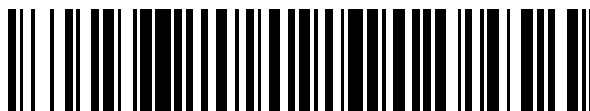


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 617 241**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

A61K 31/4192 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.06.2013 PCT/EP2013/001774**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.01.2014 WO2014012614**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.06.2013 E 13729269 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.11.2016 EP 2875025**

54 Título: **Derivados de triazol fusionados como moduladores de gama secretasa**

30 Prioridad:

17.07.2012 EP 12176726
17.07.2012 US 201261672436 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.06.2017

73 Titular/es:

ARES TRADING S.A. (100.0%)
Zone Industrielle de l'Ouriettaz
1170 Aubonne, CH

72 Inventor/es:

WHITTAKER, BEN;
STEELE, CHRIS;
HARDICK, DAVID;
MITCHELL, DALE;
POMEL, VINCENT;
QUATTROPANI, ANNA y
BEHER, DIRK

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 617 241 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de triazol fusionados como moduladores de gama secretasa

La presente invención proporciona derivados de triazol bicíclicos fusionados útiles como moduladores de gama secretasa (GSM). La invención se relaciona adicionalmente con procesos para preparar dichos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y su uso en el tratamiento de amiloidosis y enfermedades neurodegenerativas que incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down.

Antecedente de la invención

La enfermedad de Alzheimer (AD) es un trastorno neurodegenerativo progresivo marcado por la pérdida de memoria, cognición y estabilidad conductual. La AD afecta un 6 a 10% de la población mayor de 65 años de edad y hasta el 50% en mayores de 85 años y es la causa principal de demencia y la tercera causa principal de muerte después de las enfermedades cardiovasculares y el cáncer. En la actualidad, no existen tratamientos eficaces para la AD y el tratamiento se limita a la utilización de agentes sintomáticos, tales como el inhibidor de la colinesterasa, donepezilo (Aricept®, Pfizer). El coste neto total relacionado con la AD en los EE.UU. supera los USD\$ 100 mil millones al año.

La AD se caracteriza patológicamente por la presencia de lesiones específicas en las regiones límbica y cortical del cerebro. Estos incluyen ovillos neurofibrilares intracelulares que consisten de la proteína tau hiperfosforilada y el depósito extracelular de agregados fibrilares de los péptidos beta-amiloideos en forma de placas amiloides (placas seniles). Los componentes principales de las placas amiloides son péptidos beta-amiloideos (A-beta, Abeta o Aβ) de diferentes longitudes (39 a 42 aminoácidos). Una variante de estos, que es el péptido Aβ1-42 (Abeta1-42, Aβ42), se considera que es la especie patógena principal en el cerebro de AD y puede actuar como una semilla para la formación de la placa amiloide. Otra variante es el péptido Aβ1-40 (Abeta1-40, Aβ40).

La identificación de mutaciones en los genes de Proteína beta-Amiloide Precursora (beta-APP, β-APP o APP), presenilina-1 (PS-1) y presenilina-2 (PS-2) que aumentan la producción de Aβ y que llevan a las formas familiares de inicio temprano de AD han dado fuerte soporte a la "hipótesis de cascada amiloide" del AD (Hardy, 2006 Curr Alzheimer Res 3(1): 71-73; Tanzi and Bertram, 2005 Cell 120, 545) y métodos terapéuticos que se dirigen a la producción de Aβ. Existen datos emergentes sobre la función de los péptidos Aβ en otras enfermedades, que incluyen, pero no se limitan a síndrome de Down (DS), deterioro cognitivo leve (MCI), angiopatía amiloide cerebral (CAA), miositis por cuerpos de inclusión (IBM) y degeneración macular relacionada con la edad. Por lo tanto, los agentes que reducen el Aβ podrían ser beneficiosos para el tratamiento de diversas patologías en las que están implicados los péptidos Aβ.

Los péptidos Aβ se generan siguiendo el procesamiento proteolítico del APP. La generación de péptidos Aβ se regula por al menos dos actividades proteolíticas mencionadas como enzima 1 de división de APP de β-sitio (BACE-1) y γ-secretasa. La APP se divide inicialmente por BACE-1 en el terminal N (enlace Met-Asp) del dominio Aβ que lleva a la secreción de APPβ soluble (sAPPβ) y la retención de un fragmento de terminal carboxi unido a la membrana 12 kDa (CTFβ). Este último se divide posteriormente por γ-secretasa para generar péptidos Aβ de longitud variable y un dominio intracelular de APP (AICD).

Ahora está claro que la actividad de γ-secretasa no se puede atribuir a una sola proteína, sino que de hecho, se asocia a un ensamble de proteínas diferentes. La actividad de γ-secretasa reside dentro de un complejo de múltiples proteínas que contienen por lo menos cuatro componentes: un heterodímero de presenilina (PS), nicastrina, potenciador 2 defectuoso de faringe anterior 1 (Aph-1) y mejorador 2 de presenilina (Pen-2). El heterodímero PS consiste de los fragmentos terminales amino y carboxi generados por endoproteólisis de PS y los dos aspartatos en el sitio catalítico están en la interfaz de este heterodímero. Recientemente se ha sugerido que la nicastrina sirve como un receptor del sustrato de γ-secretase. Las funciones de los otros componentes de γ-secretasa son desconocidas, pero todas se requieren para la actividad (De Strooper, 2003 Neuron 38: 9-12; Steiner, 2004. Curr. Alzheimer Research 1(3): 175-181). Además de dividir APP, la γ-secretasa está implicada en la proteólisis intramembrana de un número de otras proteínas que incluyen Notch (Haapasalo & Kovacs, 2011 J. Alz. Dis. 25: 3-28).

Debido a su papel fundamental en la generación de péptidos Aβ, la γ-secretasa es un objetivo prioritario para el tratamiento de AD. Se han propuesto diversas estrategias para dirigir la γ-secretasa que varían desde dirigir el sitio catalítico directamente (inhibidores de γ-secretasa), desarrollar inhibidores específicos a sustrato (inhibidores de γ-secretasa selectivos) y desarrollar moduladores de actividad γ-secretasa (GSMs) (Beher, 2008 Curr Top Med Chem. 8: 34-37, Marjaux et al, 2004. Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies, Volumen 1, 1-6). De acuerdo con lo anterior, se describirá una variedad de compuestos que tienen secretasas como objetivos (Lerner, 2004. Secretases as therapeutics targets in AD: patents 2000-2004. Expert Opin. Ther. Patents 14, 1403-1420). Sin embargo, debido a

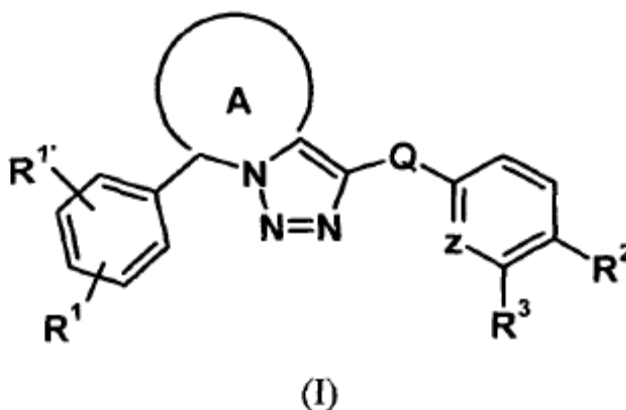
que el papel fundamental de la γ -secretasa cumple en la proteólisis de intramembrana de otras proteínas, el desarrollo de inhibidores de γ -secretasa se ve obstaculizado por la toxicidad con base en el mecanismo asociado con la inhibición de la señalización de Notch (Wong et al, 2004 J. Biol. Chem. 279: 12876-12882; Schor, 2011 Ann Neurol. 69: 237-239).

- 5 Es preferible que el desarrollo de los GSM no tenga ningún efecto sobre el procesamiento de Notch y por lo tanto, deba ser más seguro y mejor tolerado que los inhibidores de la gamma secretasa. De hecho, este hallazgo fue apoyado por estudios bioquímicos en los que se mostró un efecto de ciertos Fármacos Antiinflamatorios no Esteroides (NSAID) sobre la γ -secretasa (US 2002/0128319; Eriksen (2003) J. Clin. Invest. 1 12, 440). Específicamente, se mostró que estos fármacos desplazan la división de γ -secretasa de APP lejos del sitio de A β 42
10 amiloidogénica hacia la división en los sitios de A β 37 y A β 38, de tal manera que la disminución en A β 42 fue acompañada por un aumento de los péptidos A β menos amiloidogénicas más cortos. No se observó efecto sobre el procesamiento de Notch. Las posibles limitaciones para el uso de NSAID para prevenir o tratar AD incluyen su inhibición de las enzimas ciclooxigenasas (COX), que puede llevar a efectos secundarios no deseados, y su baja penetración en el SNC (Peretto et al, 2005, J. Med. Chem. 48, 5705-5720). Posteriormente se identificaron los derivados de NSAID tales como R-flurbiprofeno (Flurizan™) que están desprovistos de actividad inhibidora de COX
15 pero que retienen la actividad reductora de A β 42 y avanzaron a ensayos clínicos (Wilcock et al, 2008 Lancet Neurol. 7: 483-493). Sin embargo, el R-flurbiprofeno (Flurizan™) no mostró eficacia en un ensayo clínico de Fase 3 (Green et al, 2009 JAMA 302: 2557-2564), debido a su débil potencia y pobre penetración en el cerebro. Otras bibliografía de patentes sobre los GSM incluyen el documento WO-2009/032277 que se relaciona con compuestos heterocíclicos útiles como moduladores de γ -secretasa y los documentos WO 2010/083141, WO-2011/086098 que se relacionan con compuestos bicíclicos para la reducción de la producción de beta-amiloide.

- 25 Existe una fuerte necesidad de nuevos compuestos que modulan la actividad de γ -secretasa abriendo de esta manera nuevas vías para el tratamiento de AD. Es un objeto de la presente invención superar o mejorar por lo menos una de las desventajas de la técnica anterior, o proporcionar una alternativa útil. De acuerdo con lo anterior, un objeto de la presente invención es proporcionar dichos nuevos compuestos.

Descripción detallada.

La presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (I)



En la que

- 30 A denota un anillo carbocíclico saturado de 5 a 7 miembros en el que 1 grupo -CH₂- se puede reemplazar por un átomo de oxígeno.

R¹ R^{1'} independientemente uno del otro se seleccionan de halógeno, CF₃, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno a 3 Hal, alcoxi C₁-C₆, CN, alquil sulfonilo C₁-C₆ y amina.

Q se selecciona de -NR⁴-, -(CH₂)NR⁴CO-, -NR⁴CO- o -CONR⁴-, y-CONR⁴-

- 35 Z es CH o N,

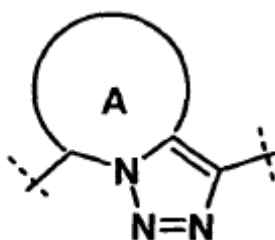
R² es un anillo heterocíclico insaturado o aromático de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de O, N o S y que se puede sustituir con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆,

R^3 se selecciona de H, alcoxi C_1-C_6 , CN, y halógeno,

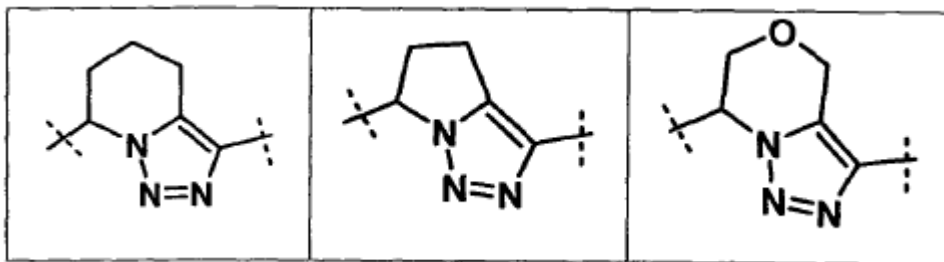
R^4 denota H o alquilo C_1-C_6 ,

y solvatos, tautómeros, sales, hidratos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, que incluyen mezclas de los mismos en todas las relaciones.

5 En la Fórmula (I), el grupo



preferiblemente denota uno de los siguientes grupos:

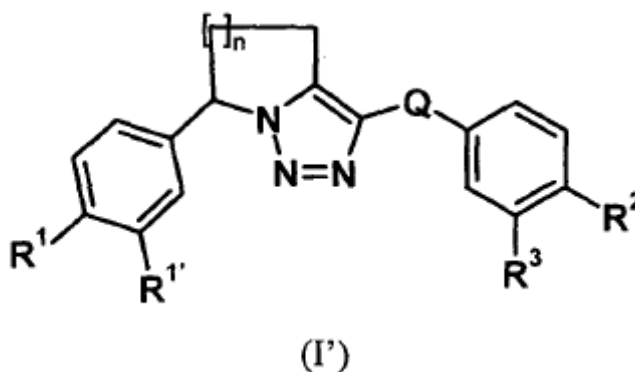


Los grupos R^1 y $R^{1'}$ preferiblemente se seleccionan de Hal y CF_3 .

10 En la Fórmula (I), R^2 preferiblemente denota uno de los siguientes grupos: metilpiridina, metilimidazol y metilpirazol.

Q preferiblemente denota un grupo seleccionado de $-NH-$, $-(CH_2)NHCO-$, $-NHCO-$ o $-CONH-$, y $-CONH-$,

En particular, la presente invención también abarca los compuestos de la Fórmula (I')

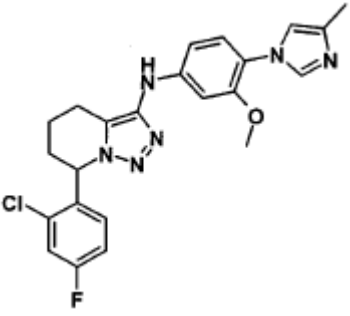
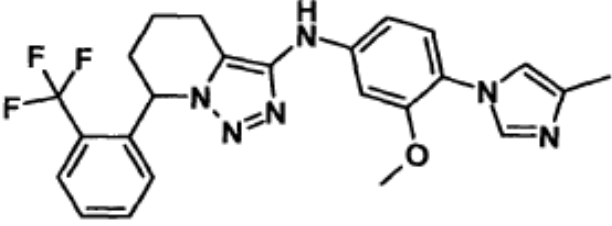
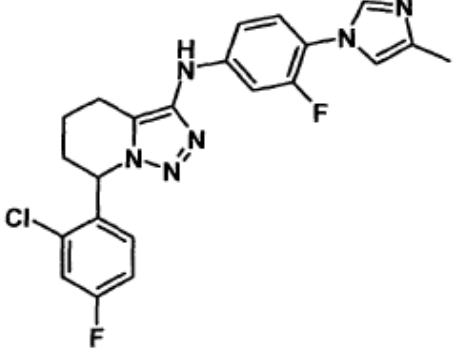
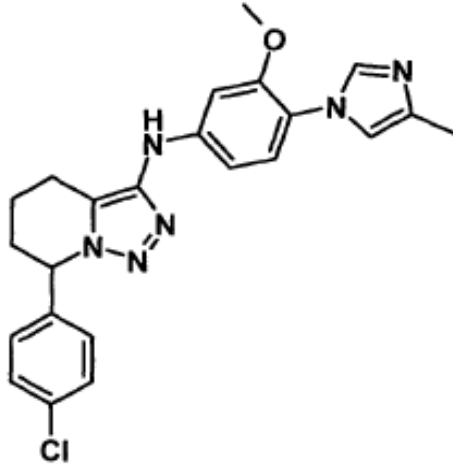


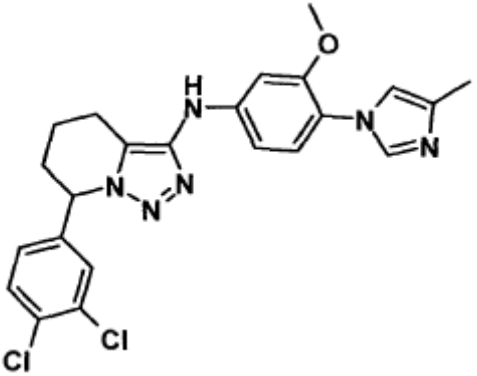
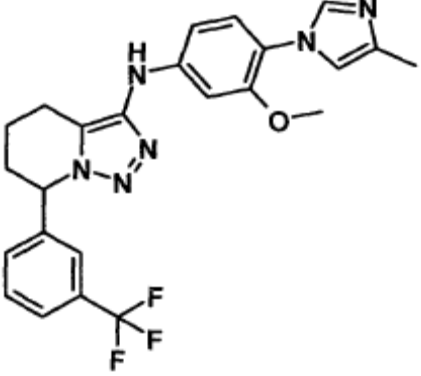
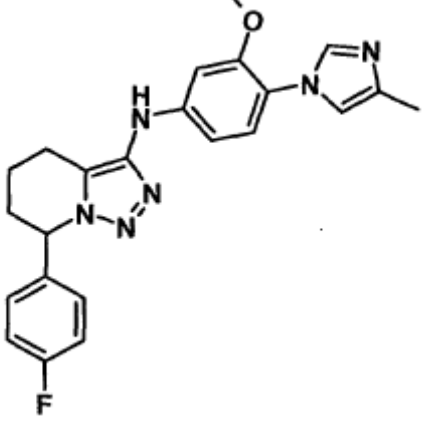
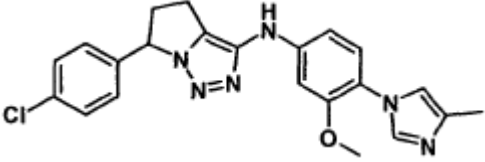
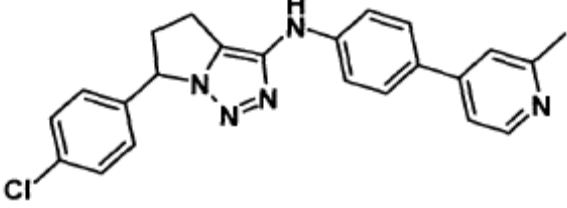
En la que R^1 , $R^{1'}$, R^2 , R^3 y Q son como se definieron anteriormente y en la que n es 1 o 2.

