con nitrógeno. La disolución de catalizador premezclada se añadió por jeringa en el segunda vial. Se calentó la m.r. a 120 °C durante 5 h. Se enfrió la m.r. a t.a. y se diluyó con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (30 ml). Se secó la fase orgánica separada ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: MeOH/DCM de 1/99 a 3/97). Se recogieron las fracciones de producto y el disolvente se evaporó a vacío. Rendimiento: 400 mg del **compuesto 1** (37 %).

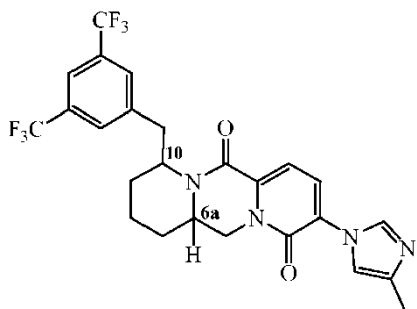
#### b) Preparación del compuesto 2, compuesto 3, compuesto 4 y compuesto 5



20 Se separó el **compuesto 1** (930 mg) en sus cuatro estereoisómeros por SFC preparativa en (Chiralpak® Daicel OD 20 x 250 mm). Fase móvil ( $\text{CO}_2$ , MeOH con 0,2 % de *i*PrNH<sub>2</sub>) dando 148 mg del **compuesto 2** (3R, 11aR) o (3S, 11aS), 115 mg del **compuesto 3** (3S, 11aR) o (3R, 11aS), 138 mg del **compuesto 4** (3S, 11aS) o (3R, 11aR) y 127 mg del **compuesto 5** (3R, 11aS) o (3S, 11aR).

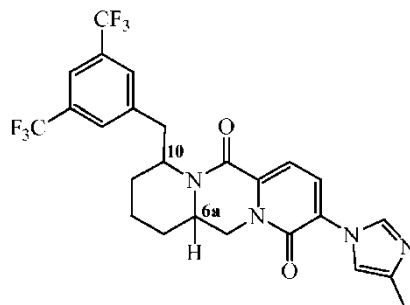
### Ejemplo B2

#### 25 a) Preparación del compuesto 6



A partir del **producto intermedio 39**, se preparó el **compuesto 6** según el procedimiento como se describe para el compuesto 1.

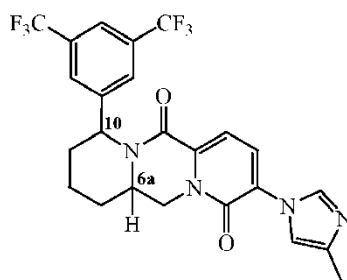
b) Preparación del compuesto 7, compuesto 8, compuesto 9 y compuesto 10



- 5 Se separó el **compuesto 6** (1,44 g) en sus cuatro estereoisómeros por SFC preparativa sobre (Chiralpak® Daicel OD 20 x 250 mm). Fase móvil (CO<sub>2</sub>, MeOH con 0,2 % de iPrNH<sub>2</sub>) dando 221 mg del **compuesto 7** (6aR, 10R) o (6aS, 10S), 217 mg del **compuesto 8** (6aS, 10R) o (6aR, 10S), 242 mg del **compuesto 9** (6aR, 10S) o (6aS, 10R) y 190 mg del **compuesto 10** (6aS, 10S) o (6aR, 10R).

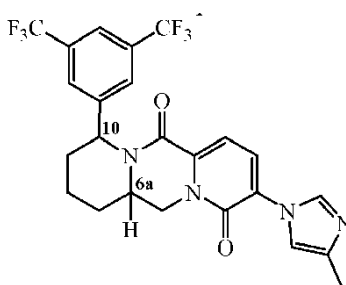
Ejemplo B3

10 a) Preparación de compuesto 11

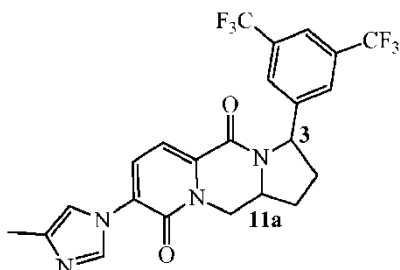


A partir del **producto intermedio 40**, se preparó el **compuesto 11** (mezcla de (6aR, 10S) y (6aS, 10R)) según el procedimiento como se describe para el compuesto 1.

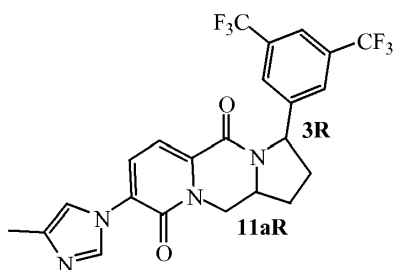
b) Preparación del compuesto 12 y compuesto 13



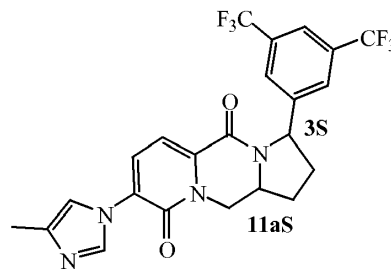
- 15 Se separó el **compuesto 11** (400 mg, 40 % de pureza) en los enantiómeros correspondientes por SFC preparativa sobre (Chiralpak® Daicel OD 20 x 250 mm). Fase móvil (CO<sub>2</sub>, MeOH con 0,2 % de iPrNH<sub>2</sub>) dando 21 mg del **compuesto 12** (6aR, 10S) o (6aS, 10R) y 19 mg del **compuesto 13** (6aS, 10R) o (6aR, 10S).

Ejemplo B4a) Preparación del compuesto 14

5 A partir del **producto intermedio 44a**, se preparó el **compuesto 14** (mezcla de (3R, 11aR) y (3S, 11aS)) según el procedimiento como se describe para el compuesto 1.

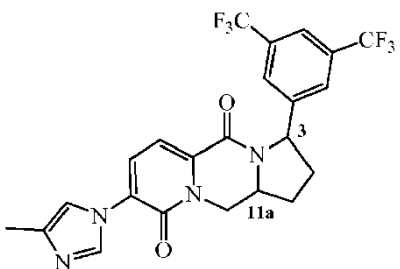
b) Preparación del compuesto 15 y compuesto 16

Compuesto 15



Compuesto 16

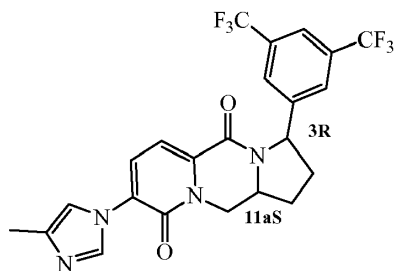
10 Se separó el **compuesto 14** (140 mg) en sus enantiómeros correspondientes por SFC preparativa sobre (Chiralpak® Daicel OD 20 x 250 mm). Fase móvil (CO<sub>2</sub>, MeOH con 0,2 % de iPrNH<sub>2</sub>) dando 120 mg del **compuesto 15** (3R, 11aR) y 5 mg del **compuesto 16** (3S, 11aS).

Ejemplo B5a) Preparación del compuesto 17

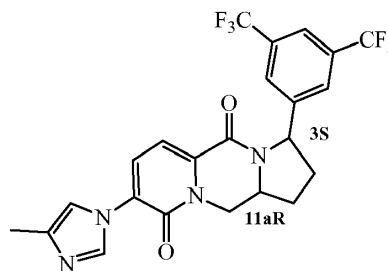
15 A partir del **producto intermedio 44b**, se preparó el **compuesto 17** (mezcla de (3R, 11aS) y (3S, 11aR)) según el procedimiento como se describe para el compuesto 1.



## b) Preparación de compuesto 18 y compuesto 19



Compuesto 18

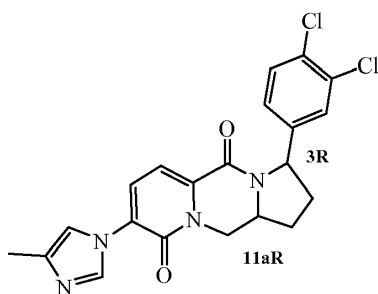


Compuesto 19

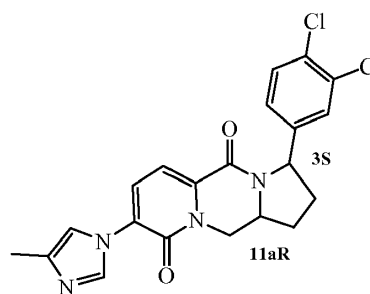
Se separó el **compuesto 17** (225 mg) en sus enantiómeros correspondientes por SFC preparativa sobre (Chiralpak® Daicel OD 20 x 250 mm). Fase móvil (CO<sub>2</sub>, MeOH con 0,2 % de iPrNH<sub>2</sub>) dando 5 mg del **compuesto 18** (3R, 11aS) y 160 mg del **compuesto 19** (3S, 11aR).

## Ejemplo B6

## Preparación del compuesto 20 y compuesto 21



Compuesto 20



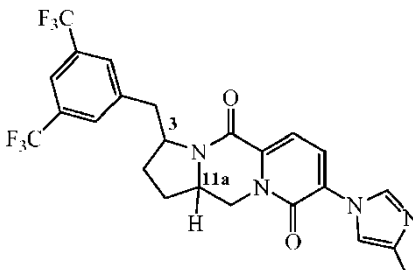
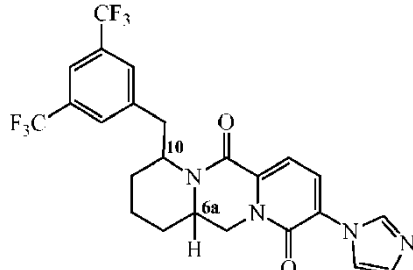
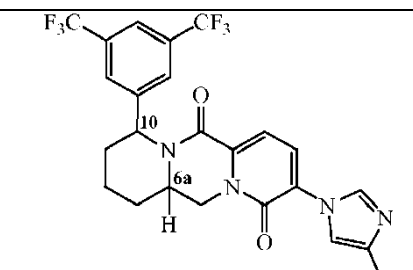
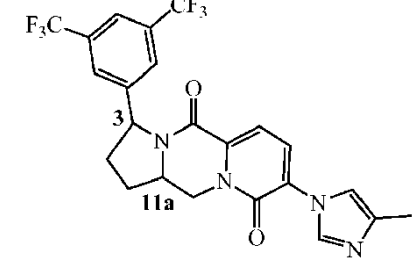
Compuesto 21

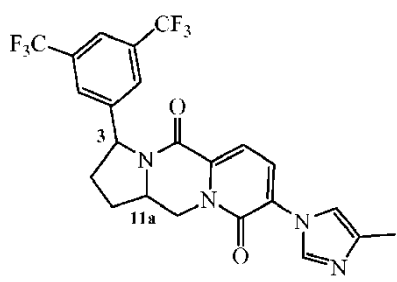
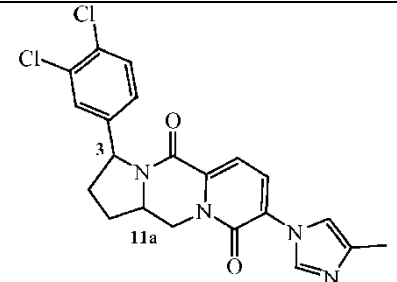
Se añadieron 4-metilimidazol (0,069 g, 0,84 mmoles), carbonato de cesio (0,27 g, 0,84 mmoles) y yoduro de cobre (0,016 g, 0,084 mmoles) a una disolución del **producto intermedio 48a** (0,18 g, 0,42 mmoles) en DMF (5 ml) (previamente desoxigenado). Se burbujeó nitrógeno a través de la m.r. durante 5 min antes se calentarse en un tubo cerrado a 120 °C bajo nitrógeno durante 12 h. Se añadió agua y EtOAc. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera. Se secó la fase orgánica separada (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: MeOH/DCM de 0/100 a 3/97). Se recogieron las fracciones de producto y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se trituró con MeOH/DIPE y se purificó por HPLC preparativa sobre (LUNA 5U C18 (2) 100A). Fase móvil (NH<sub>4</sub>OAc 5 mM/MeCN 90/10). Los residuos se disolvieron con DCM y se lavaron con agua. Se secaron las fases orgánicas separadas (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y el disolvente se evaporó a vacío dando 8 mg del **compuesto 20** (3R, 11aR) y 5 mg del **compuesto 21** (3S, 11aR).

Se han preparado los compuestos enumerados en la Tabla 1.

'Co. No.' significa número de compuesto. La asignación estereoquímica absoluta para los compuestos 15-16, 18-19 y 20-21 se realizó por RMN.

Tabla 1

Co. No.	Estructura	Comentario de estereoquímica	Rotación óptica (RO)
1		Mezcla de Co. No. 2-5	
2		(3R, 11aR) o (3S, 11aS)	RO: -82,73° (589 nm; 20 °C; 0,4315 % en peso/volumen; DMF)
3		(3S, 11aR) o (3R, 11aS)	RO: -39,95° (589 nm; 20 °C; 0,3855 % en peso/volumen; DMF)
4		(3S, 11aS) o (3R, 11aR)	RO: +81,21° (589 nm; 20 °C; 0,3805 % en peso/volumen; DMF)
5		(3R, 11aS) o (3S, 11aR)	RO: +39,96° (589 nm; 20 °C; 0,458 % en peso/volumen; DMF)
6		Mezcla de Co. No. 7-10	
7		(6aR,10R) o (6aS, 10S)	RO: -269,02° (589 nm; 20 °C; 0,3066 % en peso/volumen; DMF)
8		(6aS, 10R) o (6aR, 10S)	RO: -34,57° (589 nm; 20 °C; 0,3645 % en peso/volumen; DMF)
9		(6aR, 10S) o (6aS, 10R)	RO: +34,64° (589 nm; 20 °C; 0,3435 % en peso/volumen; DMF)
10		(6aS, 10S) o (6aR, 10R)	RO: +267,87° (589 nm; 20 °C; 0,417 % en peso/volumen; DMF)
11		Mezcla de Co. No. 12-13	
12		(6aR, 10S) o (6aS, 10R)	
13		(6aS, 10R) o (6aR, 10S)	
14		Mezcla de Co. No. 15-16	
15		(3R, 11aR)	
16		(3S, 11aS)	

Co. No.	Estructura	Comentario de estereoquímica	Rotación óptica (RO)
17		Mezcla de Co. No. 18-19	
18		(3R, 11aS)	
19		(3S, 11aR)	
20		(3R, 11aR)	
21		(3S, 11aR)	

#### Parte analítica

##### CL-EM (Cromatografía de líquidos/espectrometría de masas)

5 Se realizó la medición de cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) usando una bomba de CL, una matriz de diodos (DAD) o un detector de UV y una columna como se especifica en los métodos respectivos. Si fuera necesario, se incluyeron detectores adicionales (véase la tabla de métodos más adelante).