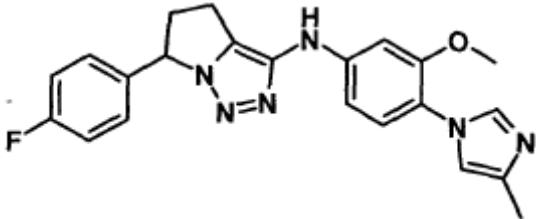
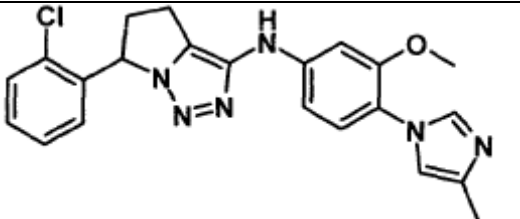
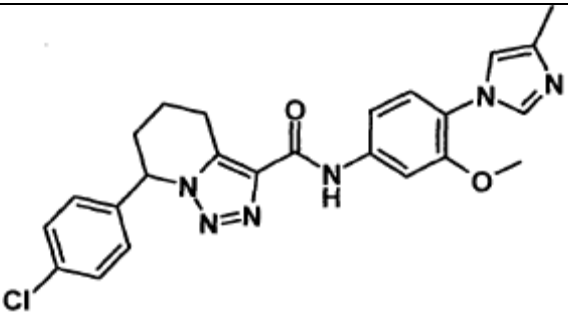
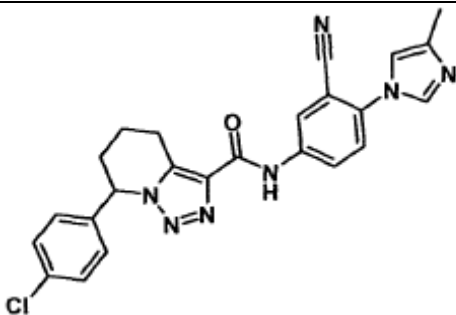
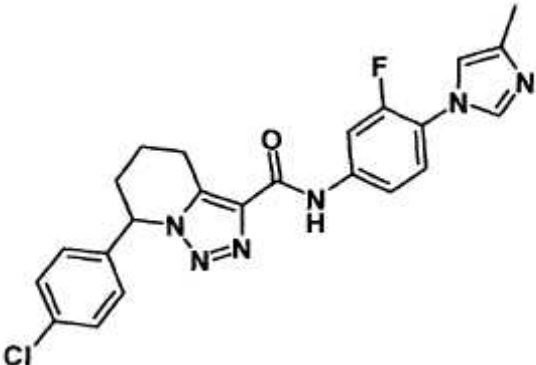
15 Más preferiblemente, en las Fórmulas (I) y (I'), R^1 denota Hal o CF_3 , y $R^{1'}$ es H o Hal.

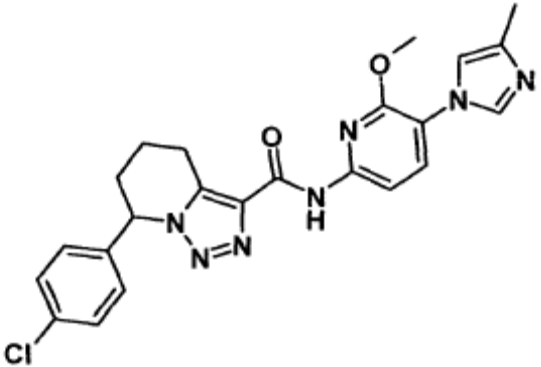
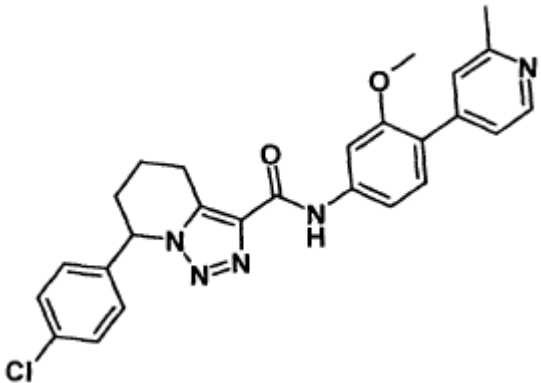
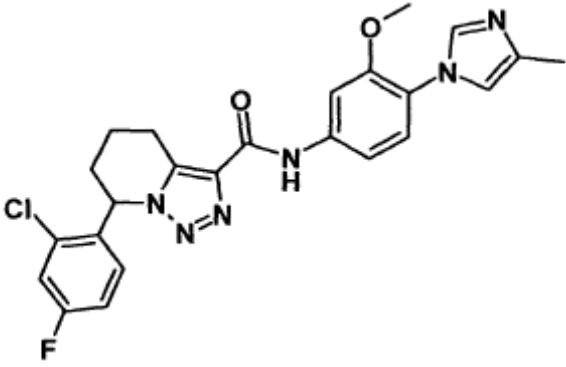
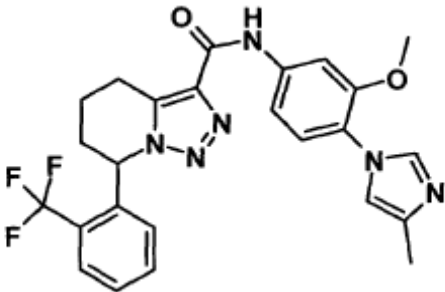
En las Fórmulas (I) y (I'), Q aún más preferiblemente denota NH , $-CONH-$, $CON(CH_3)-$ o $-NHCO-$

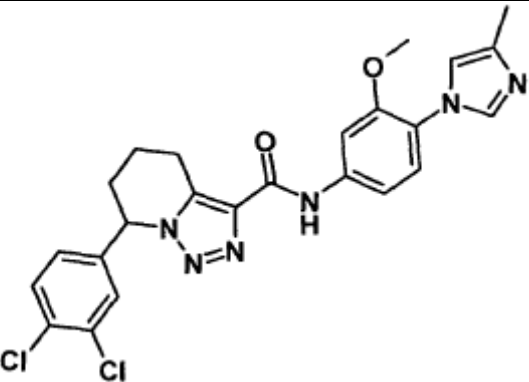
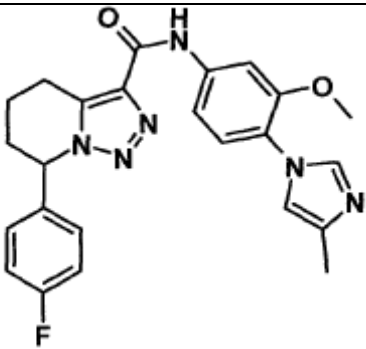
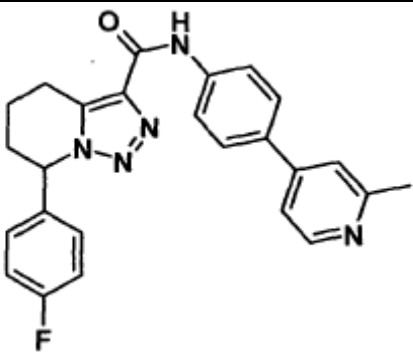
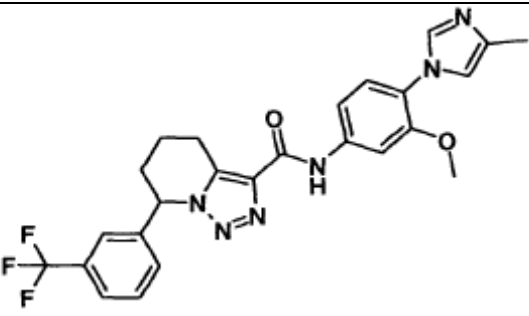
Se seleccionan los compuestos preferidos del siguiente grupo:

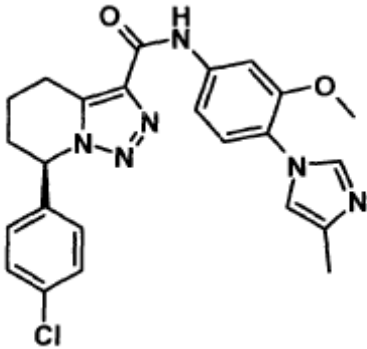
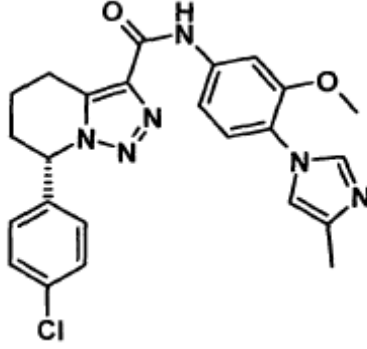
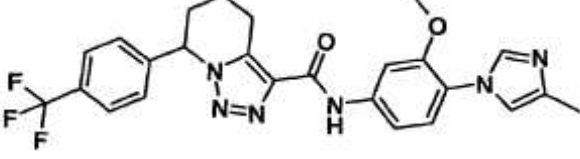
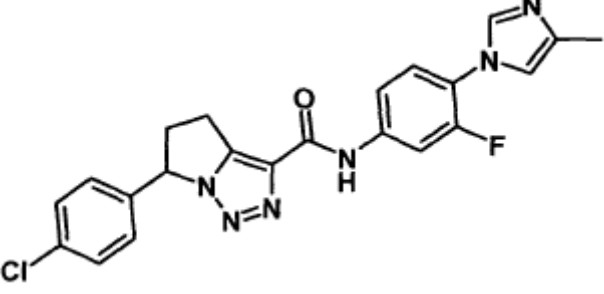
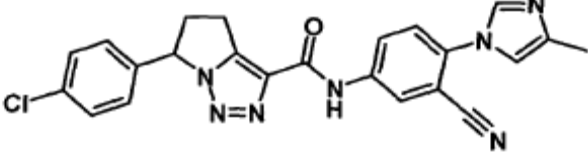
Ejemplo No	Estructura
1	
2	
3	
4	

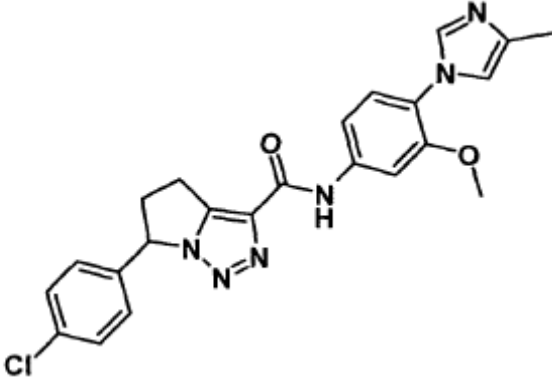
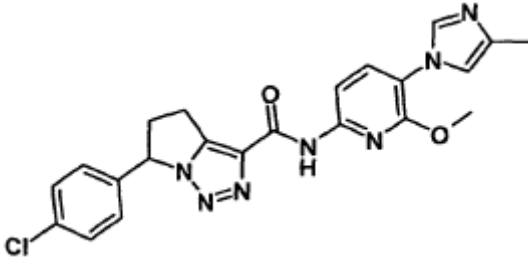
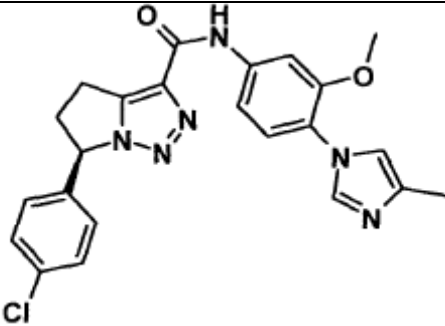
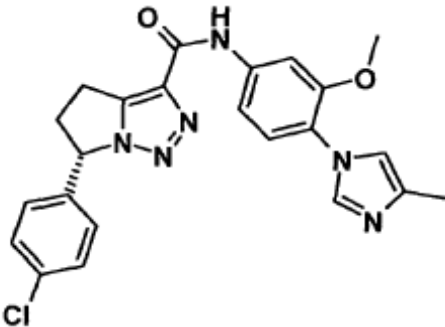
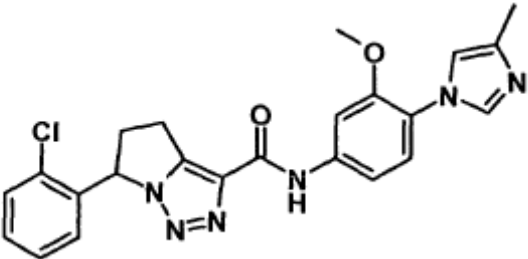
Ejemplo No	Estructura
5	
6	
7	
8	
9	

Ejemplo No	Estructura
10	
11	
12	
13	
14	

Ejemplo No	Estructura
15	 <chem>Cc1ccn(c1)-c2ccc(OC)c(NC(=O)c3c4c(cnn3)C5=CC=C(Cl)C=C5)cc2</chem>
16	 <chem>Cc1ccn(c1)-c2ccc(OC)c(NC(=O)c3c4c(cnn3)C5=CC=C(Cl)C=C5)cc2</chem>
17	 <chem>Cc1ccn(c1)-c2ccc(OC)c(NC(=O)c3c4c(cnn3)C5=CC(=C(C=C5)F)C(Cl)=C5)cc2</chem>
18	 <chem>Cc1ccn(c1)-c2ccc(OC)c(NC(=O)c3c4c(cnn3)C5=CC(=CC=C5C(F)(F)F)C6=CC=CC=C65)cc2</chem>

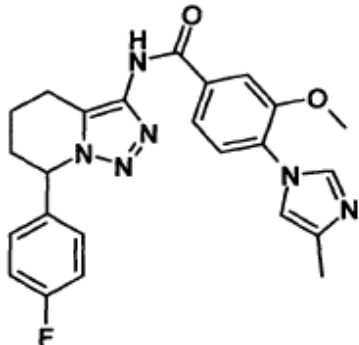
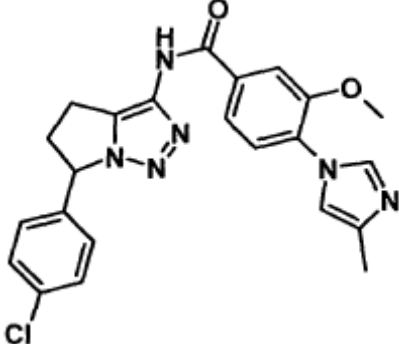
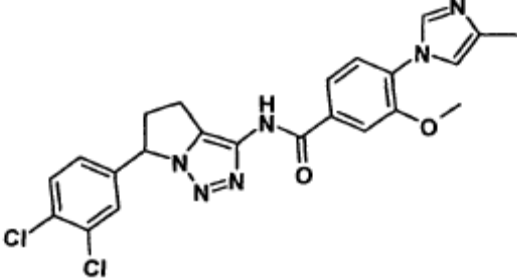
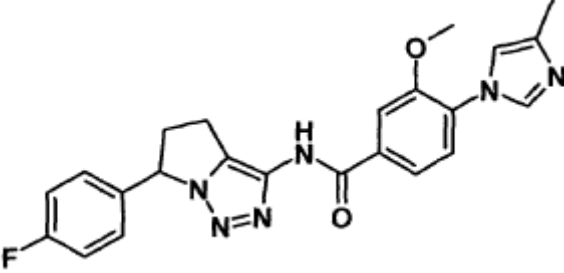
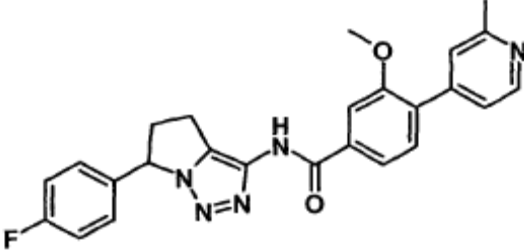
Ejemplo No	Estructura
19	
20	
21	
22	

Ejemplo No	Estructura
23	
24	
25	
26	
27	

Ejemplo No	Estructura
28	
29	
30	
31	
32	

Ejemplo No	Estructura
33	
34	
35	
36	
37	
38	

Ejemplo No	Estructura
39	
40	
41	
42	

Ejemplo No	Estructura
43	
44	
45	
46	
47	

Ejemplo No	Estructura
48	

Las siguientes abreviaturas se refieren respectivamente a las definiciones adelante:

- 5 ac. (acuoso), h (hora), g (gramo), L (litro), mg (miligramo), MHz (Megahertz), μ M (micromolar), min (minuto), mmol (milimol), mM (milimolar), eq (equivalentes), mL (mililitro), μ L (microlitro), ACN (acetonitrilo), BOC (tert-butoxicarbonilo), CDCl_3 (cloroformo deuterado), CD_3OD (metanol deuterado), CH_3CN (acetonitrilo), DCM (diclorometano), dba (dibencilidenacetona), DIPEA (diisopropiletilamina), DMF (dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), DMSO-d_6 (dimetilsulfóxido deuterado), DPPA (difenilfosforil azida), ESI (Ionización por electropulverización), EtOAc (acetato de etilo), Et_2O (éter de dietilo), EtOH (etanol), HATU (hexafluorofosfato de dimetilamino-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metilen]-dimetil-amonio), HPLC (Cromatografía Líquida de Alto
- 10 Desempeño), i-PrOH (2-propanol), K_2CO_3 (carbonato de potasio), LC (Cromatografía Líquida), MeOH (metanol), MgSO_4 (sulfato de magnesio), MS (espectrometría de masas), MTBE (éter de metil tert-butilo), MW (microondas), NaHCO_3 (bicarbonato de sodio), NaBH_4 (borohidruro de sodio), NMM (N-metil morfolina), RMN (Resonancia Magnética Nuclear), Py (piridina), Rt (tiempo de retención), TEA (triethylamina), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), TLC (cromatografía de Capa Fina), UV (Ultravioleta).
- 15 En general, se pueden preparar los compuestos de triazol fusionados de acuerdo con la Fórmula (I) y las fórmulas relacionadas de esta invención a partir de materiales de partida fácilmente disponibles. Si dichos materiales de partida no están disponibles comercialmente, se pueden preparar mediante técnicas sintéticas estándar. En general, las rutas de síntesis para cualquier compuesto individual de Fórmula (I) y fórmulas relacionadas dependerán de los sustituyentes específicos de cada molécula, dichos factores son apreciados por aquellos expertos comunes en la
- 20 técnica. Se pueden emplear los siguientes métodos y procedimientos generales que se describen adelante en los ejemplos para preparar compuestos de la Fórmula (I) y fórmulas relacionadas. Las condiciones de reacción representadas en los siguientes esquemas, tales como temperaturas, solventes o correactivos, se dan sólo como ejemplos y no son restrictivos. Se apreciará que cuando se dan condiciones experimentales típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempo, moles de reactivos, solventes, etc.), también se pueden utilizar otras
- 25 condiciones experimentales a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o solventes utilizados en particular, pero se pueden determinar dichas condiciones por el experto en la técnica, utilizando procedimientos de optimización rutinarios. Para todos los métodos de protección y desprotección, véase Philip J. Kocienski, en "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994 and, Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley Interscience,
- 30 3rd Edition 1999.

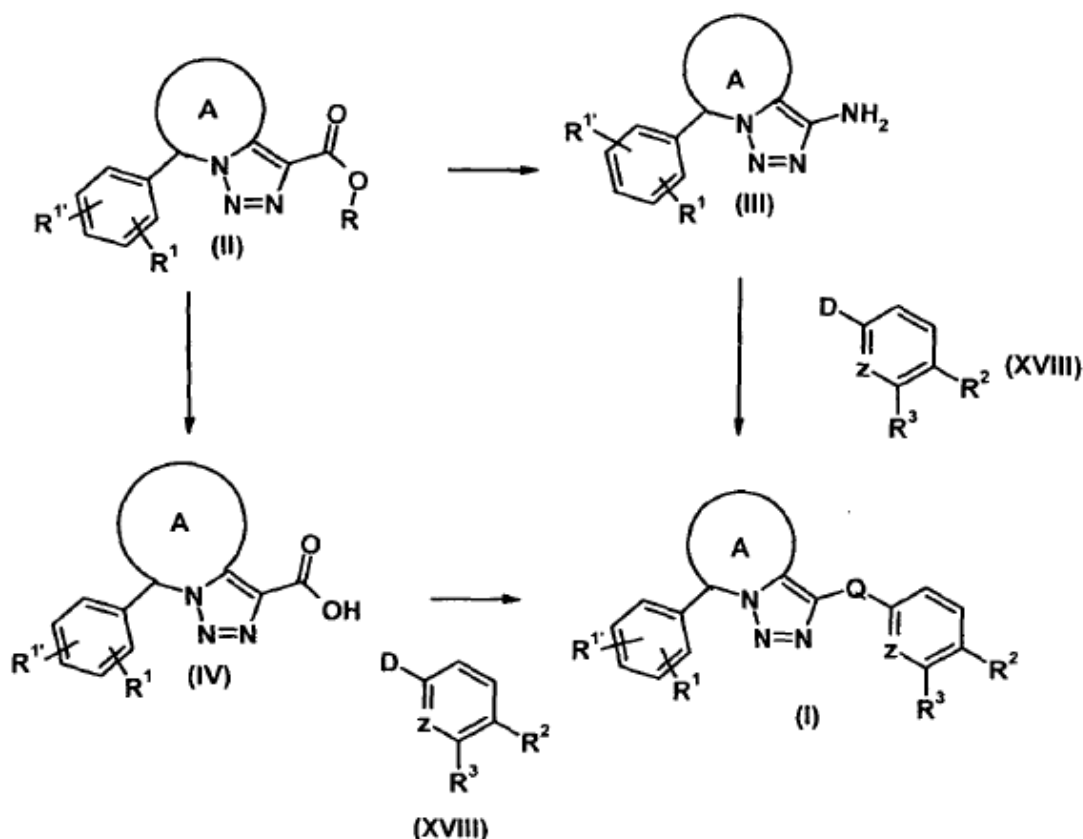
Dependiendo de la naturaleza de R^1 , $\text{R}^{1'}$, R^2 , R^3 , A, Q y Z, diferentes estrategias sintéticas se puede seleccionar para síntesis de los compuestos de Fórmula (I). En el proceso ilustrado en los siguientes esquemas, R^1 , $\text{R}^{1'}$, R^2 , R^3 , A, Q y Z son como se definió anteriormente en la descripción a menos que se indique lo contrario.

- 35 Cuando los compuestos de Fórmula (I) se obtienen como mezcla de enantiómeros, que se pueden separar por métodos convencionales tales como columna de HPLC quiral, tales como, pero no limitados a los métodos descritos adelante en los ejemplos.

- 40 Los compuestos de la Fórmula (I), en la que R^1 , $\text{R}^{1'}$, R^2 , R^3 , A, Q y Z se definieron como anteriormente, se pueden preparar a partir del éster de Fórmula (II), en el que R^1 y A se definen como anteriormente y R es un grupo alquilo pequeño, tal como, pero no limitado a Me, Et, tBu (Esquema 1). La manipulación del éster de triazol (II) a la amina correspondiente (III), en la que R^1 y A se definen como anteriormente, se puede lograr mediante la conversión del éster a la carboxamida correspondiente y luego el tratamiento de esta amida con bromo en hidróxido de sodio acuoso a temperaturas entre 25°C y 80°C . Alternativamente, el tratamiento del ácido carboxílico (IV) que resulta de

éster (II) con DPPA en reflujo tert-butanol proporcionará el éster de carbamato que se puede desproteger con un ácido adecuado tal como HCl o TFA en un solvente tal como dioxano o DCM. El éster (II) y la amina (III) se pueden utilizar para preparar los compuestos finales ligados de amida y amino de la Fórmula (I) reportados aquí. Normalmente, el éster (II) se puede convertir en el ácido carboxílico (IV) que se puede hacer reaccionar con un rango de aminas (XVIII), en la que R^2 , R^3 y Z se definen como anteriormente y D es un grupo amino, utilizando un agente de acoplamiento de uronio típico, tal como HATU, en un solvente tal como DMF o DCM a 25°C. Alternativamente, se puede hacer reaccionar la amina (III) con un haluro apropiado aromático (XVIII), en la que R^2 , R^3 y Z se definen como anteriormente y D es un éster de haluro o sulfonato, con catálisis de Pd en un solvente tal como dioxano a temperaturas entre 50°C y 100°C. La amina (III) también se puede derivar con un rango de ácidos carboxílicos (XVIII), en la que R^2 , R^3 y Z se definen como anteriormente y D es ácido carboxílico, utilizando las condiciones de acoplamiento de uronio típicas descritas aquí.

Esquema 1



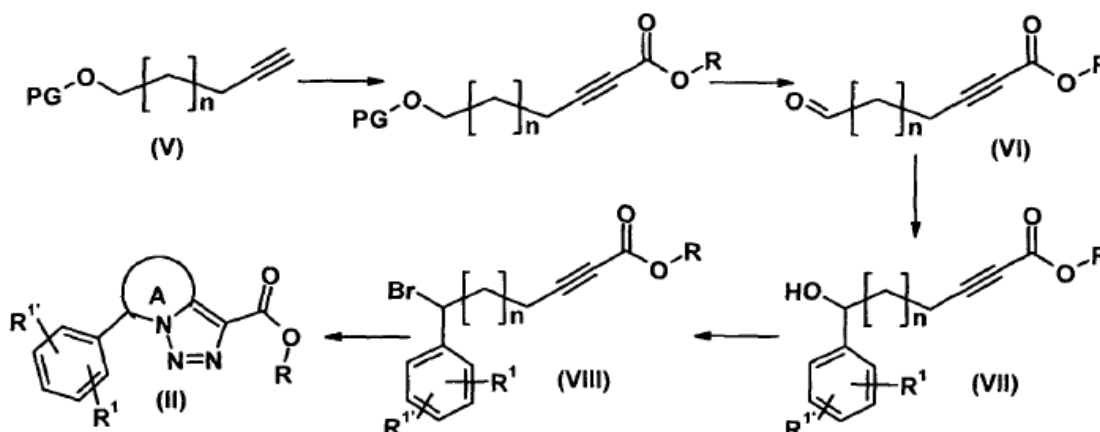
El método para preparar derivados de amina de la Fórmula (III) seleccionada adelante: 7-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahydro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3-amina 7-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahydro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3-amina 7-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahydro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3-amina 7-[3-(trifluorometil)fenil]-4,5,6,7-tetrahydro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3-amina 7-[2-(trifluorometil)fenil]-4,5,6,7-tetrahydro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3-amina 7-(2-cloro-4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahydro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3-amina 6-(4-clorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-c][1,2,3]triazol-3-amina 6-(2-clorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-c][1,2,3]triazol-3-amina 6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-c][1,2,3]triazol-3-amina 6-(4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-c][1,2,3]triazol-3-amina se describe más particularmente en los ejemplos.

El método para preparar derivados de ácido carboxílico de la Fórmula (IV) seleccionados adelante: ácido 7-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahydro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico ácido 7-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahydro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico ácido 7-(2-cloro-4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahydro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico ácido 7-[2-(trifluorometil)fenil]-4,5,6,7-tetrahydro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico ácido 7-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahydro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico ácido 7-[3-(trifluorometil)fenil]-4,5,6,7-tetrahydro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico ácido 7-[4-(trifluorometil)fenil]-4,5,6,7-tetrahydro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico ácido 7-(4-clorofenil)-6,7-dihidro-4H-[1,2,3]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina-3-carboxílico ácido 6-(4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-c][1,2,3]triazol-3-carboxílico ácido 6-(4-clorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-c][1,2,3]triazol-3-carboxílico ácido 6-(2-clorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-c][1,2,3]triazol-3-carboxílico ácido 6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-c][1,2,3]triazol-3-carboxílico se describe más particularmente en los ejemplos.

Los intermedios (XVIII), en la que R^2 , R^3 y Z se definen como anteriormente y D puede ser COOR , COOH , NH_2 o un halógeno, ya sea comercialmente disponibles o se pueden preparar de acuerdo con la literatura reportada (por ejemplo, Pettersson, M. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012, 22, 2906-2911, Lübbers, T. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2011, 21, 6554-6558).

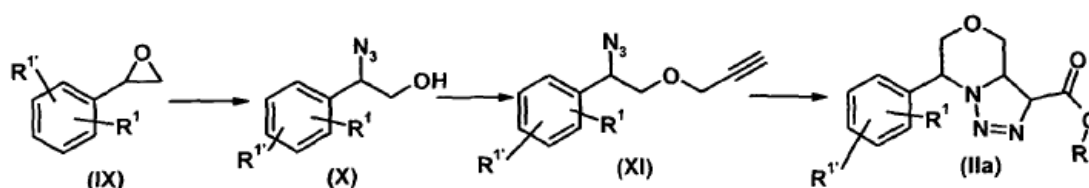
El éster de Fórmula (II), en el que R^1 y A se definieron como anteriormente y R es un grupo alquilo pequeño, tal como, pero no limitado a Me, Et, tBu, se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 2. Los materiales de partida pueden ser un alcohol (V) de alquino adecuadamente sustituido que está protegido con un grupo PG de protección de éter apropiado, tal como tert-butildimetilsililo, tetrahidropiraniilo o alquilo y en la que $n = 1-3$. La acilación del alquino se puede lograr con una base, tal como butilitio o diisopropilamida de litio, en un solvente tal como THF o éter de dietilo a temperaturas entre -78°C y 0°C . Un agente de acilación adecuados pueden incluir, entre otros, cloroformato de etilo o di(tertbutiloxycarbonilo), describiendo de este modo el sustituyente R . La eliminación del grupo protector PG acuerdo con condiciones estándar y luego la oxidación del alcohol resultante con, por ejemplo, peryodinano de Dess-Martin peryodinano, o clorocromato de piridinio en DCM entre 0°C y 25°C produce el aislamiento del aldehído (VI). La reacción del aldehído con un fenilitio sustituido adecuadamente, o reactivo de Grignard de fenilo, se puede lograr en THF o éter de dietilo a temperaturas de -78°C a 0°C . La sustitución del grupo fenilo incluye, pero no se limita a, halógeno, alcoxi, fluoroalquilo, fluoroalcoxi. La bromación del alcohol resultante (VII) se puede alcanzar con reactivos tales como tribromuro de fósforo en éter de dietilo o DCM, o tetrabromuro de carbono/trifenilfosfina en solventes similares y a temperaturas entre 0°C y 25°C . La ciclación a triazol (IIa) se puede lograr mediante el tratamiento de (VII) con azida de sodio en un solvente tal como DMF o DMSO a temperaturas entre 40°C y 100°C .

Esquema 2



Opcionalmente, el anillo A se puede sustituir en posiciones alternativas con sustituyentes o heteroátomos que se reflejarían en el alcohol alquino protegido (V). Como la ilustración, el éster de fórmula (IIa), en la que A denota un anillo carbocíclico saturado de 6 miembros con un grupo $-\text{CH}_2-$ sustituido por un átomo de oxígeno, se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 3. El epóxido (IX) se puede abrir con un grupo azida como nucleófilo, tal como pero no limitado a azida de sodio. El alcohol resultante (X) se puede alquilar con un grupo propargilo, que proporciona el intermedio (XI). Este intermediario primero se acila bajo condiciones similares como se describió anteriormente, utilizando un agente de acilación adecuado tal como, pero no limitado a cloroformato de etilo o di(tertbutiloxycarbonilo), describiendo de este modo el sustituyente R . Luego se observa ciclación en éster de triazol (IIa) a temperatura ambiente.

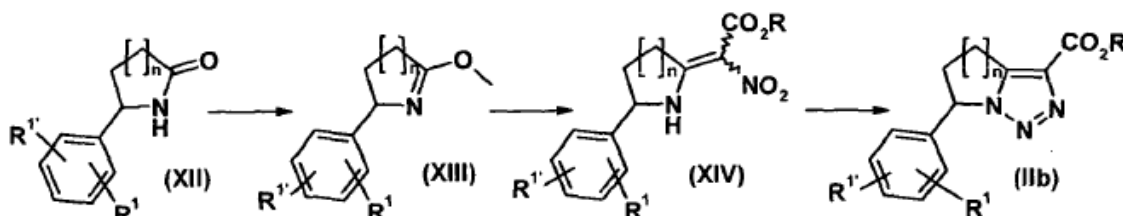
Esquema 3



Una variación adicional a la síntesis de éster de fórmula (II) se puede lograr como se describe en el Esquema 4. Una lactama adecuadamente sustituida (XII), preparado por aquellos métodos descritos en la técnica anterior, u obtenida comercialmente, se puede convertir en (XIII) con tetrafluoroborato de trimetiloxonio en un solvente tal como DCM o éter de dietilo entre 0°C y 25°C . R^1 se describe como anteriormente y el valor de n puede ser 1 a 3. La sustitución

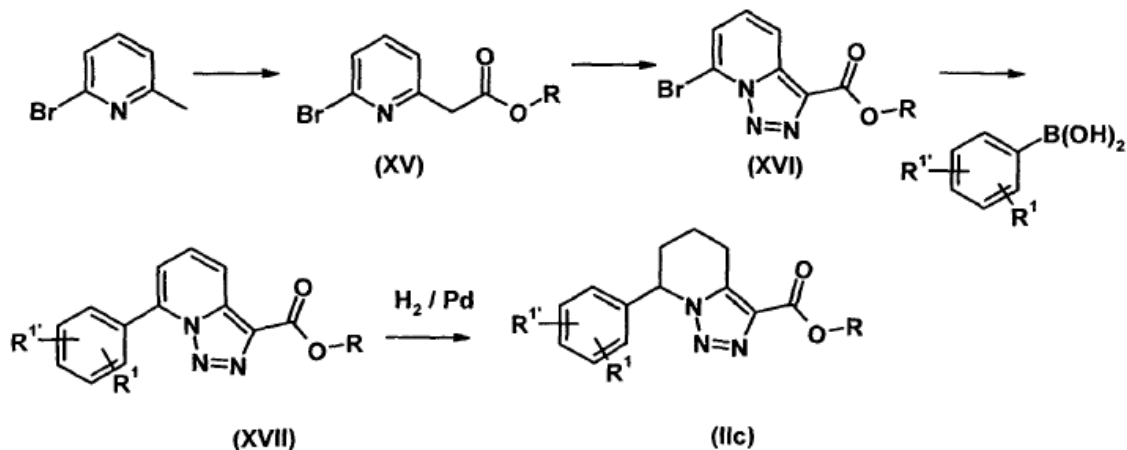
del grupo metoxi se puede lograr con un acetato de nitroalquilo adecuado, que define de este modo la naturaleza del grupo R. La posterior conversión de (XIV) en el triazol (IIb) se puede realizar en dos etapas - en primer lugar la reducción del grupo nitro con un metal adecuado en un solvente ácido de zinc en ácido acético o ácido clorhídrico, seguido por tratamiento con tert-butilnitrito en un solvente ácido, por ejemplo TFA. El éster de triazol (IIb) luego se puede manipular de la misma manera como se describe aquí.