10 El flujo de la columna se llevó al espectrómetro de masas (EM) que se configuró con una fuente de iones de presión atmosférica. Está dentro del conocimiento del experto establecer los parámetros de ajuste (por ejemplo, intervalo de barrido, tiempo de muestreo...) con el fin de obtener iones que permitan la identificación del peso molecular (MW) monoisotópico nominal del compuesto. La adquisición de datos se realizó con software apropiado. Los compuestos se describen por sus tiempos de retención ( $R_t$ ) experimentales e iones. Si no se especifica de otra forma en la tabla de datos, el ión molecular informado se corresponde con  $[M+H]^+$  (molécula protonada) y/o  $[M-H]^-$  (molécula desprotonada). Para moléculas con múltiples patrones isotópicos (por ejemplo, Br o Cl), el valor informado es el obtenido para la masa de isótopo más baja. Todos los resultados se obtuvieron con incertidumbres experimentales

15 que están comúnmente asociadas al método usado.

En lo sucesivo, "SQD" significa detector de cuadrupolo único, "BEH" significa híbrido unido de etilsiloxano/sílice, "DAD" significa detector de matriz de diodos, "HSS" significa sílice de alta resistencia, "ELSD" significa detector evaporativo de barrido de luz.

**Tabla 2:** Códigos del método de CL-EM (flujo expresado en ml/min; temperatura de la columna (T Col) en °C; tiempo de la serie en minutos)

Código del método	Instrumento	Columna	Fase móvil	Gradiente	Flujo ----- T col	Tiempo de la serie
1	Waters: Alliance®-DAD- ZQ y ELSD 2000 Alltech	Waters: Xterra MS C18 (3,5 µm, 4,6*100 mm)	A: CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> 25 mM en 95 % de H <sub>2</sub> O + 5 % de CH <sub>3</sub> CN  B: CH <sub>3</sub> CN  C: CH <sub>3</sub> OH  D: (40 % de CH <sub>3</sub> CN y 40 % de CH <sub>3</sub> OH y 20 % de H <sub>2</sub> O con 0,25 % de CH <sub>3</sub> COOH	Del 100 % de A al 1 % de A, 49 % de B y 50 % de C en 6,5 min, al 1 % de A y 99 % de B en 0,5 min, al 100 % de D en 1 min, mantenimiento durante 1,0 min al 100 % de A en 0,5 min y mantenimiento durante 1,5 min.	1,6 ----- 40	11
2	Waters: Acquity®UPLC®- DAD y SQD	Waters: BEH C18 (1,7 µm, 2,1*50 mm)	A: CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> 10 mM en 95 % de H <sub>2</sub> O + 5 % de CH <sub>3</sub> CN  B: CH <sub>3</sub> CN	Del 95 % de A al 5 % de A en 1,3 min, mantenimiento durante 0,7 min	0,8 ----- 55	2
3	Waters: Acquity®UPLC®- DAD y SQD	Waters: HSS T3 (1,8 µm, 2,1*100 mm)	A: CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> 10 mM en 95 % de H <sub>2</sub> O + 5 % de CH <sub>3</sub> CN  B: CH <sub>3</sub> CN	Del 100 % de A al 5 % de A en 2,10 min, al 0 % de A en 0,90 min, al 5 % de A en 0,5 min	0,8 ----- 55	3,5

Puntos de fusión

- 5 Se determinaron los puntos de fusión (p.f.) con DSC823e o DSC1 (Mettler-Toledo), y se midieron con un gradiente de temperatura de 10 °C/min.

Los resultados de las mediciones analíticas se muestran en la Tabla 2a.

**Tabla 2a:** Tiempo de retención (R<sub>t</sub>) en min, pico de [M+H]<sup>+</sup> (molécula protonada), método de CL-EM y p.f. (punto de fusión en °C). (n.d. significa no determinado)

Co. No.	Rt	[M+H] <sup>+</sup>	Método de CL-EM	p.f. (°C)
1	6,13	511	1	234,89
2	6,10	511	1	255,25
3	6,14	511	1	241,17
4	6,11	511	1	254,80
5	6,13	511	1	238,34
7	1,12	525	2	231,07
8	1,15	525	2	247,06
9	1,15	525	2	246,53
10	1,12	525	2	231,74

ES 2 608 356 T3

12	1,07	511	2	n.d.
13	1,07	511	2	n.d.
15	1,04	497	2	n.d.
16	1,04	497	2	n.d.
18	1,79	497	3	n.d.
19	1,83	497	3	n.d.

RMN

5 Para varios compuestos, se registraron los espectros de RMN <sup>1</sup>H en un Bruker Avance III con un imán ultra-blindado de 300 MHz, en un espectrómetro Bruker DPX-400 que opera a 400 MHz, en un Bruker DPX-360 que opera a 360 MHz, o en un espectrómetro Bruker Avance 600 que opera a 600 MHz, usando CLOROFORMO-*d* (clorofórmio deuterado, CDCl<sub>3</sub>) o DMSO-*d*<sub>6</sub> (DMSO deuterado, sulfóxido de dimetilo-*d*<sub>6</sub>) como disolvente. Los desplazamientos químicos (δ) se informan en partes por millón (ppm) con respecto a tetrametilsilano (TMS), que se usó como patrón interno.

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

Co. No.	Resultado RMN <sup>1</sup> H
2	RMN <sup>1</sup> H (360 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1,61 - 1,78 (m, 2 H) 1,95 - 2,07 (m, 1 H) 2,15 (s, 3 H) 2,17 - 2,27 (m, 1 H) 3,10 (dd, <i>J</i> =13,4, 7,9 Hz, 1 H) 3,38 - 3,46 (m, 2 H) 3,78 - 3,95 (m, 1 H) 4,36 - 4,52 (m, 1 H) 4,99 (dd, <i>J</i> =13,5, 4,0 Hz, 1 H) 6,98 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,80 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H) 7,93 (s, 2 H) 7,96 (s, 1 H) 8,24 (s, 1 H)
3	RMN <sup>1</sup> H (360 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1,51 - 1,69 (m, 1 H) 1,77 - 1,98 (m, 2 H) 2,05 - 2,14 (m, 1 H) 2,16 (s, 3 H) 3,01 (dd, <i>J</i> =13,2, 8,8 Hz, 1 H) 3,21 (dd, <i>J</i> =13,4, 12,3 Hz, 1 H) 3,37 - 3,40 (m, 1 H) 3,83 - 3,99 (m, 1 H) 4,29 - 4,41 (m, 1 H) 4,98 (dd, <i>J</i> =13,4, 3,5 Hz, 1 H) 7,13 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 7,83 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H) 7,98 (s, 2 H) 8,00 (s, 1 H) 8,26 (s, 1 H)
4	RMN <sup>1</sup> H (360 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1,61 - 1,79 (m, 2 H) 1,94 - 2,08 (m, 1 H) 2,15 (s, 3 H) 2,18 - 2,27 (m, 1 H) 3,10 (dd, <i>J</i> =13,2, 7,7 Hz, 1 H) 3,39 - 3,46 (m, 2 H) 3,79 - 3,95 (m, 1 H) 4,36 - 4,52 (m, 1 H) 4,99 (dd, <i>J</i> =13,5, 4,0 Hz, 1 H) 6,98 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,80 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H) 7,93 (s, 2 H) 7,96 (s, 1 H) 8,24 (s, 1 H)
5	RMN <sup>1</sup> H (360 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1,45 - 1,70 (m, 1 H) 1,73 - 1,97 (m, 2 H) 2,03 - 2,14 (m, 1 H) 2,16 (s, 3 H) 3,01 (dd, <i>J</i> =13,2, 8,8 Hz, 1 H) 3,21 (t, <i>J</i> =12,8 Hz, 1 H) 3,37 - 3,40 (m, 1 H) 3,84 - 3,99 (m, 1 H) 4,28 - 4,41 (m, 1 H) 4,98 (dd, <i>J</i> =13,5, 3,3 Hz, 1 H) 7,13 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 7,83 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H) 7,98 (s, 2 H) 8,00 (s, 1 H) 8,27 (s, 1 H)
7	RMN <sup>1</sup> H (360 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1,26 - 1,43 (m, 1 H) 1,51 - 1,77 (m, 3 H) 1,79 - 1,95 (m, 1 H) 1,95 - 2,06 (m, 1 H) 2,15 (s, 3 H) 3,00 - 3,20 (m, 2 H) 3,59 (dd, <i>J</i> =14,3, 10,2 Hz, 1 H) 4,11 (ddt, <i>J</i> =14,4, 7,3, 3,8, 3,8 Hz, 1 H) 4,72 (dd, <i>J</i> =13,9, 4,0 Hz, 1 H) 4,84 - 4,95 (m, 1 H) 6,70 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 7,72 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H) 7,88 (s, 1 H) 7,96 (s, 2 H) 8,22 (d, <i>J</i> =1,1 Hz, 1 H)
8	RMN <sup>1</sup> H (360 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1,52 - 1,62 (m, 1 H) 1,65 - 1,89 (m, 3 H) 1,90 - 2,06 (m, 2 H) 2,15 (d, <i>J</i> =0,7 Hz, 3 H) 3,02 - 3,26 (m, 2 H) 3,52 (dd, <i>J</i> =13,9, 11,3 Hz, 1 H) 3,86 - 4,08 (m, 1 H) 4,27 - 4,44 (m, 1 H) 4,72 (dd, <i>J</i> =13,9, 3,7 Hz, 1 H) 7,07 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,80 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 8,05 (s, 2 H) 8,26 (d, <i>J</i> =1,1 Hz, 1 H)
9	RMN <sup>1</sup> H (360 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1,52 - 1,62 (m, 1 H) 1,65 - 1,89 (m, 3 H) 1,90 - 2,06 (m, 2 H) 2,15 (s, 3 H) 3,09 - 3,22 (m, 2 H) 3,52 (dd, <i>J</i> =13,9, 11,3 Hz, 1 H) 3,91 - 4,06 (m, 1 H) 4,27 - 4,43 (m, 1 H) 4,72 (dd, <i>J</i> =13,9, 3,7 Hz, 1 H) 7,07 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,80 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 8,05 (s, 2 H) 8,26 (d, <i>J</i> =1,1 Hz, 1 H)
10	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1,27 - 1,43 (m, 1 H) 1,53 - 1,76 (m, 3 H) 1,81 - 1,95 (m, 1 H) 1,96 - 2,06 (m, 1 H) 2,15 (d, <i>J</i> =0,8 Hz, 3 H) 2,99 - 3,21 (m, 2 H) 3,60 (dd, <i>J</i> =13,9, 10,3 Hz, 1 H) 4,00 - 4,20 (m, 1 H) 4,72 (dd, <i>J</i> =14,1, 4,0 Hz, 1 H) 4,82 - 4,97 (m, 1 H) 6,71 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H) 7,36 (t, <i>J</i> =0,8 Hz, 1 H) 7,71 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 7,96 (s, 2 H) 8,22 (d, <i>J</i> =1,2 Hz, 1 H)

Co. No.	Resultado RMN <sup>1</sup> H
12	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> ) δ ppm 1,59 - 1,81 (m, 3 H), 2,01 (dtd, <i>J</i> =14,5, 7,2, 7,2, 5,7 Hz, 1 H), 2,06 - 2,13 (m, 1 H), 2,23 - 2,28 (m, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 3,62 (dd, <i>J</i> =14,4, 11,7 Hz, 1 H), 3,97 (tt, <i>J</i> =11,9, 3,3 Hz, 1 H), 5,02 (dd, <i>J</i> = 14,4, 3,1 Hz, 1 H), 5,18 (dd, <i>J</i> =7,0, 5,1 Hz, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,24 (d, <i>J</i> =7,8 Hz, 1 H), 7,45 (d, <i>J</i> =7,8 Hz, 1 H), 7,72 (s, 2 H), 7,78 (s, 1 H), 8,26 (d, <i>J</i> =1,0 Hz, 1 H)
13	RMN <sup>1</sup> H (360 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> ) δ ppm 1,58 - 1,85 (m, 3 H) 1,92 - 2,15 (m, 2 H) 2,19 - 2,38 (m, 1 H) 2,29 (s, 3 H) 3,62 (dd, <i>J</i> --14,3, 11,7 Hz, 1 H) 3,98 (tdd, <i>J</i> =11,8, 11,8, 3,5, 3,3 Hz, 1 H) 5,02 (dd, <i>J</i> =14,5, 3,1 Hz, 1 H) 5,17 (dd, <i>J</i> =7,0, 5,1 Hz, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 7,24 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H) 7,45 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H) 7,72 (s, 2 H) 7,78 (s, 1 H) 8,27 (s, 1 H)
15	RMN <sup>1</sup> H (360 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> ) δ ppm 1,89 - 2,07 (m, 2 H) 2,29 (d, <i>J</i> =0,7 Hz, 3 H) 2,42 - 2,59 (m, 1 H) 2,60 - 2,78 (m, 1 H) 3,36 (dd, <i>J</i> =13,9, 12,1 Hz, 1 H) 4,29 - 4,43 (m, 1 H) 5,27 - 5,34 (m, 1 H) 5,44 (dd, <i>J</i> = 13,7, 3,8 Hz, 1 H) 7,08 - 7,15 (m, 2 H) 7,43 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H) 7,66 (s, 2 H) 7,81 (s, 1 H) 8,23 (d, <i>J</i> =1,1 Hz, 1 H)
16	RMN <sup>1</sup> H (360 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> ) δ ppm 1,89 - 2,09 (m, 2 H) 2,29 (s, 3 H) 2,39 - 2,60 (m, 1 H) 2,61 - 2,79 (m, 1 H) 3,36 (dd, <i>J</i> =13,7, 11,9 Hz, 1 H) 4,28 - 4,44 (m, 1 H) 5,23 - 5,34 (m, 1 H) 5,45 (dd, <i>J</i> =13,9, 4,0 Hz, 1 H) 7,07 - 7,15 (m, 2 H) 7,43 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H) 7,66 (s, 2 H) 7,81 (s, 1 H) 8,23 (s, 1 H)
18	RMN <sup>1</sup> H (360 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> ) δ ppm 1,93 - 2,16 (m, 2 H) 2,30 (s, 3 H) 2,35 - 2,43 (m, 1 H) 2,48 - 2,65 (m, 1 H) 3,56 (dd, <i>J</i> =13,9, 12,4 Hz, 1 H) 4,03 - 4,17 (m, 1 H) 5,34 - 5,47 (m, 2 H) 7,15 (s, 1 H) 7,26 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H) 7,45 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H) 7,67 (s, 2 H) 7,81 (s, 1 H) 8,25 (s, 1 H)
19	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> ) δ ppm 1,93 - 2,17 (m, 2 H) 2,29 (d, <i>J</i> =1,2 Hz, 3 H) 2,32 - 2,43 (m, 1 H) 2,49 - 2,65 (m, 1 H) 3,56 (dd, <i>J</i> = 13,7, 12,1 Hz, 1 H) 4,02 - 4,17 (m, 1 H) 5,37 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1 H) 5,41 (dd, <i>J</i> =14,1, 3,6 Hz, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 7,26 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H) 7,45 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H) 7,67 (s, 2 H) 7,81 (s, 1 H) 8,25 (d, <i>J</i> =0,8 Hz, 1 H)
20	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1,65 - 1,93 (m, 2 H) 2,16 (s, 3 H) 2,22 - 2,37 (m, 1 H) 2,44 - 2,50 (m, 1 H) 3,53 (t, <i>J</i> =12,8 Hz, 1 H) 4,32 - 4,52 (m, 1 H) 5,02 - 5,21 (m, 2 H) 6,93 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 1 H) 7,31 (dd, <i>J</i> =8,2, 1,6 Hz, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 7,52 - 7,64 (m, 2 H) 7,76 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H)
21	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1,70 - 1,93 (m, 2 H) 2,06 - 2,24 (m, 1 H) 2,16 (s, 3 H) 2,32 - 2,44 (m, 1 H) 3,72 - 3,88 (m, 1 H) 4,03 - 4,14 (m, 1 H) 5,09 (dd, <i>J</i> =13,6, 3,3 Hz, 1 H) 5,17 (d, <i>J</i> =9,2 Hz, 1 H) 7,05 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H) 7,32 (dd, <i>J</i> =8,3, 2,0 Hz, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,54 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1 H) 7,60 (d, <i>J</i> =1,9 Hz, 1 H) 7,79 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H)