Esquema 3



Alternativamente, el éster de Fórmula (IIc), en la que A es un anillo de seis miembros y R¹ se define como anteriormente, se puede preparar como se describe en el Esquema 4. Se puede transformar 2-bromo-6-metil piridina en éster (XV), utilizando una base apropiada, tal como diisopropilamida de litio, en un solvente tal como THF o éter de dietilo a temperaturas entre -78°C y 0°C, seguido por la adición de un agente de acilación adecuado. Se puede seleccionar de, entre otros, cloroformato de etilo o di(tertbutiloxycarbonilo), describiendo de este modo el sustituyente R. La posterior conversión de (XV) en el triazol (XVI) se puede lograr con azida de p-acetamidobencenosulfonilo en presencia de una base tal como pero no limitado a DBU (Chuprakov, S.; Hwang, F. W.; Gevorgyan, V. Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 4757-59). La imidazopiridina resultante (XVI) luego se acopla con un arilo, en el que R¹ es como se definió anteriormente. El éster de fórmula (IIc) se obtiene después de reducción del intermedio (XVII) (Abarca, B. et al. Tetrahedron 1999, 55, 12881).

Esquema 4



El método para preparar ésteres de derivados de la Fórmula (II) seleccionados adelante:

7-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de tert-butilo

7-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de tert-butilo

7-(2-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de tert-butilo

7-[2-(trifluorometil)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de tert-butilo

7-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de tert-butilo

7-[3-(trifluorometil)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de tert-butilo

7-[4-(trifluorometil)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de tert-butilo

7-(4-clorofenil)-6,7-dihidro-4H-[1,2,3]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina-3-carboxilato de tert-butilo

6-(4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-c][1,2,3]triazol-3-carboxilato de etilo

6-(4-clorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-c][1,2,3]triazol-3-carboxilato de etilo

6-(2-clorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-c][1,2,3]triazol-3-carboxilato de etilo

- 5 6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-c][1,2,3]triazol-3-carboxilato de etilo se describe más particularmente en los ejemplos.

Los derivados éster de Fórmula (II) se obtienen como mezcla de enantiómeros y se pueden separar por columna de HPLC quiral, tal como, pero no limitada a los métodos descritos adelante en los ejemplos.

- 10 Los compuestos de esta invención se pueden aislar en asociación con moléculas de solvente mediante cristalización a partir de evaporación de un solvente apropiado. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I), y las fórmulas relacionadas que contienen un centro básico se pueden preparar de una manera convencional. Por ejemplo, una solución de la base libre se puede tratar con un ácido adecuado, ya sea puro o en una solución adecuada, y la sal resultante aislada ya sea mediante filtración o mediante evaporación bajo vacío del solvente de reacción. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden obtener de una manera análoga al tratar una solución del compuesto de Fórmula (I), y las fórmulas relacionadas, que contienen un centro ácido, con una base adecuada. Ambos tipos de sales se pueden formar o interconvertir utilizando técnicas de resina de intercambio iónico.

- 20 Si el grupo de métodos sintéticos generales anterior no es aplicable para obtener compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) y/o intermedios necesarios para síntesis de compuestos de Fórmula (I), se deben utilizar métodos adecuados de preparación conocidos por un experto en la técnica. En general, las rutas de síntesis para cualquier compuesto individual de Fórmula (I) dependerán de los sustituyentes específicos de cada molécula y de la disponibilidad de intermedios necesarios; de nuevo dichos factores son apreciados por aquellos expertos comunes en la técnica. Para todos los métodos de protección y desprotección, véase Philip J. Kocienski, en "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994 and, Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley Interscience, 3rd Edition 1999.

Métodos generales

Se obtuvieron todas las RMN a 400 MHz en un instrumento Bruker.

Se obtuvieron los datos MS ya sea con un Waters LC/MS ZMD (ESI) o un Micromass ZQ, de cuadrupolo LC-MS (ESCI) único.

- 30 Se generaron los nombres de IUPAC utilizando el software Cambridgesoft Chemistry Cartridge.

Todas las reacciones que implican reactivos sensibles a aire o humedad se realizaron bajo una atmósfera de nitrógeno utilizando solventes secos y cristalería.

Los métodos de HPLC (tiempos de retención se refieren a compuestos purificados por los métodos siguientes).

- 35 **Método A:** Columna: - Waters Xterra MS 5 µm C18, 100 x 4.6 mm, que se eluye con ACN/bicarbonato de amonio 10 mM (95% de ACN después de 4 min) y un índice de flujo de 2 mL/min.

Método B: Columna: - Phenomenex Luna 5 µm C18 (2), 100 x 4.6 mm, que se eluye con ACN/agua/0.1% de ácido fórmico (100% de ACN después de 3.5 min) y un índice de flujo de 2 mL/min.

Método C: Columna: - Phenomenex, Gemini NX, 3 µm C18, 150 x 4.6 mm, que se eluye con ACN/bicarbonato de amonio 10 mM (100% de ACN después de 9 min) y un índice de flujo de 1 mL/min.

- 40 **Método D:** Columna: - Supelco, Ascentis® Express C18 o Hichrom Halo C18, 2.7 µm C18, 150 x 4.6 mm, que se eluye con ACN/agua/0.1% de ácido fórmico (100% de ACN después de 9 min) con un índice de flujo de 1 mL/min.

Método E: Columna: - columna de modo mezclado Hichrom ACE 3 C18-AR, 2.7 µm C18, 100 x 4.6 mm, que se eluye con ACN/agua/ 0.1% de ácido fórmico (100% de ACN después de 12 min) con un índice de flujo de 1 mL/min.

Método F: Columna:- Chiralpak IC, 250 x 4.6 mm x 5 μ m, que se eluye con 50/50 EtOH (0.1% de ácido fórmico)/heptano con un índice de flujo de 1 mL/min.

Método G: Columna:- Chiralpak IB, 250 x 4.6 mm x 5 μ m, que se eluye con 50/50 de IPA/MeOH (50/50/0.1% de ácido fórmico)/heptano con un índice de flujo de 4 mL/min.

5 **Método H:** Columna:- X-Bridge C8, 50 x 4.6 mm x 3.5 μ m; que se eluye con 0.1% de TFA en H₂O, y 0.1% de TFA en ACN con un índice de flujo de 2.0 mL/min.

Método I: Chiralpak IC (Daicel), 250 x 20 mm; que se eluye con heptano (etanol con 0.1% de dietilamina) en una relación 20/80, en índice de flujo de 10 ml/min, con detección UV a 254 nm. Los métodos analíticos (a-i) se mencionan en las tablas de datos representadas en el documento adelante.

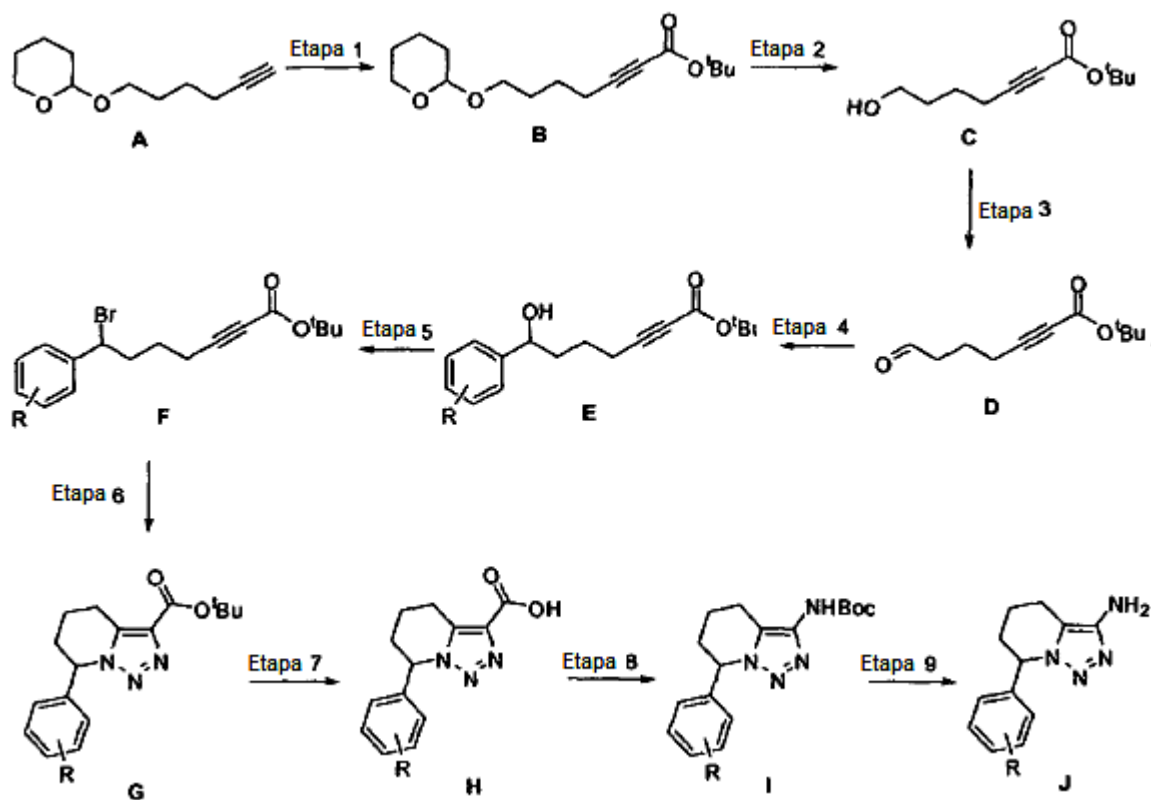
10 Se llevaron a cabo purificaciones con HPLC preparativa dirigida a masa con un sistema de HPLC preparativa Waters FractionLynx (bomba 2525, 2996/2998 detector UV/VIS, 2767 manipulador de líquidos). El manipulador de líquidos Waters 2767 actúa como muestreador automático y como colector de fracciones.

La columna utilizada para la purificación preparativa de los compuestos fue un Waters Sunfire OBD Phenomenex Luna Fenil Hexilo o Waters XBridge fenilo en 10 μ m 19 x 150 mm.

15 Se seleccionaron gradientes centrados adecuados con base en sistemas de solventes de acetonitrilo y metanol bajo condiciones ácidas o básicas. El gradiente estándar utilizado fue de 5% de ACN al 20% durante 1 minuto, conservado 1 min, ACN al 80% durante 5 minutos, conservado 4 min. Seguido por 1 min con ACN al 100% y 1.5 min de reequilibrio en las condiciones iniciales. Se utilizó un índice de flujo de 20 mL/min.

Síntesis de Intermedios - 1

20



Etapa 1: 7-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)hept-2-inoato de tert-butilo B

2-(Hex-5-iniloxi)tetrahydro-2H-piran A (16 g, 87.9 mmol, descrito en E1144368) se disolvió en THF (120 mL) y se enfrió a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó en forma de gotas n-Butil litio (1.6 M en hexano, 60 mL,

96 mmol) durante 45 minutos manteniendo una temperatura interna por debajo de -65°C. La mezcla luego se agitó durante 1.5 horas a -78°C. Una solución de dicarbonato de di-tert-butilo (21 g, 96 mmol) en THF (40 mL) se agregó lentamente a -78°C. Una vez se completa la adición, la mezcla se deja calentar a 25°C lentamente durante 2 horas. La mezcla luego se enfría a 0°C, se detuvo con solución de NH₄Cl acuosa saturada, y se extrajo con Et₂O. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron bajo vacío para dar 7-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)hept-2-inoato de tert-butilo B (23.7 g, 87 mmol, 99%) como un aceite amarillo. ¹H RMN δ (ppm) (CHCl₃-d): 4.57 (1 H, d, J = 4.25 Hz), 3.90-3.82 (1 H, m), 3.80-3.71 (1 H, m), 3.53-3.46 (1 H, m), 3.44-3.37 (1 H, m), 2.35 (2 H, t, J = 6.56 Hz), 2.06-1.28 (19 H, m).

Etapas 2: 7-hidroxiept-2-inoato de tert-butilo C

El 7-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)hept-2-inoato de tert-butilo B (23.7 g 87 mmol) se disolvió en MeOH (175 mL) y se agregó agua (17.5 mL) seguida por ácido p-tolueno sulfónico (2 g 10.5 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 22 horas. Se siguió el progreso de la reacción por TLC. Una vez que la reacción se consideró completa, la mezcla se trató con solución de NaHCO₃ (4 g de NaHCO₃ en 20 mL de agua) y se agitó durante 10 minutos antes de ser concentrado en vacío para eliminar la mayoría del MeOH. La lechada resultante se extrajo con Et₂O (x 2) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron bajo vacío para dar 17 g de un aceite crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna utilizando elución de gradiente de EtOAc al 0-50% en iso-hexano para dar 7-hidroxiept-2-inoato de tert-butilo C puro (10 g, 53.4 mmol, 62%) como un líquido incoloro. ¹H RMN δ (ppm) (CHCl₃-d): 3.67 (2 H, t, J = 5.40 Hz), 2.38-2.33 (2 H, m), 1.70-1.65 (4 H, m), 1.49 (9 H, s), 1.35 (1 H, t, J = 5.33 Hz).

Etapas 3: 7-oxohept-2-inoato de tert-butilo D

Una solución de cloruro de oxalilo (12.8 g, 100 mmol, 8.66 mL) en DCM (225 mL) se enfrió a -78°C en un matraz de fondo redondo de tres cuellos bajo una atmósfera de nitrógeno. Una solución de DMSO (9.45 g, 120 mmol, 8.6 mL) en DCM (5 mL) se agregó en forma de gotas a través de un embudo de goteo y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Una solución de 7-hidroxiept-2-inoato de tert-butilo C (10 g, 50 mmol) en DCM (20 mL) se agregó en forma de gotas, manteniendo una temperatura de -78°C, para dar una suspensión blanca que se agitó durante unos 15 minutos adicionales. Luego se agregó trietilamina lentamente y la mezcla se agitó durante 15 minutos a -78°C antes de calentar lentamente a 25°C y luego agitar durante unos 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción se vertió sobre agua y se separó la fase orgánica. La fase orgánica luego de lavado con solución de HCl 1 N acuosa, luego la solución salina, se secó (MgSO₄), y se evaporó bajo vacío para dar 7-oxohept-2-inoato de tert-butilo D (10 g, 50 mmol, cuant.) como un aceite amarillo pálido. ¹H RMN δ (ppm) (CHCl₃-d): 9.80 (1 H, s), 2.66-2.59 (2 H, m), 2.39 (2 H, t, J = 6.92 Hz), 1.90 (2 H, p, J = 7.05 Hz), 1.49 (9 H, s).

Etapas 4: Intermedio E

Se disolvió 7-oxohept-2-inoato de tert-butilo D (6 g, 30 mmol) en THF (40 mL) y la solución se enfrió a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Una solución de reactivo de Grignard de fenilo adecuadamente sustituido (36 mmol) se agregó en forma de gotas manteniendo una temperatura interna por debajo de -65°C. La mezcla luego se agitó durante 2 horas a -78°C y luego se dejó calentar lentamente a 25°C y se agitó durante 1 hora adicional. La reacción se detuvo con solución de NH₄Cl acuosa saturada, y se extrajo con EtOAc (x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó bajo vacío para dar un producto crudo que se purificó mediante cromatografía de columna utilizando elución de gradiente de EtOAc al 0-40% en iso-hexano para producir alcohol puro E. Por ejemplo, 7-(3,4-diclorofenil)-7-hidroxiept-2-inoato de tert-butilo (3.35 g, 32%) se aisló como un aceite amarillo. ¹H RMN δ (ppm) (CHCl₃-d): 7.48-7.39 (2 H, m), 7.21-7.15 (1 H, m), 4.77-4.60 (1 H, m), 2.35 (2 H, t, J = 6.98 Hz), 1.99 (1 H, d, J = 3.59 Hz), 1.86-1.79 (2 H, m), 1.75-1.50 (2 H, m), 1.49 (9 H, s).

Etapas 5: Intermedio F

Se disolvió alcohol E (9.7 mmol) en Et₂O seco (150 mL) y se agregó tetrabromuro de carbono (6.46 g, 19 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de hielo salado y luego se agregó en forma de porción trifenilfosfina sólida (5.11 g, 19 mmol). Se formó un precipitado blanco y la reacción se agitó durante 2 horas. El precipitado sólido se eliminó mediante filtración y el licor madre se evaporó hasta secado bajo vacío (utilizando calentamiento mínimo). El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna utilizando elución de gradiente de EtOAc al 0-15% en iso-hexano para producir bromuro puro F. Por ejemplo, 7-bromo-7-(3,4-diclorofenil)hept-2-inoato de tert-butilo (0.73 g, 19%) se aisló como un aceite incoloro. ¹H RMN δ (ppm) (CHCl₃-d): 7.49 (1 H, d, J = 2.19 Hz), 7.43 (1 H, d, J = 8.31 Hz), 7.26-7.21 (1 H, m), 4.86 (1 H, dd, J = 8.47, 6.50 Hz), 2.40-2.14 (4 H, m), 1.87-1.73 (1 H, m), 1.66-1.52 (1 H, m), 1.49 (9 H, s). LC/MS 407 (MH⁺).

Etapas 6: Intermedio G

Se disolvió bromuro F (1.7 mmol) en DMF (10 mL) y se agregó azida de sodio (0.116 g, 1.7 mmol). La mezcla se

calentó a 40°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío (Precaución: La mezcla no se evaporó hasta secado completo en caso de cualquier azida residual aún presente). El residuo se disolvió en agua y se extrajo con 9:1 EtOAc:iso-hexano (x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron hasta secado bajo vacío para dar un producto crudo que se purificó mediante cromatografía de columna utilizando elución de gradiente de EtOAc al 0-50% en iso-hexano para producir tetrahidro-triazolopiridina pura G. Por ejemplo, 7-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de tert-butilo se aisló como un aceite incoloro (0.555 g, 66%). ¹H RMN δ (ppm) (CHCl₃-d): 7.40 (1 H, d, J = 8.34 Hz), 7.03 (1 H, d, J = 2.22 Hz), 6.75 (1 H, dd, J = 8.35, 2.24 Hz), 5.74 (1 H, t, J = 5.34 Hz), 3.23 (1 H, dt, J = 18.37, 5.71 Hz), 3.11 (1 H, dt, J = 18.42, 7.27 Hz), 2.43-2.33 (1 H, m), 2.21-2.09 (1 H, m), 1.92-1.77 (2 H, m), 1.64 (8 H, s). LC/MS 369 (MH⁺).

10 Etapa 7: Intermedio H

Se disolvió tetrahidro-triazolopiridina G (1.7 mmol) en DCM (20 mL) y se agregó en forma de gotas ácido trifluoroacético (1.30 mL, 17 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 25°C. El solvente se eliminó bajo vacío y el residuo crudo se trituró con Et₂O para producir ácido triazolo carboxílico H como un sólido que se recolectó mediante filtración en vacío. Por ejemplo, ácido 7-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico (0.45 g, 83%) se aisló como un sólido blancuzco. ¹H RMN δ (ppm) (DMSO-d₆): 7.67-7.60 (1 H, m), 7.49 (1 H, d, J = 2.12 Hz), 7.10 (1 H, dd, J = 8.37, 2.15 Hz), 5.82 (1 H, t, J = 6.20 Hz), 3.10 (2 H, t, J = 6.34 Hz), 2.39-2.29 (1 H, m), 2.12-2.01 (1 H, m), 1.80 (2 H, d, J = 7.16 Hz). LC/MS 313 (MH⁺).

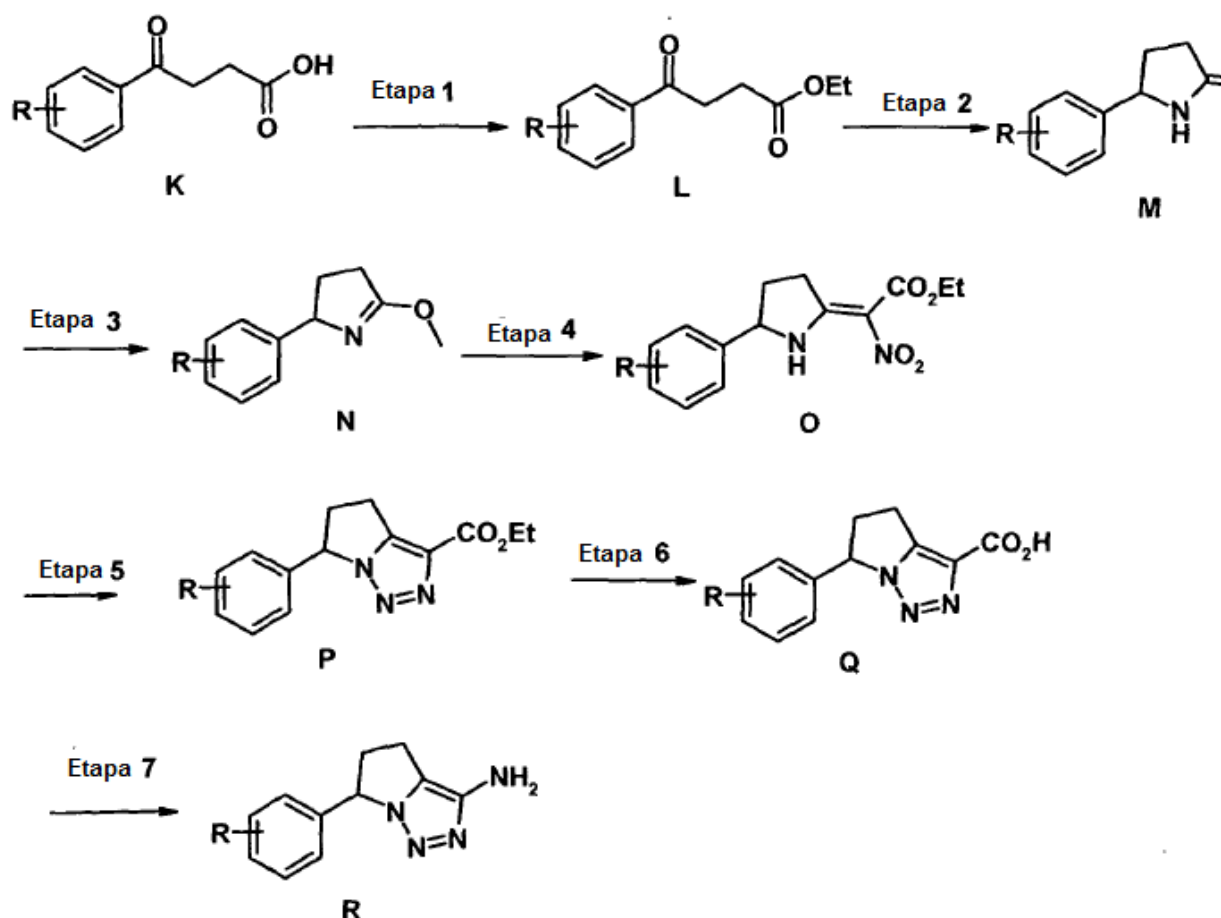
Etapa 8: Intermedio I

A una solución de ácido triazolo carboxílico H (1.44 mmol) y trietilamina (0.24 mL, 1.72 mmol) en tert-butanol seco (15 mL) se agregó azida de difenilfosforilo (0.38 mL, 1.72 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida y el residuo se cargó directamente sobre sílice y purificó mediante cromatografía de columna utilizando elución de gradiente de EtOAc al 0-50% en iso-hexano para producir carbamato de triazolo tert-butilo puro I. Por ejemplo, 7-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3-ilcarbamato de tert-butilo (0.117 g, 21%) se aisló como UNA espuma incolora. ¹H RMN δ (ppm) (CHCl₃-d): 7.44-7.37 (1 H, m), 7.12 (1 H, s), 6.82 (1 H, dd, J = 8.33, 2.21 Hz), 6.62 (1 H, s), 5.58 (1 H, t, J = 5.86 Hz), 3.04-2.87 (2 H, m), 2.43-2.33 (1 H, m), 2.14-2.03 (1 H, m), 1.92-1.78 (2 H, m), 1.51 (9 H, s). LC/MS 384 (MH⁺).

Etapa 9: Intermedio J

Se disolvió carbamato de triazolo tert-butilo I (0.26 mmol) en HCl 4 M en dioxano (4 mL) y la mezcla se agitó durante la noche a 25°C. El solvente se eliminó bajo vacío y el residuo crudo se trituró con Et₂O para producir un sólido que se recolectó mediante filtración en vacío. El sólido se disolvió en DCM y se lavó con solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se recolectó, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó hasta secado bajo vacío para producir triazolo amina J. Por ejemplo, 7-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3- amina (0.135 g, 37%) se aisló como un sólido blancuzco. ¹H RMN δ (ppm) (CHCl₃-d): 7.31-7.26 (2 H, m), 6.92-6.85 (2 H, m), 5.60 (1 H, t, J = 5.56 Hz), 3.48 (2 H, br s), 2.81-2.64 (2 H, m), 2.38-2.28 (1 H, m), 2.13-2.03 (1 H, m), 1.90-1.79 (2 H, m). LC/MS 249 (MH⁺).

Síntesis de Intermedios - 2

**Etapa 1: Intermedio L**

A un ácido fenil-4-oxobutanoico adecuadamente sustituido K (84.71 mmol) en DCM (180 mL) se agregó trietilamina (10.3 g, 0.102 mol) y se enfrió a 0°C. Se agregó en forma de gotas clorofornato de etilo (12.9 g, 0.118 mol), con agitación, durante 15 minutos, seguido por DMAP (2.1 g, 16.9 mmol), después de 18 horas a 25°C la mezcla de reacción se extrajo con agua (3 x 50 mL). La fase orgánica se lavó con solución salina, se secó (MgSO₄) y se concentró bajo presión reducida para producir el éster de 4-oxobutanoato de fenilo L. Por ejemplo, 4-(4-clorofenil)-4-oxobutanoato de etilo se aisló en 89% de rendimiento. ¹H RMN δ (ppm) (CHCl₃-d): 7.92 (2 H, d), 7.45 (2H, d), 4.18 (2H, q), 3.28 (2H, d), 2.76 (2H, d), 1.28 (3H, t). LC/MS (M+H)⁺ 241

Etapa 2: Intermedio M

A éster de 4-oxobutanoato de fenilo L (81.9 mmol) en MeOH (450 mL) se agregó acetato de amonio (63.1 g, 0.819 mol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 1 hora. Se agregó cianoborohidruro de sodio (5.14 g, 81.9 mmol) a la reacción y se agitó a reflujo. Después de 18 horas la reacción se enfrió y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL) y se lavó con agua (3 x 50 mL). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, EtOAc/MeOH) para producir pirrolidin-2-ona M pura. Por ejemplo, 5-(4-clorofenil)pirrolidin-2-ona se aisló en 60% de rendimiento. ¹H RMN δ (ppm) (CHCl₃-d): 7.34 (2 H, d), 7.25 (2H, d), 6.15 (1H, bs), 4.74 (2H, t), 2.62-2.50 (1H, m), 2.50-2.35 (2H, m), 1.98-1.89 (1H, m). LC/MS (M+H)⁺ 196

Etapa 3: Intermedio N

A una suspensión agitada de pirrolidin-2-ona M (51.3 mmol) y carbonato de potasio (205 mmol) en diclorometano (450 mL) se agregó tetrafluoroborato de trimetiloxonio (102 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 25°C. La reacción se detuvo con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL), la fase orgánica se lavó con solución salina, se secó (MgSO₄) y se concentró bajo presión reducida para producir 3,4-dihidro-2H-pirrol N. Por ejemplo, 2-(4-clorofenil)-5-metoxi-3,4-dihidro-2H-pirrol en 93% de rendimiento. ¹H RMN δ (ppm) (CHCl₃-d): 7.29 (2 H, d), 7.22 (2H, d), 4.94 (1H, t), 3.90 (3H, s), 2.60-2.55 (3H, m), 1.84-1.79 (1H, M)

Etapla 4: Intermedio O

Se suspendió 3,4-dihidro-2H-pirrol N (23.9 mmol) en acetato de nitroetilo (94 mmol) y se calentó a 65°C. Después de 7 horas la reacción se enfrió y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, iso-hexano/EtOAc) para producir éster nitro O puro. Por ejemplo, 2-(5-(4-clorofenil)pirrolidin-2-ilidene)-2-nitroacetato de etilo en 46% de rendimiento. ^1H RMN δ (ppm) (CHCl_3 -d): 9.82 (0.4H, bs), 9.53 (0.6H, bs), 7.37 (2H, d), 7.21 (2H, d), 5.09-5.02 (1H, m), 4.36-4.27 (2H, m), 3.46-3.16 (2H, m), 2.64-2.58 (1H, m), 2.04-1.31 (1 H, m), 1.35 (3H, m) - El producto es una mezcla 1:1 de isómeros E y Z.

Etapla 5: Intermedio P

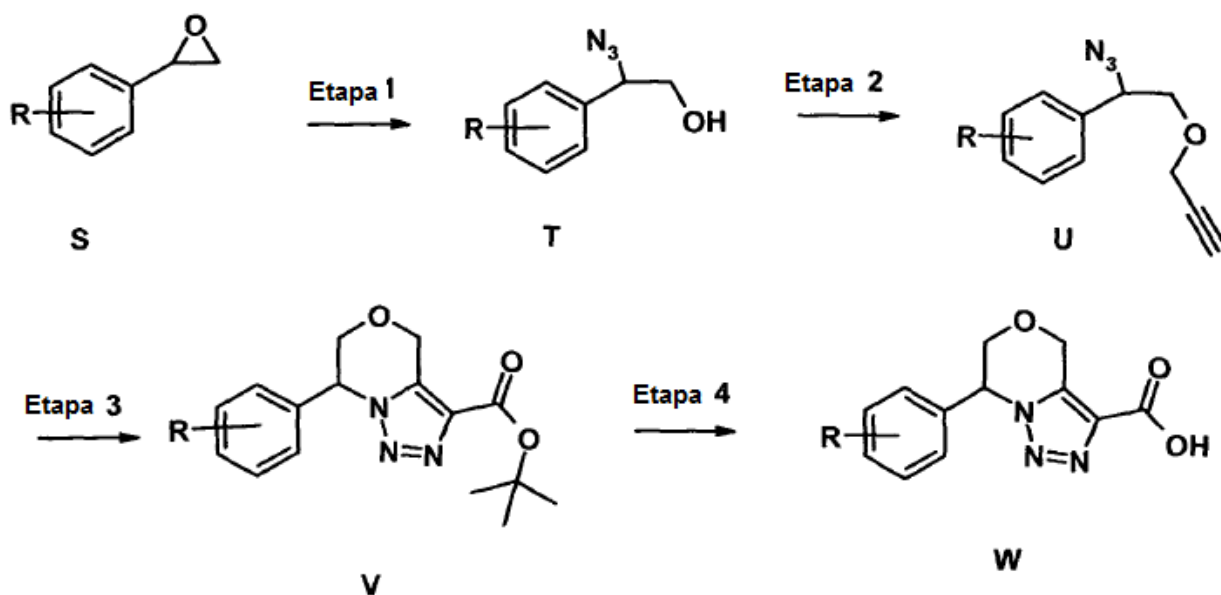
A éster de nitro O (16 mmol) en ácido acético (50 mL) a 5°C se agregó polvo de zinc (98 mmol) y se agitó a 25°C durante 1 hora, la reacción se filtró y los filtrados combinados se agitaron y se enfriaron a 5°C, se trataron con TFA (57 mmol) seguido por nitrito de t-butilo (53 mmol), se permitió calentar a 25°C y se agitó durante 2 horas. La mezcla se trató con agua (50 ml) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, EtOAc/Me-OH) para producir dihidro-4H-pirrolotriazol P puro. Por ejemplo, 6-(4-clorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolotriazol P puro en 55% de rendimiento. ^1H RMN δ (ppm) (CHCl_3 -d): 7.32 (2H, d), 7.08 (2H, d), 5.68 (1H, q), 4.39 (2H, q), 3.38-3.12 (3H, m), 2.78-2.70 (1H, m), 1.41 (3H, t).

Etapla 6: Intermedio Q

A un dihidro-4H-pirrolotriazol P (3.6 mmol) en dioxano (15 mL) y MeOH (5 ml) se agregó hidróxido de litio (4.6 mmol) en agua (5 mL) y se agitó a 25°C durante 18 horas, la reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua (20 mL) y se ajustó a pH 7 con HCl acuoso y se filtró para producir el ácido triazolo carboxílico Q. Por ejemplo, ácido 6-(2-clorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolotriazol-3-carboxílico se aisló como un sólido blancuzco en 73% de rendimiento. ^1H RMN δ (ppm) (DMSO-d_6): 13.20 (1H, bs), 7.58 (1H, d), 7.45-7.01 (2H, m), 6.98-6.91 (1H, m), 6.20-6.11 (1H, m), 3.40-3.30 (1H, m), 3.20-3.09 (2H, m), 2.70-2.58 (1H, m).

Etapla 7: Intermedio R

Se convirtió ácido triazolo carboxílico Q en triazolo amina R utilizando los protocolos previamente descritos para la conversión de ácido triazolo carboxílico H en triazolo amina J. Por ejemplo, 6-(4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolotriazol-3-amina se aisló como aceite incoloro en 50% de rendimiento. ^1H RMN δ (ppm) (CHCl_3 -d): 7.15-6.98 (4H, m), 5.51-5.47 (1H, q), 3.97 (2H, bs), 3.19-3.10 (1H, m), 2.90-2.77 (2H, m), 2.61-2.50 (1H, m).

Síntesis de Intermedios - 3**Etapla 1: Intermedio T**

- 5 A un feniloxirano S sustituido apropiadamente (22.64 mmol) en agua destilada (120 mL) se agregó azida de sodio (4.41 g, 68.1 mmol). La mezcla de reacción se calentó durante 5 horas a 70°C y después de enfriar a 25°C se diluyó con agua (20 mL) y DCM (150 mL). La fase orgánica se separó, se secó con sulfato de magnesio y se evaporó hasta secado para producir un producto crudo que se purificó mediante cromatografía de columna flash (60-120 gel de sílice de malla; eluyente: 20% en EtOAc en éter de petróleo), que proporciona el Intermedio T. Por ejemplo, utilizando 4-clorofeniloxirano, se obtuvo 2-azido-2-(4-clorofenil) etanol como un polvo blanco (4.2 g, 94 %). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.40 (d, J= 7 Hz, 2H), 7.30 (d, J= 7 Hz, 2H), 4.71 (dd, J= 7, 3 Hz, 1H), 3.78-3.73 (m, 2H), 1.90 (t, J= 7.5 Hz, 1H). HPLC (Método H) Rt 3.48 min (Pureza: 99.9%).