### SFC-EM

Para SFC-EM, se usó un sistema de SFC analítica de Berger Instruments (Newark, DE, EE.UU.) que comprende un módulo de control de bomba doble (FCM-1200) para la administración de CO<sub>2</sub> y modificador, un módulo de control térmico para el calentamiento de la columna (TCM2100) con control de temperatura en el intervalo 1-150 °C y válvulas de selección de la columna (Valco, VICI, Houston, TX, EE.UU.) para 6 columnas diferentes. El detector de matriz de fotodiodos (Agilent 1100, Waldbronn, Alemania) está equipado con una celda de flujo de alta presión (hasta 400 bar) y configurado con un inyector automático CTC LC Mini PAL (Leap Technologies, Carrboro, NC, EE.UU.). Se acopla un espectrómetro de masas ZQ (Waters, Milford, MA, EE.UU.) con una interfaz de electropulverización Z ortogonal con el sistema de SFC. El control del instrumento, la recogida de datos y el procesamiento se realizaron con una plataforma integrada que consiste en el software SFC ProNT0 y el software Masslynx.

Co. No. 2-5: Se llevó a cabo SFC-EM en una columna OD-H (250 x 4,6 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd) con un caudal de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO<sub>2</sub>; fase móvil B: iPrOH que contiene 0,2 % de iPrNH<sub>2</sub>). Se mantuvo 50 % de B durante 25 min. La temperatura de la columna se estableció a 30 °C. Bajo estas condiciones, Co. No. 2 eluyó primero de la columna, Co. No. 3 eluyó segundo de la columna, Co. No. 5 eluyó tercero de la columna, y Co. No. 4 tuvo el tiempo de retención (R<sub>t</sub>) más largo en la columna. La medición se comparó con la mezcla de los 4 compuestos.

Co. No. 7-10: Se llevó a cabo SFC-EM en una columna OD-H (250 x 4,6 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd) con un caudal de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO<sub>2</sub>; fase móvil B: MeOH que contiene 0,2 % de iPrNH<sub>2</sub>). Se mantuvo 25 % de B durante 15 min. La temperatura de la columna se estableció a 30 °C. Bajo estas condiciones, Co. No. 7 eluyó primero de la columna, Co. No. 9 eluyó segundo de la columna, Co. No. 10 eluyó tercero de la columna, y Co. No. 8 tuvo el tiempo de retención (R<sub>t</sub>) más largo en la columna. La medición se comparó con la mezcla de los 4 compuestos.

5 Co. No. 12-13: Se llevó a cabo SFC-EM en una columna OD-H (250 x 4,6 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd) con un caudal de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO<sub>2</sub>; fase móvil B: MeOH que contiene 0,2 % de iPrNH<sub>2</sub>). Se mantuvo primero 20 % de B durante 18,5 min. Entonces se aplicó un gradiente del 20 % de B al 50 % de B en 3 min, y se mantuvo 50 % de B durante 3,1 min. La temperatura de la columna se estableció a 30 °C. Bajo estas condiciones, Co. No. 12 tuvo un tiempo de retención (R<sub>t</sub>) más corto en la columna que Co. No. 13.

10 Co. No. 15-16: Se llevó a cabo SFC-EM en una columna AD-H (250 x 4,6 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd) con un caudal de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO<sub>2</sub>; fase móvil B: EtOH que contiene 0,2 % de iPrNH<sub>2</sub>). Primero se aplicó un gradiente del 10 % de B al 40 % de B en 18,75 min. Posteriormente, se aplicó un gradiente del 40 % de B al 50 % de B en 2 min, y se mantuvo 50 % de B durante 3,6 min. La temperatura de la columna se estableció a 30 °C. Bajo estas condiciones, Co. No. 15 tuvo un tiempo de retención (R<sub>t</sub>) más corto en la columna que Co. No. 16.

15 Co. No. 18-19: Se llevó a cabo SFC-EM en una columna AD-H (250 x 4,6 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd) con un caudal de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO<sub>2</sub>; fase móvil B: EtOH que contiene 0,2 % de iPrNH<sub>2</sub>). Primero se aplicó un gradiente del 10 % de B al 40 % de B en 18,75 min. Posteriormente, se aplicó un gradiente del 40 % de B al 50 % de B en 2 min, y se mantuvo 50 % de B durante 3,6 min. La temperatura de la columna se estableció a 30 °C. Bajo estas condiciones, Co. No. 18 tuvo un tiempo de retención (R<sub>t</sub>) más corto en la columna que Co. No. 19.

### Farmacología

#### A) Cribado de los compuestos de la invención para la actividad moduladora de $\gamma$ -secretasa

20 El cribado se llevó a cabo usando células de neuroblastoma humano SKNBE2 que llevan hAPP 695 – no mutantes, cultivadas en mezcla de medio Eagle modificado por Dulbecco/nutriente F-12 (mezcla de DMEM/NUT F-12) (HAM) proporcionada por Invitrogen (cat no. 10371-029) que contiene 5 % de suero/Fe complementado con 1 % de aminoácidos no esenciales, l-glutamina 2 mM, Hepes 15 mM, penicilina 50 U/ml (unidades/ml) y estreptomycin 50  $\mu$ g/ml. Las células se cultivaron hasta casi confluencia.