Etapa 2: Intermedio U

- 10 A una suspensión enfriada con hielo de hidruro de sodio (57-63% de aceite de dispersión, 447 mg, 11.2 mmol en THF anhidro (10 mL) se agregó en forma de gotas una solución de THF (10 mL) de un alcohol azido apropiadamente sustituido T (8.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos antes de introducir una solución de THF (5 mL) de 18-corona-6 éter (2.95 g, 11.2 mmol) y 3-bromo-propino (2.05 g, 17.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C y se calentó lentamente a 25°C durante 18 horas.
- 15 La mezcla de reacción se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se evaporó hasta secado para producir un crudo que se purificó mediante cromatografía de columna flash (60-120 gel de sílice de malla; eluyente: 5 % en EtOAc en éter de petróleo), que proporciona el Intermedio U. Por ejemplo, se obtuvo 1-(1-azido-2-(prop-2-iniloxi)etil)-4-clorobenceno como un aceite blanco (2.1 g, 98 %). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.40-7.3 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 2H), 4.76-4.72 (m, 1H), 4.26-4.24 (m, 2H), 3.76-3.71 (m, 2H), 2.49 (t, J = 7 Hz, 1H). HPLC (Método H) Rt 4.76 min (Pureza: 96.2%).
- 20

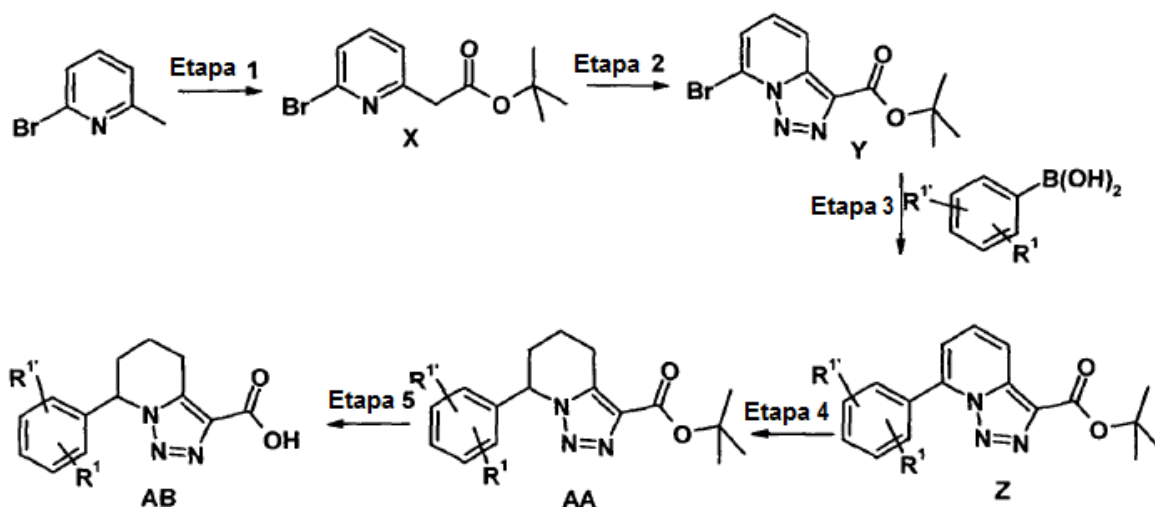
Etapa 3: Intermedio V

- 25 A una solución en THF seco (150 mL) a -70°C bajo nitrógeno se agregó un azido alquino adecuadamente sustituido U (9.34 mmol) seguido por n-butil litio (2.5 M, 4.1 mL, 10.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a esta temperatura antes de agregar en forma de gotas una solución de THF (15 mL) de anhídrido de BOC (3.05 g, 14 mmol). La mezcla de reacción se deja calentar a 25°C durante la noche y luego se detuvo en una solución de agua helada (100 mL) seguida por extracción de la mezcla resultante con Et₂O (2x 50 mL). Los extractos se combinaron, se lavaron con solución salina y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de eliminación de los solventes, el producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna flash (60-120 gel de sílice de malla; eluyente: 50 % en EtOAc en éter de petróleo), proporcionando el Intermedio V. Por ejemplo, 7-(4-clorofenil)-6,7-dihidro-4H-[1,2,3]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina-3-carboxilato de tert-butilo se obtuvo como un aceite blanco (0.37 g, 12 %). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.34 (d, J= 7.5 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.64 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 12 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 12 Hz, 1H), 4.26 (dd, J=7, 2 Hz, 1H), 4.10 (dd, J= 7, 2 Hz, 1H), 1.63 (s, 9H). LC/MS 336.2 (M+H)⁺. HPLC (Método H) Rt 4.44 min (Pureza: 95.9%).
- 30

Etapa 4: Intermedio W

- 35 Se agregó HCl/dioxano (4 M, 10 mL) a éster de tert-butilo apropiadamente sustituido (1.10 mmol) y la reacción se deja agitar durante 12 horas a temperatura ambiente. Luego de terminación de la reacción, el solvente orgánico se eliminó bajo vacío y el residuo se disolvió en una mezcla de DCM (20 mL) e hidrógeno carbonato de sodio saturado (10 mL). La fase orgánica se separó, se secó con sulfato de magnesio y se evaporó hasta secado para producir el Intermedio W como producto crudo. Por ejemplo se obtuvo ácido 7-(4-clorofenil)-6,7-dihidro-4H [1,2,3]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina-3-carboxílico como un aceite marrón (220 mg, 71%) que fue lo suficientemente puro para utilizar sin purificación adicional. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.34 (d, J= 7 Hz, 2H), 7.20 (d, J= 7 Hz, 2H), 5.50 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 5.30-5.20 (m, 2H), 4.20-4.10 (m, 2H). LC/MS 280.1 (M+H)⁺. HPLC (Método H) Rt (2.97 min (Pureza: 94.2%).
- 40

Síntesis de Intermedios - 4



Etapa 1: éster de tert-butilo de ácido (6-Bromo-piridin-2-il)- acético (X)

Se disolvió diisopropilamina (19.6 mL, 0.14 mol) en THF (200 mL) y se enfrió a -70°C cuando se agregó en forma de gotas una solución comercial de n-Butil litio (79 mL, 1.6 M en hexano, 0.13 mol). Después de 20 minutos, la mezcla se calentó gradualmente a -10°C y luego de nuevo se enfrió a -70°C. A esta solución, se agregó 2-bromo-6-metilpiridina (20 g, 0.11 mol) en THF (100 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a esta temperatura. Se agregó anhídrido de BOC (27.7 g, 0.13 mol) en THF (50 mL) y la reacción se dejó durante 2 horas a -70°C y luego lentamente se calentó a temperatura ambiente durante un periodo de 4 horas. La mezcla de reacción se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua, solución salina y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente orgánico se eliminó bajo presión reducida y el material crudo se purificó mediante cromatografía de columna flash utilizando gel de sílice (60-120 gel de sílice de malla; eluyente: 10 % en EtOAc en éter de petróleo) como eluyente para producir el compuesto del título (15 g, 48%) como un líquido amarillo pálido. ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.73-7.69 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.54-7.52 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.3-7.36 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 1.44 (s, 9H).

Etapa 2: éster de tert-butilo de ácido 7-Bromo-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina-3- carboxílico (Y)

A una solución de éster de tert-butilo de ácido (6-bromo-piridin-2-il)- acético (40 g, 0.15 mol) en MeCN (10 mL) se agregó DBU (78.5 g, 0.52 mol) a 0°C bajo atmósfera de N₂. A esta solución fría, se agregó en forma de porciones 4-acetamido bencenosulfonilazida (52.9 g, 0.22 mol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 horas y lentamente se calentó a temperatura ambiente sobre un periodo de 2 horas. La mezcla de reacción se detuvo con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 300 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua, solución salina y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente orgánico se eliminó bajo presión reducida y el material crudo purificó mediante cromatografía de columna flash utilizando gel de sílice (60-120 gel de sílice de malla; eluyente: 10 % en EtOAc en éter de petróleo) para producir el compuesto del título (15 g, 34%) como un sólido blanco. ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.17-8.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.76-7.74 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 1.60 (s, 9H). LC/MS (Método A): 298.2 (M+H)⁺. HPLC (Método A) Rt 4.06 min (Pureza: 98.1 %).

Etapa 3: Intermedio Z

Se disolvieron ácido éster de tert-butilo de ácido 7-bromo-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina-3- carboxílico (4.5 g, 0.015 mol) y ácido borónico sustituido adecuadamente (0.017 mol) en una mezcla de dioxano y agua (80 mL:20 mL). Se agregaron carbonato de sodio (1.6 g, 0.020 mol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0.53 g, 0.7 mmol) bajo atmósfera inerte y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 5 horas. Luego de terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohada de Celita. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se diluyó con EtOAc (200 mL) y se lavó con agua (2 x 100 mL), solución salina y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente orgánico se eliminó bajo presión reducida y el material crudo purificó mediante cromatografía de columna flash utilizando gel de sílice (60-120 gel de sílice de malla; eluyente: 20% en EtOAc en éter de petróleo) para producir Intermedio Z. Por ejemplo, 7-(4-(4-fluorofenil)[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de tert-butilo se obtuvo como un sólido blanco (3 g, 61%). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.17-8.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.76-7.74 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 1.60 (s, 9H). LC/MS (Método A): 298.2 (M+H)⁺. HPLC (Método A) Rt 4.06 min (Pureza: 98.1 %).

Alternativamente, 7-[3-(trifluorometil)fenil][1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de tert-butilo se obtuvo como un sólido blanco (66%). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.38 (s, 1H), 8.30-8.28 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.22-8.20 (dd, J = 1.0 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.98-7.96 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.88-7.82 (m, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 1.62 (s, 9H).

Etapa 4: Intermedio AA

- 5 A una solución del Intermedio Z (9.2 mmol) en EtOAc (70 mL) se agregó ácido acético (19.4 g, 0.139 mol) y Pd/C (3 g, 10% w/w). Esta mezcla se hidrogenó bajo una presión de 30 Kg/cm² durante 48 h. La solución se pasó a través de una almohadilla de celita y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía de columna flash utilizando gel de sílice (60-120 gel de sílice de malla; eluyente: 20% en EtOAc en éter de petróleo) para producir Intermedio AA. Por ejemplo, 7-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de tert-butilo se obtuvo como un sólido blanco (1.5 g, 51%). ^1H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.04-7.0 (m, 2H), 6.90-6.86 (m, 2H), 5.81-5.78 (t, 1H), 3.26-3.20 (m, 1H), 3.14-3.05 (m, 1H), 2.40-2.33 (m, 1H), 2.18-2.13 (m, 1H), 1.89-1.86 (m, 2H), 1.56 (s, 9H).

- 10 Alternativamente, se obtuvo 7-[3-(trifluorometil)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato tert-butil como un sólido blanco (82%). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.71-7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.36-7.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.90-5.87 (m, 1H), 3.11-3.08 (m, 2H), 2.34-2.32 (m, 1H), 2.10-2.06 (m, 1H), 1.85-1.77 (m, 2H), 1.54 (s, 9H).

Etapa 5: Intermedio AB

- 20 El intermedio AA (0.005 mol) se disolvió en dioxano (20 mL). Una solución comercial de HCl en dioxano (4 M, 20 mL) se agregó lentamente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Luego de terminación de la reacción (TLC: CHCl₃: MeOH (9:1), R_f 0.7), el solvente orgánico se evaporó bajo presión reducida. El material crudo se suspendió con éter de dietilo y se filtró para producir Intermedio AB. Por ejemplo, se obtuvo ácido 7-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico como un sólido blancuzco (1.0 g, 82%). ^1H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 12.9 (s, 1H), 7.21-7.11 (m, 4H), 5.82-5.79 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 3.10-3.07 (m, 2H), 2.30-2.23 (m, 1H), 2.05-2.0 (m, 1H), 1.80-1.75 (m, 2H). LC/MS (Método A): 263.2 (M+H)⁺. HPLC (Método A) Rt 3.20 min (Pureza: 99.4%).

- 25 Alternativamente, se obtuvo ácido 7-[3-(trifluorometil)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico como un sólido blanco (62%). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.71-7.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.37-7.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.92-5.88 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.12-3.09 (m, 2H), 2.38-2.33 (m, 1H), 2.11-2.06 (m, 1H), 1.82-1.78 (m, 2H). LC/MS (Método A): 313.1 (M+H)⁺. HPLC (Método A) Rt 3.90 min (Pureza: 99.3%).

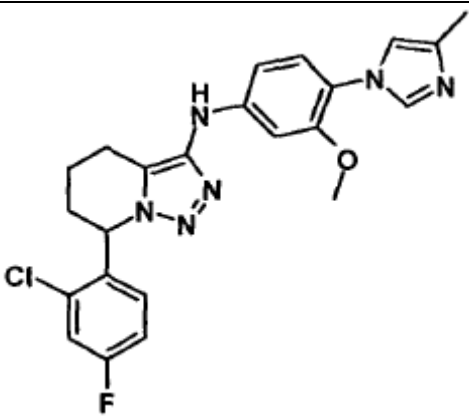
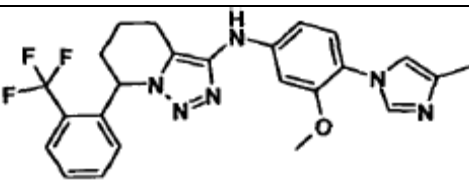
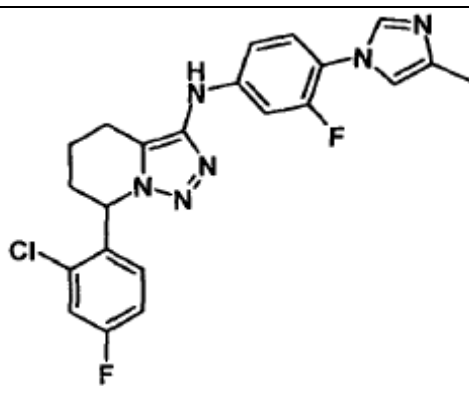
30 Métodos Generales

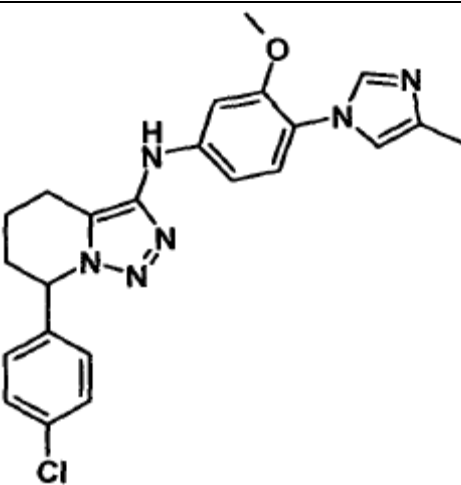
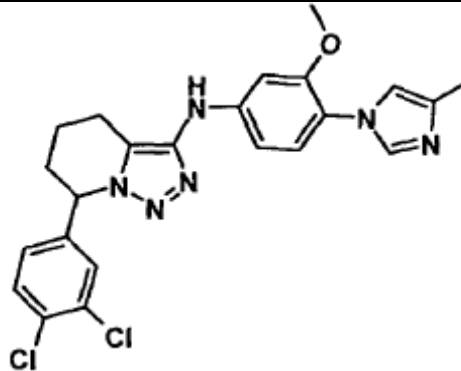
Método general A:

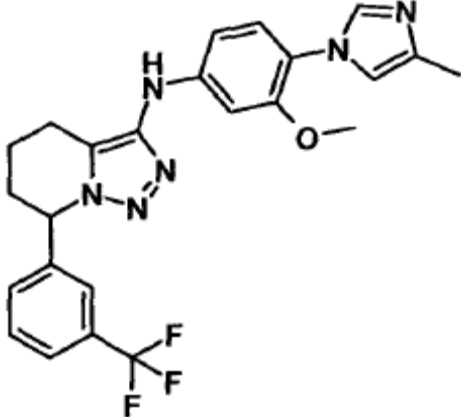
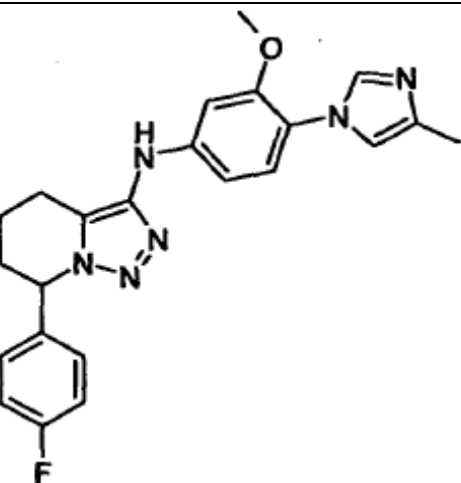
- 35 Un tubo de carrusel se cargó un haluro de arilo sustituido adecuadamente (0.247 mmol), una triazolo amina J sustituida adecuadamente (0.247 mmol), Pd₂dba₃ (11 mg, 0.012 mmol), Xantphos (21 mg, 0.037 mmol) y Cs₂CO₃ (80 mg, 0.247 mmol). Se agregó dioxano (3 mL) y se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos. El tubo de carrusel se selló y la reacción se agitó a 110°C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 25°C y luego se sometió a participación entre DCM (30 mL) y agua (25 mL). La fase orgánica se recolectó y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se evaporaron hasta secado bajo vacío. El residuo crudo se disolvió en DMSO y purificó mediante PLC preparativa.