25 El cribado se realizó usando una modificación del ensayo como se describe en Citron et al (1997) Nature Medicine 3: 67. Brevemente, se sembraron células en una placa de 384 pocillos a 10<sup>4</sup> células/pocillo en Ultraculture (Lonza, BE12-725F) complementado con 1 % de glutamina (Invitrogen, 25030-024), 1 % de aminoácido no esencial (NEAA), penicilina 50 U/ml en estreptomycin 50  $\mu$ g/ml en presencia de compuesto de prueba a diferentes concentraciones de prueba. La mezcla de célula/compuesto se incubó durante la noche a 37 °C, 5 % de CO<sub>2</sub>. Al día siguiente, los  
30 medios se ensayaron por dos inmunoensayos tipo sándwich, para A $\beta$ 42 y A $\beta$ total.

Se cuantificaron las concentraciones de A $\beta$ total y A $\beta$ 42 en el sobrenadante de células usando la tecnología  
35 Alphasisa (Perkin Elmer). Alphasisa es un ensayo tipo sándwich que usa anticuerpo biotinilado unido a perlas donantes recubiertas con estreptavidina y anticuerpo conjugado con perlas aceptoras. En presencia de antígeno, las perlas se acercan. La excitación de las perlas donantes provoca la liberación de moléculas de oxígeno singlete que desencadenan una cascada de transferencia de energía en las perlas aceptoras, produciendo emisión de luz. Para cuantificar la cantidad de A $\beta$ 42 en el sobrenadante de células, se acopló anticuerpo monoclonal específico para el extremo C de A $\beta$ 42 (JRF/cA $\beta$ 42/26) a las perlas receptoras y se usó anticuerpo biotinilado específico para el extremo N de A $\beta$  (JRF/A $\beta$ N/25) para reaccionar con las perlas donantes. Para cuantificar la cantidad de A $\beta$ total en el sobrenadante de células, se acopló anticuerpo monoclonal específico para el extremo N de A $\beta$  (JRF/A $\beta$ N/25) a las  
40 perlas receptoras y se usó anticuerpo biotinilado específico para la región central de A $\beta$  (4G8 biotinilado) para reaccionar con las perlas donantes.

Para obtener los valores informados en la Tabla 3, los datos se calculan como el porcentaje de la máxima cantidad de amiloide beta 42 medida en ausencia del compuesto de prueba. Se analizaron las curvas de respuesta a dosis sigmoides usando análisis de regresión no lineal con el porcentaje del control representado contra el logaritmo de la  
45 concentración del compuesto. Se usó una ecuación de 4 parámetros para determinar la CI<sub>50</sub>.

**Tabla 3:** ("n.d." significa no determinado)

Co. No.	CI <sub>50</sub> A $\beta$ 42 ( $\mu$ M)	CI <sub>50</sub> A $\beta$ total ( $\mu$ M)
20	4,47	9,33
21	1,32	>15,14
12	0,24	>10
13	>10	>10
15	4,57	>10

Co. No.	CI <sub>50</sub> Aβ42 (μM)	CI <sub>50</sub> Aβtotal (μM)
19	0,72	>10
1	0,16	>10
2	>10	>10
3	0,42	>10
4	0,05	>10
5	0,98	>10
18	>10	>10
16	0,19	>10
7	1,12	>10
8	0,11	>10
9	0,29	>10
10	0,13	3,16

## B) Demostración de la eficacia *in vivo*

### B-19 Aβ42

- 5 Pueden usarse agentes reductores de Aβ42 de la invención para tratar EA en mamíferos tales como seres humanos o que alternativamente demuestran eficacia en modelos animales tales como, pero no se limitan a, ratón, rata o cobaya. El mamífero puede no haber sido diagnosticado con EA, o puede no tener una predisposición genética para EA, pero puede ser transgénico de forma que produzca en exceso y con el tiempo deposite Aβ de un modo similar al observado en seres humanos afectados con EA.
- 10 Pueden administrarse agentes reductores de Aβ42 en cualquier forma estándar usando cualquier método convencional. Por ejemplo, pero no se limitan a, los agentes reductores de Aβ42 pueden estar en forma de líquido, comprimidos o cápsulas que son tomados por vía oral o por inyección. Los agentes reductores de Aβ42 pueden administrarse a cualquier dosis que sea suficiente para reducir significativamente los niveles de Aβ42 en la sangre, plasma sanguíneo, suero, líquido cefalorraquídeo (CSF) o cerebro.
- 15 Para determinar si la administración aguda de un agente reductor de Aβ42 reduciría los niveles de Aβ42 *in vivo*, se usaron roedores no transgénicos, por ejemplo, ratones o ratas. Se examinaron los animales tratados con el agente reductor de Aβ42 y se compararon con aquellos sin tratar o tratados con vehículo y se cuantificaron los niveles en cerebro de Aβ42, Aβ40, Aβ38 y Aβ37 soluble por la tecnología de detección por electroquimioluminiscencia Meso Scale Discovery (MSD). Los periodos de tratamiento variaron de horas (h) a días y se ajustaron basándose en los resultados de la reducción de Aβ42 una vez pudo establecerse un transcurso de tiempo de aparición del efecto.
- 20 Se muestra un protocolo típico para medir la reducción de Aβ42 *in vivo*, pero es solo una de las muchas variaciones que podrían usarse para optimizar los niveles de Aβ detectable. Por ejemplo, se formularon los compuestos reductores de Aβ42 en 20 % de Captisol® (un sulfobutil éter de β-ciclodextrina) en agua o 20 % de hidroxipropil-β-ciclodextrina. Los agentes reductores de Aβ42 se administraron como una dosis oral única o por cualquier vía de administración aceptable a animales que ayunaron durante la noche. Después de 4 h, los animales se sacrificaron y se analizaron los niveles de Aβ42.
- 25 Se recogió sangre por decapitación y desangrados en tubos de recogida tratados con EDTA. La sangre se centrifugó a 1900 g durante 10 minutos (min) a 4 °C y el plasma se recuperó y se congeló criogénicamente para el posterior análisis. Se extrajo el cerebro del cráneo y el rombencéfalo. Se extrajo el cerebelo y se separaron los hemisferios izquierdo y derecho. El hemisferio izquierdo se almacenó a -18 °C para el análisis cuantitativo de los niveles de compuesto de prueba. El hemisferio derecho se aclaró con tampón de solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se congeló inmediatamente sobre nieve carbónica y se guardó a -80 °C hasta homogenización para ensayos bioquímicos.
- 30 Se resuspendieron cerebros de ratón de animales no transgénicos en 8 volúmenes de 0,4 % de DEA (dietilamina) / NaCl 50 mM que contenían inhibidores de la proteasa (Roche-11873580001 o 04693159001) por gramo de tejido, por ejemplo, para 0,158 g de cerebro, añadir 1,264 ml de 0,4 % de DEA. Todas las muestras se homogeneizaron en
- 35



el sistema FastPrep-24 (MP Biomedicals) usando matriz de lisis D (MPBio #6913-100) a 6 m/s durante 20 segundos. Los homogeneizados se centrifugaron a 20800 x g durante 5 min y se recogieron los sobrenadantes. Los sobrenadantes se centrifugaron a 221.300 x g durante 50 min. Los sobrenadantes de alta velocidad resultantes se transfirieron entonces a tubos Eppendorf nuevos. Se neutralizaron nueve partes de sobrenadante con 1 parte de