Los siguientes compuestos se prepararon a partir del intermedio J

Ej	Estructura	Rt	MS	RMN
----	------------	----	----	-----

Ej	Estructura	Rt	MS	RMN
1	 7-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3-amina Sólido blancuzco	9.93 ^c	453	¹ H RMN δ (ppm) (CHCl ₃ -d): 7.65 (1 H, d, J = 1.36 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 8.27, 2.60 Hz), 7.07 (1 H, d, J = 8.45 Hz), 6.93 (1 H, td, J = 8.25, 2.63 Hz), 6.82 (1 H, s), 6.67 (1 H, d, J = 2.36 Hz), 6.51 (1 H, dd, J = 8.72, 5.74 Hz), 6.39 (1 H, dd, J = 8.45, 2.38 Hz), 6.06 (1 H, t, J = 5.68 Hz), 3.77 (3 H, s), 2.88-2.70 (2 H, m), 2.47-2.35 (1 H, m), 2.45-2.04 (4 H, m), 1.93-1.85 (2 H, m). NH no observado
2	 N-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-7-(2-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3-amina Sólido blancuzco	3.81 ^a	469	¹ H RMN δ (ppm) (CHCl ₃ -d): 7.76 (1 H, d, J = 7.74 Hz), 7.56 (1 H, d, J = 1.31 Hz), 7.53-7.40 (2 H, m), 7.07 (1 H, d, J = 8.43 Hz), 6.84-6.78 (2 H, m), 6.70 (1 H, d, J = 2.37 Hz), 6.37 (1 H, dd, J = 8.44, 2.38 Hz), 6.03 (1 H, t, J = 6.47 Hz), 5.97 (1 H, s), 3.76 (3 H, s), 2.88-2.78 (2 H, m), 2.56-2.47 (1 H, m), 2.29 (3 H, s), 2.12-1.99 (2 H, m), 1.94-1.82 (1 H, m).
3	 7-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-(3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3-amina Sólido blancuzco	3.59 ^a	441	¹ H RMN δ (ppm) (CHCl ₃ -d): 7.59 (1 H, s), 7.24-7.14 (2 H, m), 6.94 (1 H, td, J = 8.25, 2.61 Hz), 6.87 (1 H, s), 6.74-6.64 (2 H, m), 6.50 (1 H, dd, J = 8.72, 5.74 Hz), 6.12-6.01 (2 H, m), 2.87-2.68 (2 H, m), 2.47-2.36 (1 H, m), 2.35-2.13 (4 H, m), 1.92-1.85 (2 H, m).

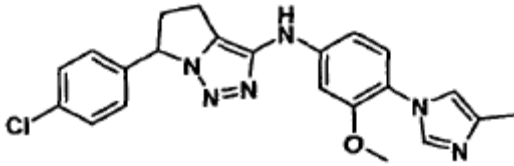
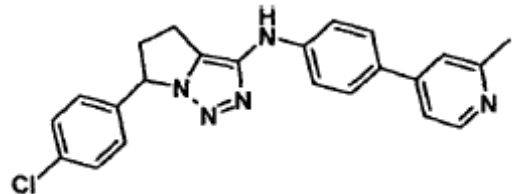
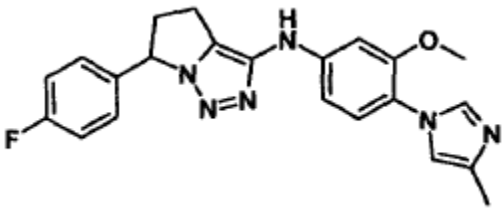
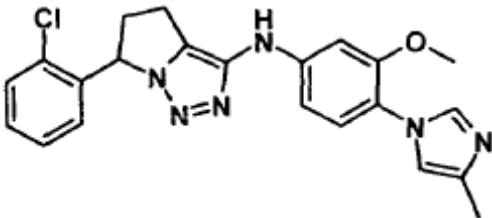
Ej	Estructura	Rt	MS	RMN
4	 7-(4-clorofenil)-N-(3-metoxi-4-(4-metil-1 H-imidazol-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3-amina Sólido beige	2.73 ^b	435	¹ H RMN δ (ppm) (DMSO-d ₆): 8.24 (1 H, s), 7.57 (1 H, d, J = 1.33 Hz), 7.45 (2 H, d, J = 8.34 Hz), 7.14-7.08 (3 H, m), 6.96 (1 H, s), 6.89 (1 H, d, J = 2.30 Hz), 6.66 (1 H, dd, J = 8.53, 2.29 Hz), 5.77 (1 H, t, J = 5.91 Hz), 3.74 (3 H, s), 2.80-2.70 (2 H, m), 2.39-2.31 (1 H, m), 2.13 (3 H, s), 2.11-2.01 (1 H, m), 1.78 (2 H, s).
5	 7-(3,4-diclorofenil)-N-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[5-a]piridin-3-amina Sólido amarillo pálido	3.33 ^a	469	¹ H RMN δ (ppm) (CHCl ₃ -d): 7.56 (1 H, d, J = 1.32 Hz), 7.47-7.40 (1 H, m), 7.10-7.06 (2 H, m), 6.87 (1 H, dd, J = 8.32, 2.20 Hz), 6.82 (1 H, s), 6.67 (1 H, d, J = 2.38 Hz), 6.38 (1 H, dd, J = 8.44, 2.39 Hz), 5.75 (1 H, s), 5.67 (1 H, t, J = 5.69 Hz), 3.78 (3 H, s), 2.86-2.70 (2 H, m), 2.48-2.38 (1 H, m), 2.29 (3 H, s), 2.21-2.11 (1 H, m), 1.93-1.86 (2 H, m)

Ej	Estructura	Rt	MS	RMN
6	 <i>N</i>-(3-metoxi-4-(4-metil-1<i>H</i>-imidazol-1-il)fenil)-7-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[1,5-<i>a</i>]piridin-3-amina Sólido marrón	9.93 ^c	469	¹ H RMN (400 MHz, CHCl ₃ - <i>d</i>): δ 7.60 (d, <i>J</i> = 7.92 Hz, 1H); 7.56 (d, <i>J</i> = 1.32 Hz, 1H); 7.50 (t, <i>J</i> = 7.81 Hz, 1H); 7.18 (d, <i>J</i> = 7.83 Hz, 1H); 7.08 (d, <i>J</i> = 8.42 Hz, 1H); 6.82 (s, 1H); 6.67 (d, <i>J</i> = 2.37 Hz, 1H); 6.39 (dd, <i>J</i> = 8.43, 2.39 Hz, 1H); 5.81-5.75 (m, 2H); 3.77 (s, 3H); 2.88-2.71 (m, 2H); 2.52-2.42 (m, 1H); 2.29 (d, <i>J</i> = 0.98 Hz, 3H); 2.24-2.13 (m, 1H); 1.94-1.86 (m, 2H).
7	 7-(4-fluorofenil)-<i>N</i>-(3-metoxi-4-(4-metil-1<i>H</i>-imidazol-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[1,5-<i>a</i>]piridin-3-amina Sólido blanco	2.63 ^b	419	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶): δ 8.25-8.20 (m, 1H); 7.57 (d, <i>J</i> = 1.33 Hz, 1H); 7.26-7.06 (m, 5H); 6.96 (s, 1H); 6.89 (d, <i>J</i> = 2.33 Hz, 1H); 6.65 (dd, <i>J</i> = 8.53, 2.33 Hz, 1H); 5.75 (t, <i>J</i> = 5.94 Hz, 1H); 3.74 (s, 3H); 2.83-2.69 (m, 2H); 2.39-2.28 (m, 1H); 2.13 (s, 3H); 2.12-2.00 (m, 1H); 1.82-1.75 (m, 2H).

Método general B:

Se cargó un tubo de carrusel con un haluro de arilo adecuadamente sustituido (0.247 mmol), un triazolo amina J adecuadamente sustituido (0.247 mmol), Pd₂dba₃ (11 mg, 0.012 mmol), Xantphos (21 mg, 0.037 mmol) y Cs₂CO₃ (80 mg, 0.247 mmol). Se agregó dioxano (3 mL) y se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos. El tubo de carrusel se selló y la reacción se agitó a 70°C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 25°C y luego se sometió a partición entre DCM (30 mL) y agua (25 mL). La fase orgánica se recolectó y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se evaporaron hasta secado bajo vacío. El residuo crudo se disolvió en DMSO y purificó mediante HPLC preparativa.

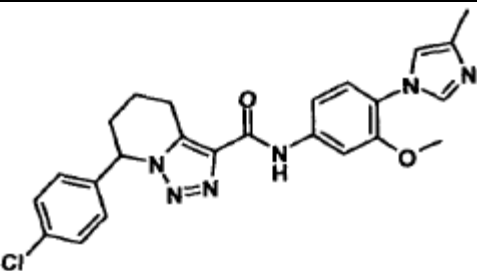
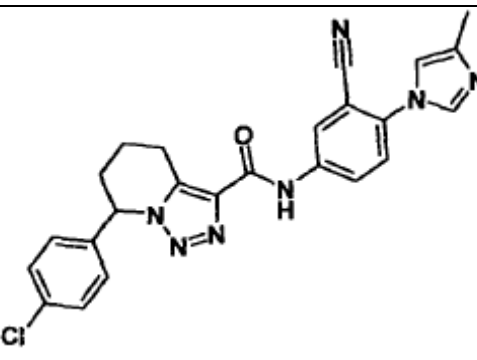
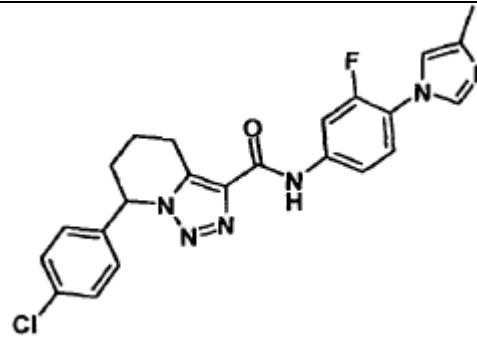
Los siguientes compuestos se prepararon a partir del intermedio R

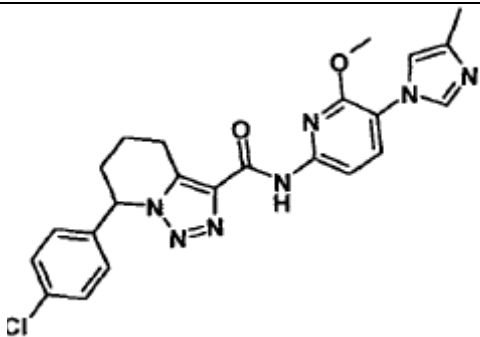
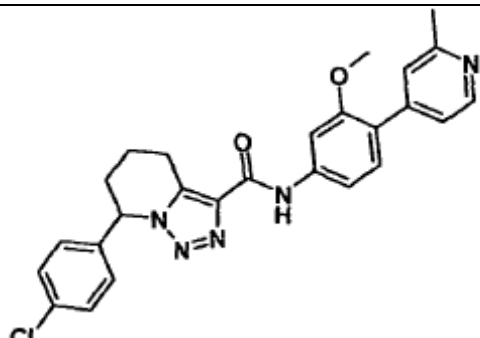
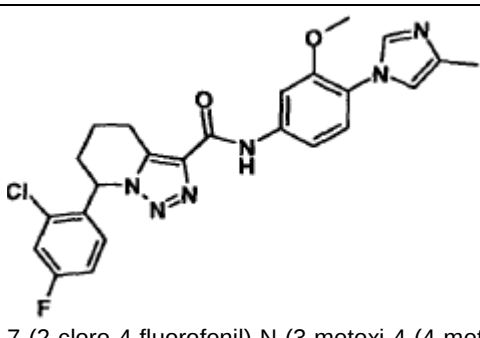
Ej	Estructura	Rt	MS	RMN
8	 6-(4-clorofenil)-N-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol-1,2-c[1,2,3]triazol-3-amina Sólido amarillo pálido	3.62 ^a	421	¹ H RMN δ (ppm) (CHCl ₃ -d): 7.65 (1 H, d, J = 1.34 Hz), 7.40-7.35 (2 H, m), 7.16-7.07 (3 H, m), 6.83 (1 H, s), 6.65 (1 H, d, J = 2.38 Hz), 6.45 (1 H, dd, J = 8.45, 2.37 Hz), 6.06 (1 H, s), 5.65 (1 H, dd, J = 8.14, 5.63 Hz), 3.80 (3 H, s), 3.31-3.24 (1 H, m), 2.99-2.91 (2 H, m), 2.76-2.71 (1 H, m), 2.30 (3 H, s).
9	 6-(4-clorofenil)-N-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol-1,2-c[1,2,3]triazol-3-amina Sólido marrón	9.98 ^c	402	¹ H RMN δ (ppm) (CHCl ₃ -d): 8.49 (1 H, d, J = 5.30 Hz), 7.61-7.53 (2 H, m), 7.42-7.33 (2 H, m), 7.34 (1 H, s), 7.29 (1 H, dd, J = 5.42, 1.82 Hz), 7.14 (2 H, d, J = 8.31 Hz), 7.00-6.92 (2 H, m), 6.13 (1 H, s), 5.65 (1 H, dd, J = 8.16, 5.59 Hz), 3.32-3.23 (1 H, m), 2.99-2.90 (2 H, m), 2.76-2.67 (1 H, m), 2.63-2.59 (3 H, m).
10	 6-(4-fluorofenil)-N-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol-1,2-c[1,2,3]triazol-3-amina Sólido blancuzco	3.39 ^a	405	¹ H RMN δ (ppm) (CDCl ₃): 7.57 (1H, s), 7.26-7.16 (2H, m), 7.11-7.06 (3H, m), 6.82 (1H, s), 6.78 (1H, d), 6.52 (1H, s), 6.45 (1H, dd), 5.65 (1H, q), 3.77 (3H, s), 3.29-3.22 (1H, m), 2.99-2.93 (2H, m), 2.78-2.71 (1H, m), 2.29 (3H, s)
11	 6-(2-clorofenil)-N-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol-1,2-c[1,2,3]triazol-3-amina Goma marrón	2.67 ^b	421	¹ H RMN δ (ppm) (CDCl ₃): 7.57 (1H, s), 7.47 (1H, d), 7.32-7.22 (2H, m), 7.11 (1H, d), 6.83 (1H, s), 6.70 (2H, m), 6.47 (1H, d), 6.14 (1H, s), 6.06 (1H, q), 3.77 (3H, s), 3.41-3.34 (1H, m), 2.94-2.91 (2H, m), 2.74-2.70 (1H, m), 2.30 (3H, s)

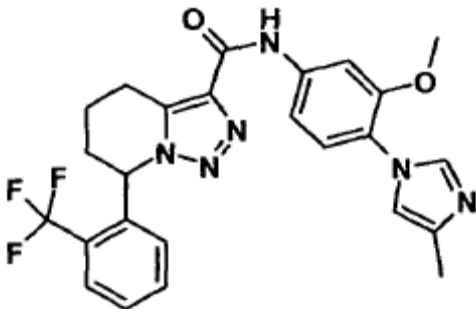
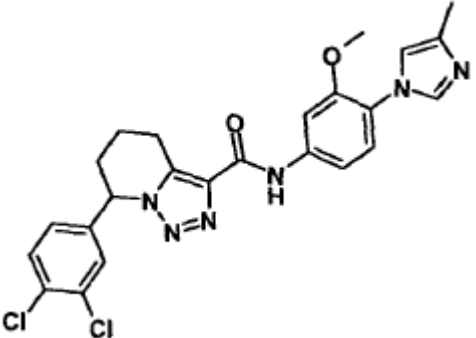
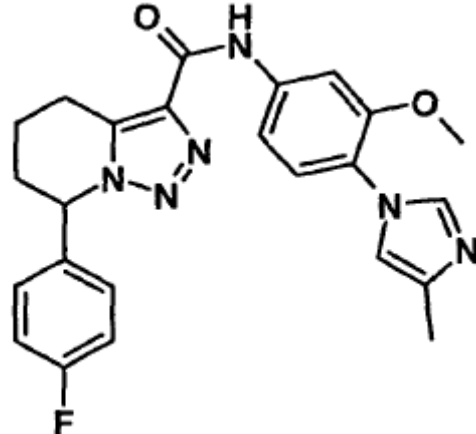
Método general C:

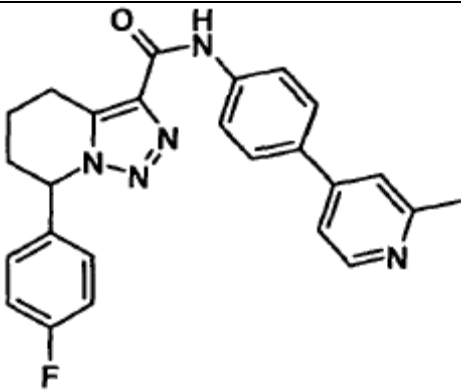
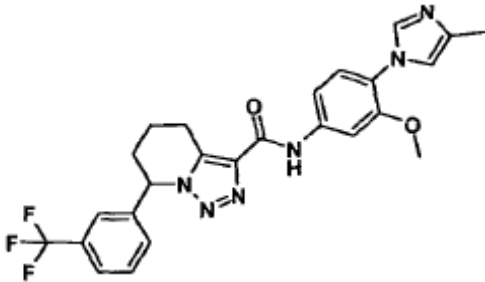
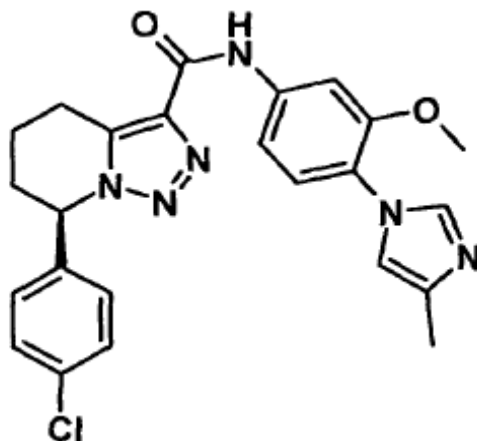
A un ácido triazolo carboxílico H adecuadamente sustituido (0.224 mmol) en DMF (1 mL) se agregó una anilina adecuadamente sustituida (0.224 mmol), HATU hexafluorofosfato de (O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio) (0.246 mmol) seguido por diisopropiletilamina (0.673 mmol) y se agitó a 25°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC preparativa para producir amida pura.