5

Tris-HCl 0,5 M a pH 6,8 y se usaron para cuantificar A $\beta$ .  
Para cuantificar la cantidad de A $\beta$ 42, A $\beta$ 40, A $\beta$ 38 y A $\beta$ 37 en la fracción soluble de los homogeneizados de cerebro, se realizó detección específica simultánea de A $\beta$ 42, A $\beta$ 40, A $\beta$ 38 y A $\beta$ 37 usando la tecnología de detección múltiple por electroquimioluminiscencia MSD. En este ensayo, anticuerpos monoclonales purificados específicos para Abeta37 (JRD/A $\beta$ 37/3), Abeta38 (J&JPRD/A $\beta$ 38/5), Abeta40 (JRF/cA $\beta$ 40/28) y Abeta42 (JRF/cA $\beta$ 42/26) se recubrieron sobre placas cuádruples de MSD. Brevemente, se prepararon patrones (una dilución de A $\beta$ 42, A $\beta$ 40, A $\beta$ 38 y A $\beta$ 37 sintético) en tubo Eppendorf de 1,5 ml en Ultraculture, con concentraciones finales que oscilaban de 10000 a 0,3 pg/ml. Las muestras y patrones se co-incubaron con anticuerpo JRF/rA $\beta$ /2 marcado con Sulfo-tag para el extremo N de A $\beta$  como anticuerpo detector. Entonces se añadieron 50  $\mu$ l de conjugado/muestra o mezclas de conjugado/patrones a la placa recubierta con anticuerpo. Se dejó que la placa se incubara durante la noche a 4 °C con el fin de permitir la formación del complejo anticuerpo-amiloide. Tras esta incubación y posteriores etapas de lavado, el ensayo se terminó añadiendo tampón de lectura según las instrucciones del fabricante (Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD).

10

15

SULFO-TAG emite luz tras la estimulación electroquímica iniciada en el electrodo. Se usó Sector instrument SI6000 de MSD para la lectura de señales.

20

En este modelo, una reducción de A $\beta$ 42 en comparación con animales sin tratar sería ventajosa, en particular una reducción de A $\beta$ 42 de al menos el 10 %, más en particular una reducción de A $\beta$ 42 de al menos el 20 %.

#### B-2) A $\beta$ 38

Pueden usarse agentes que aumentan A $\beta$ 38 de la invención para tratar EA en mamíferos tales como seres humanos o que alternativamente demuestran eficacia en modelos animales tales como, pero no se limitan a, ratón, rata o cobaya. El mamífero puede no haber sido diagnosticado con EA, o puede no tener una predisposición genética para EA, pero puede ser transgénico de forma que produzca en exceso y con el tiempo deposite A $\beta$  de un modo similar al observado en seres humanos afectados con EA.

25

Pueden administrarse agentes que aumentan A $\beta$ 38 en cualquier forma estándar usando cualquier método convencional. Por ejemplo, pero no se limitan a, los agentes que aumentan A $\beta$ 38 pueden estar en forma de líquido, comprimidos o cápsulas que son tomados por vía oral o por inyección. Los agentes que aumentan A $\beta$ 38 pueden administrarse a cualquier dosis que sea suficiente para aumentar significativamente los niveles de A $\beta$ 38 en la sangre, plasma, suero, líquido cefalorraquídeo (CSF) o cerebro.

30

Para determinar si la administración aguda de un agente que aumenta A $\beta$ 38 aumentaría los niveles de A $\beta$ 38 *in vivo*, se usaron roedores no transgénicos, por ejemplo, ratones o ratas. Se examinaron los animales tratados con el agente que aumenta A $\beta$ 38 y se compararon con aquellos sin tratar o tratados con vehículo y se cuantificaron los niveles en cerebro de A $\beta$ 42, A $\beta$ 40, A $\beta$ 38 y A $\beta$ 37 soluble por la tecnología de detección por electroquimioluminiscencia MSD. Los periodos de tratamiento variaron de horas (h) a días y se ajustaron basándose en los resultados del aumento de A $\beta$ 38 una vez pudo establecerse un transcurso de tiempo de aparición del efecto.

35

Se muestra un protocolo típico para medir el aumento de A $\beta$ 38 *in vivo*, pero es solo una de las muchas variaciones que podrían usarse para optimizar los niveles de A $\beta$  detectable. Por ejemplo, se formularon los agentes que aumentan A $\beta$ 38 en 20 % de Captisol® (un sulfobutil éter de  $\beta$ -ciclodextrina) en agua o 20 % de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina. Los agentes que aumentan A $\beta$ 38 se administraron como una dosis oral única o por cualquier vía de administración aceptable a animales que ayunaron durante la noche. Después de 4 h, los animales se sacrificaron y se analizaron los niveles de A $\beta$ 38.

40

Se recogió sangre por decapitación y desangrados en tubos de recogida tratados con EDTA. La sangre se centrifugó a 1900 g durante 10 minutos (min) a 4 °C y el plasma se recuperó y se congeló criogénicamente para el posterior análisis. Se extrajo el cerebro del cráneo y el rombencéfalo. Se extrajo el cerebelo y se separaron los hemisferios izquierdo y derecho. El hemisferio izquierdo se almacenó a -18 °C para el análisis cuantitativo de los niveles de compuesto de prueba. El hemisferio derecho se aclaró con tampón de solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se congeló inmediatamente sobre nieve carbónica y se guardó a -80 °C hasta homogenización para ensayos bioquímicos.

45

50

Se resuspendieron cerebros de ratón de animales no transgénicos en 8 volúmenes de 0,4 % de DEA (dietilamina) / NaCl 50 mM que contenían inhibidores de la proteasa (Roche-11873580001 o 04693159001) por gramo de tejido, por ejemplo, para 0,158 g de cerebro, añadir 1,264 ml de 0,4 % de DEA. Todas las muestras se homogeneizaron en el sistema FastPrep-24 (MP Biomedicals) usando matriz de lisis D (MPBio #6913-100) a 6 m/s durante 20 segundos. Los homogeneizados se centrifugaron a 20800 x g durante 5 min y se recogieron los sobrenadantes. Los sobrenadantes se centrifugaron a 221.300 x g durante 50 min. Los sobrenadantes de alta velocidad resultantes se

55

transfirieron entonces a tubos Eppendorf nuevos. Se neutralizaron nueve partes de sobrenadante con 1 parte de Tris-HCl 0,5 M a pH 6,8 y se usaron para cuantificar A $\beta$ .

- 5 Para cuantificar la cantidad de A $\beta$ 42, A $\beta$ 40, A $\beta$ 38 y A $\beta$ 37 en la fracción soluble de los homogeneizados de cerebro, se realizó detección específica simultánea de A $\beta$ 42, A $\beta$ 40, A $\beta$ 38 y A $\beta$ 37 usando la tecnología de detección múltiple por electroquimioluminiscencia MSD. En este ensayo, anticuerpos monoclonales purificados específicos para Abeta37 (JRD/A $\beta$ 37/3), Abeta38 (J&JPRD/A $\beta$ 38/5), Abeta40 (JRF/cA $\beta$ 40/28) y Abeta42 (JRF/cA $\beta$ 42/26) se recubrieron sobre placas cuádruples de MSD. Brevemente, se prepararon patrones (una dilución de A $\beta$ 42, A $\beta$ 40, A $\beta$ 38 y A $\beta$ 37 sintético) en tubo Eppendorf de 1,5 ml en Ultraculture, con concentraciones finales que oscilaban de 10000 a 0,3 pg/ml. Las muestras y patrones se co-incubaron con anticuerpo JRF/rA $\beta$ /2 marcado con Sulfo-tag para el extremo N de A $\beta$  como anticuerpo detector. Entonces se añadieron 50  $\mu$ l de conjugado/muestra o mezclas de conjugado/patrones a la placa recubierta con anticuerpo. Se dejó que la placa se incubara durante la noche a 4 °C con el fin de permitir la formación del complejo anticuerpo-amiloide. Tras esta incubación y posteriores etapas de lavado, el ensayo se terminó añadiendo tampón de lectura según las instrucciones del fabricante (Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD).
- 10
- 15 SULFO-TAG emite luz tras la estimulación electroquímica iniciada en el electrodo. Se usó Sector instrument SI6000 de MSD para la lectura de señales.

En este modelo, un aumento de A $\beta$ 38 en comparación con animales sin tratar sería ventajoso, en particular un aumento de A $\beta$ 38 de al menos el 10 %, más en particular un aumento de A $\beta$ 38 de al menos el 20 %.

### B-3) Resultados

- 20 Los resultados se muestran en la **Tabla 4** (dosis 30 mg/kg de dosis oral) (el valor para animales sin tratar como control (Ctrl) se estableció a 100):

Co. No.	A $\beta$ 40 (% frente a Ctrl)_Media	A $\beta$ 42 (% frente a Ctrl)_Media	A $\beta$ 38 (% frente a Ctrl)_Media
4	69	47	136

### Ejemplos de composición profética

- 25 "Principio activo" (p.a.), como se usa en todos estos ejemplos, se refiere a un compuesto de fórmula (I), que incluye cualquier tautómero o forma estereoisomérica del mismo, o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo; en particular a uno cualquiera de los compuestos ejemplificados.

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

#### 1. *Comprimidos*

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

#### 2. *Suspensión*

- 30 Se prepara una suspensión acuosa para administración por vía oral de manera que cada mililitro contenga 1 a 5 mg 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*

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

#### 4. *Pomada*

Principio activo	5 a 1000 mg
------------------	-------------

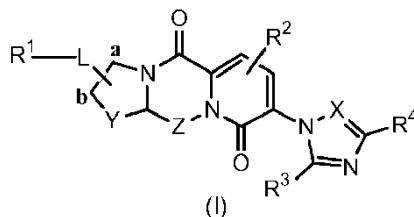
## ES 2 608 356 T3

Alcohol estearílico	3 g
Lanolina	5 g
Petróleo blanco	15 g
Agua	hasta 100 g

En este ejemplo, el principio activo puede sustituirse con la misma cantidad de cualquiera de los compuestos según la presente invención, en particular con la misma cantidad de cualquiera de los compuestos ejemplificados.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



un tautómero o una forma estereoisomérica del mismo, en la que

5  $R^1$  es fenilo, naftilo, indolilo, benzotienilo, benzotiazolilo o benzofuranilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno y alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes halo;

L está unido en la posición a o b;

L está seleccionado del grupo que consiste en un enlace covalente, -alcanodiil  $C_{1-6}$ - y -O-alcanodiil  $C_{1-6}$ ;

10 Y es  $-Q-(CH_2)_m-$ ,  $-CH_2-Q-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_n-$ ,

$-(CH_2)_n-$  en la que un  $-CH_2-$  está sustituido con hidroxilo y alquilo  $C_{1-4}$ , o

$-(CH_2)_n-$  en la que un  $-CH_2-$  está sustituido con un hidroxilo;

n representa 1, 2 o 3;

m representa 1 o 2;

15 Q es O o  $NR^6$ ;

$R^6$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ;

Z es metileno o 1,2-etanodiilo, en el que metileno o 1,2-etanodiilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo  $C_{1-4}$ ;

$R^2$  es hidrógeno, halógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ;

20  $R^3$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ;

$R^4$  es hidrógeno, halógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ;

X es  $CR^5$  o N;

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

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

25 2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que

$R^1$  es fenilo, naftilo o indolilo;

cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno y alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes halo;

L está unido en la posición a;

30 L está seleccionado del grupo que consiste en un enlace covalente, -alcanodiil  $C_{1-6}$ - y -O-alcanodiil  $C_{1-6}$ ;

Y es  $-Q-(CH_2)_m-$ ,  $-CH_2-Q-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_n-$ ,

$-(CH_2)_n-$  en la que un  $-CH_2-$  está sustituido con hidroxilo y alquilo  $C_{1-4}$ , o

$-(CH_2)_n-$  en la que un  $-CH_2-$  está sustituido con un hidroxilo;

n representa 1, 2 o 3;

35 m representa 1 o 2;

- Q es O o NR<sup>6</sup>;
- R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;
- Z es metileno;
- R<sup>2</sup> es hidrógeno;
- 5 R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;
- R<sup>4</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;
- X es CH.
3. El compuesto según la reivindicación 1, en el que
- 10 R<sup>1</sup> es fenilo sustituido con dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con tres sustituyentes halo;
- L está unido en la posición a;
- L está seleccionado del grupo que consiste en un enlace covalente y -alcanodiil C<sub>1-6</sub>;
- Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>;
- n representa 1 o 2;
- 15 Z es metileno;
- R<sup>2</sup> es hidrógeno;
- R<sup>3</sup> es hidrógeno;
- R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>;
- X es CR<sup>5</sup>;
- 20 R<sup>5</sup> es hidrógeno.
4. El compuesto según la reivindicación 1, en el que
- L es un enlace covalente o -alcanodiil C<sub>1-6</sub>.
5. El compuesto según la reivindicación 1, en el que
- 25 R<sup>1</sup> es fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con uno, dos o tres sustituyentes halo.
6. El compuesto según la reivindicación 1, en el que
- Z es metileno.
7. El compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es 3-[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-2,3,11,11a-tetrahydro-8-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1,2-d]pirazin-5,9-diona, un tautómero o una forma estereoisomérica del mismo,
- 30 o una sal de adición farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.
8. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
9. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso como un medicamento.
- 35 10. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección seleccionada de enfermedad de Alzheimer, lesión cerebral traumática, deterioro cognitivo leve, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía amiloide cerebral, demencia multi-infarto, demencia pugilística, síndrome de Down, demencia asociada a enfermedad de Parkinson y demencia asociada a beta-amiloide.
- 40 11. El compuesto para su uso según la reivindicación 10, en el que la enfermedad es enfermedad de Alzheimer.

12. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección seleccionada de trastorno neurocognitivo debido a enfermedad de Alzheimer, trastorno neurocognitivo debido a lesión cerebral traumática, trastorno neurocognitivo debido a enfermedad con cuerpos de Lewy, trastorno neurocognitivo debido a enfermedad de Parkinson o trastorno neurocognitivo vascular.
- 5