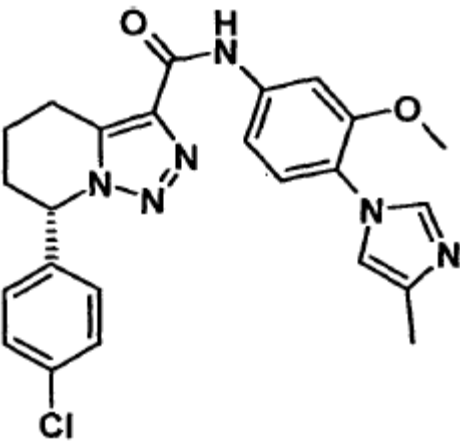
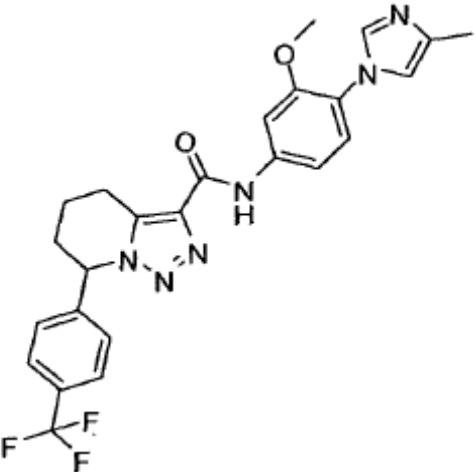
5 Los siguientes compuestos se prepararon a partir del intermedio H

Ej	Estructura	Rt	MS	RMN
12	 7-(4-clorofenil)-N-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida Sólido blancuzco	10.27 ^c	463	¹ H RMN δ (ppm) (CHCl ₃ -d): 9.07 (1 H, s), 7.75 (1 H, s), 7.66 (1 H, s), 7.35 (2 H, d, J = 8.12 Hz), 7.23 (1 H, d, J = 8.47 Hz), 7.15 (1 H, dd, J = 8.49, 2.17 Hz), 6.94-6.87 (3 H, m), 5.76 (1 H, t, J = 5.49 Hz), 3.90 (3 H, s), 3.42-3.22 (2 H, m), 2.48-2.38 (1 H, m), 2.30 (3 H, s), 2.23-2.13 (1 H, m), 1.92 (2 H, t, J = 6.35 Hz).
13	 7-(4-clorofenil)-N-(3-ciano-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida Sólido amarillo	2.97 ^b	458	¹ H RMN δ (ppm) (CHCl ₃ -d): 9.18 (1 H, s), 8.36 (1 H, d, J = 2.49 Hz), 7.90 (1 H, dd, J = 8.77, 2.52 Hz), 7.73 (1 H, d, J = 1.54 Hz), 7.44-7.31 (3 H, m), 7.05 (1 H, s), 6.93 (2 H, d, J = 8.15 Hz), 5.76 (1 H, t, J = 5.55 Hz), 3.40-3.22 (2 H, m), 2.49-2.39 (1 H, m), 2.32 (3 H, s), 2.23-2.14 (1 H, m), 1.94 (2 H, d, J = 7.30 Hz).
14	 7-(4-clorofenil)-N-(3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida	2.87 ^b	451	¹ H RMN δ (ppm) (CHCl ₃ -d): 9.09 (1 H, s), 7.93 (1 H, dd, J = 12.62, 2.25 Hz), 7.70 (1 H, s), 7.42-7.30 (4 H, m), 6.93 (3 H, t, J = 9.60 Hz), 5.76 (1 H, t, J = 5.54 Hz), 3.40-3.21 (2 H, m), 2.49-2.39 (1 H, m), 2.31 (3 H, s), 2.22-2.13 (1 H, m), 1.92 (2 H, t, J = 6.30 Hz).

Ej	Estructura	Rt	MS	RMN
	Sólido amarillo			
15	 7-(4-clorofenil)-N-(6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazoto[1,5-a]piridina-3-carboxamida Sólido blancuzco	10.14 ^e	464	¹ H RMN δ (ppm) (CHCl ₃ -d): 9.47 (1 H, s), 7.97 (1 H, d, J = 8.26 Hz), 7.70 (1 H, d, J = 1.49 Hz), 7.58 (1 H, d, J = 8.27 Hz), 7.38-7.31 (2 H, m), 6.91 (3 H, d, J = 8.93 Hz), 5.79 (1 H, t, J = 5.38 Hz), 3.97 (3 H, s), 3.37 (1 H, dt, J = 18.43, 5.82 Hz), 3.26 (1 H, dt, J = 18.43, 7.06 Hz), 2.49-2.38 (1 H, m), 2.30 (3 H, s), 2.24-2.14 (1 H, m), 1.96-1.88 (2 H, m).
16	 7-(4-clorofenil)-N-(3-metoxi-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida Sólido amarillo pálido	4.24 ^a	474	¹ H RMN δ (ppm) (CHCl ₃ -d): 9.08 (1 H, s), 8.50 (1 H, d, J = 5.18 Hz), 7.69 (1 H, d, J = 2.02 Hz), 7.37-7.26 (5 H, m), 7.20 (1 H, dd, J = 8.25, 2.07 Hz), 6.92 (2 H, d, J = 8.16 Hz), 5.77 (1 H, t, J = 5.47 Hz), 3.90 (3 H, s), 3.43-3.23 (2 H, m), 2.60 (3 H, s), 2.48-2.37 (1 H, m), 2.21-2.12 (1 H, m), 1.92 (2 H, t, J = 6.30 Hz).
17	 7-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida Sólido blancuzco	10.35 ^c	481	¹ H RMN δ (ppm) (CHCl ₃ -d): 9.07 (1 H, s), 7.75 (1 H, d, J = 2.17 Hz), 7.66 (1 H, d, J = 1.34 Hz), 7.27-7.18 (2 H, m), 7.15 (1 H, dd, J = 8.48, 2.22 Hz), 7.00-6.87 (2 H, m), 6.43 (1 H, dd, J = 8.76, 5.67 Hz), 6.14 (1 H, t, J = 5.46 Hz), 3.90 (3 H, s), 3.41 (1 H, dt, J = 18.33, 5.75 Hz), 3.27 (1 H, dt, J = 18.43, 7.15 Hz), 2.46-2.35 (1 H, m), 2.30 (3 H, s), 2.01-1.83 (2 H, m).

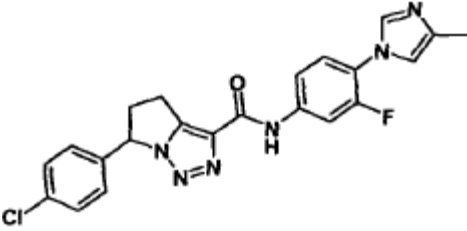
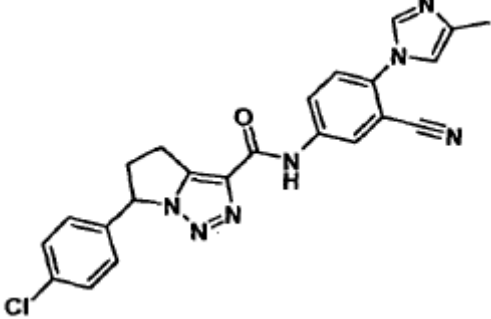
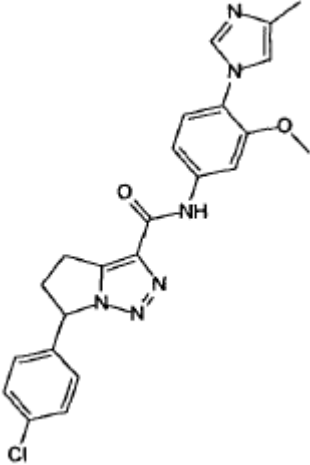
Ej	Estructura	Rt	MS	RMN
18	 N-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-7-(2-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida Sólido marrón pálido	3.53 ^a	497	¹ H RMN δ (ppm) (CHCl ₃ -d): 9.10 (1 H, s), 8.20 (1 H, d, J = 1.48 Hz), 7.84 (1 H, d, J = 2.15 Hz), 7.80-7.75 (1 H, m), 7.54-7.43 (2 H, m), 7.30 (1 H, d, J = 8.52 Hz), 7.17 (1 H, dd, J = 8.55, 2.17 Hz), 7.01 (1H, s), 6.74 (1 H, d, J = 7.56 Hz), 6.09 (1 H, t, J = 6.30 Hz), 3.99-3.88 (3 H, m), 3.46-3.25 (2 H, m), 2.58-2.49 (1 H, m), 2.40 (3 H, s), 2.17-2.04 (2 H, m), 2.07-1.84 (1 H, m).
19	 7-(3,4-diclorofenil)-N-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida Sólido blancuzco	10.53 ^c	497	¹ H RMN δ (ppm) (CHCl ₃ -d): 9.05 (1 H, s), 7.74 (1 H, d, J = 2.18 Hz), 7.66 (1 H, d, J = 1.33 Hz), 7.48-7.42 (1 H, m), 7.23 (1 H, d, J = 8.44 Hz), 7.15 (1 H, dd, J = 8.46, 2.21 Hz), 7.10 (1 H, d, J = 2.21 Hz), 6.90 (1 H, t, J = 1.21 Hz), 6.83 (1 H, dd, J = 8.34, 2.24 Hz), 5.73 (1 H, t, J = 5.65 Hz), 3.90 (3 H, s), 3.41-3.24 (2 H, m), 2.50-2.40 (1 H, m), 2.30 (3 H, d, J = 0.99 Hz), 2.22-2.13 (1 H, m), 1.97-1.88 (2 H, m).
20	 7-(4-fluorofenil)-N-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida Sólido blanco	2.76 ^b	447	¹ H RMN δ (ppm) (CHCl ₃ -d): 9.06 (1H,s), 7.75(1H,d,J=2.15 Hz), 7.66 (1 H, d, J = 1.33 Hz), 7.23 (1H, d, J = 8.44 Hz), 7.14 (1 H, dd, J = 8.46, 2.19 Hz), 7.11-7.02 (2 H, m), 6.97 (2 H, dd, J = 8.47, 5.11 Hz), 6.90 (1H, s), 5.77 (1 H, t, J = 5.59 Hz), 3.90 (3 H, s), 3.41-3.22 (2 H, m), 2.43 (1 H, ddt, J = 14.18, 8.59, 4.69 Hz), 2.30 (3 H, s), 2.23-2.13 (1H, m), 2.00-1.84 (2H, m).

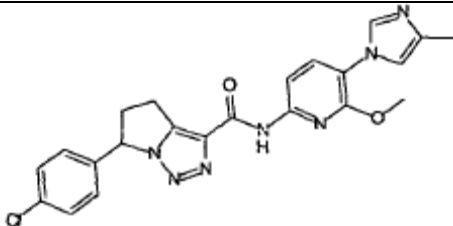
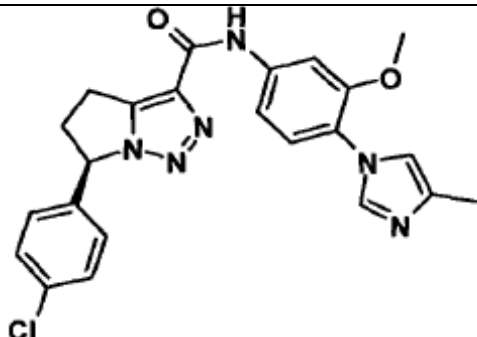
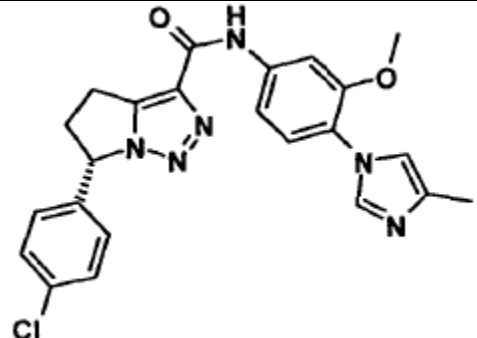
Ej	Estructura	Rt	MS	RMN
21	 7-(4-fluorofenil)-N-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida Sólido beige	9.69 ^e	428	¹ H RMN δ (ppm) (CHCl ₃ -d): 9.08 (1H, s), 8.54 (1 H, d, J = 5.26 Hz), 7.86-7.78 (2 H, m), 7.70-7.62 (2 H, m), 7.39 (1 H, s), 7.33 (1 H, dd, J = 5.41, 1.78 Hz), 7.10-7.02 (2 H, m), 7.01-6.90 (2 H, m), 5.79-5.72 (1 H, m), 3.41-3.22 (2 H, m), 2.75-2.48 (3 H, m), 2.48-2.37 (1 H, m), 2.23-2.13 (1H, m), 1.98-1.88 (2 H, m).
22	 N-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-7-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida Sólido beige	2.91 ^b	497	¹ H RMN δ (ppm) (CHCl ₃ -d): 9.09 (1 H, s), 7.75 (1 H, d, J = 2.17 Hz), 7.66 (1 H, d, J = 1.34 Hz), 7.62 (1 H, d, J = 7.91 Hz), 7.54-7.47 (1 H, m), 7.32 (1 H, s), 7.23 (1 H, d, J = 8.44Hz), 7.16(1 H, dd, J = 8.47, 2.19 Hz), 7.12 (1 H, d, J = 7.85 Hz), 6.90 (1 H, s), 5.83 (1 H, t, J = 5.70 Hz), 3.90 (3 H, s), 3.41-3.28 (2 H, m), 2.54-2.44 (1 H, m), 2.30 (3 H, d, J = 1.01 Hz), 2.27-2.17 (1 H, m), 1.95 (2 H, p, J = 6.10 Hz).
23	 (R)-7-(4-clorofenil)-N-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida Sólido blanco	2.83 ^b 23.18 ^f 37.2 ^g	463	¹ H RMN δ (ppm) (CHCl ₃ -d): 9.07 (1 H, s), 7.75 (1 H, s), 7.66 (1 H, s), 7.35 (2H, d, J = 8.12 Hz), 7.23 (1 H, d, J = 8.47 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.49, 2.17 Hz), 6.94-6.87 (3 H, m), 5.76 (1 H, t, J = 5.49 Hz), 3.90 (3 H, s), 3.42-3.22 (2 H, m), 2.48-2.38 (1 H, m), 2.30 (3 H, s), 2.23-2.13 (1 H, m), 1.92 (2 H, t, J = 6.35 Hz). [α] _D ²⁵ = -8.2 (c 2.81, CHCl ₃)

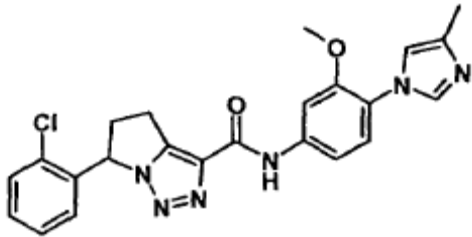
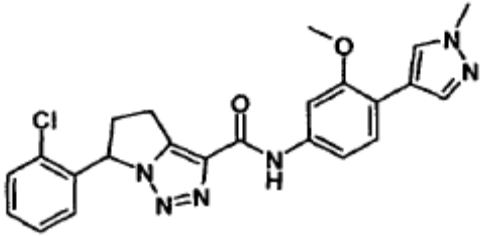
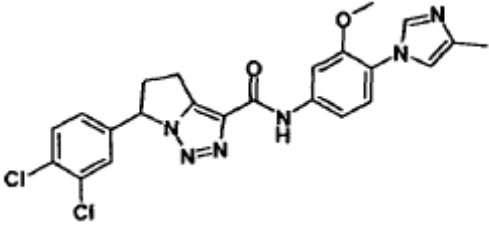
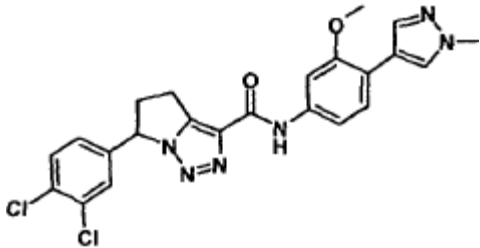
Ej	Estructura	Rt	MS	RMN
24	 (S)-7-(4-clorofenil)-N-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida Sólido blanco	2.83 ^b 18.28 ^f 22.7 ¹	463	¹ H RMN δ (ppm) (CHCl ₃ -d): 9.07 (1 H, s), 7.75 (1 H, s), 7.66 (1 H, s), 7.35 (2 H, d, J = 8.12 Hz), 7.23 (1H, d, J = 8.47 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.49, 2.17 Hz), 6.94-6.87 (3 H, m), 5.76 (1 H, t, J = 5.49 Hz), 3.90 (3 H, s), 3.42-3.22 (2 H, m), 2.48-2.38 (1 H, m), 2.30 (3 H, s), 2.23-2.13 (1 H, m), 1.92 (2 H, t, J = 6.35 Hz).
25	 N-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-7-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida Sólido blanco	10.33 ^c	497	¹ H RMN (400 MHz, CHCl ₃ -d): δ 9.08 (s, 1 H); 7.83 (d, J = 1.39 Hz, 1 H); 7.78 (d, J = 2.18 Hz, 1 H); 7.64 (d, J = 8.09 Hz, 2 H); 7.24 (s, 1 H); 7.16 (dd, J = 8.47, 2.20 Hz, 1 H); 7.10 (d, J = 8.05 Hz, 2 H); 6.93 (s, 1 H); 5.85 (t, J = 5.55 Hz, 1 H); 3.91 (s, 3 H); 3.44-3.23 (m, 2 H); 2.53-2.42 (m, 1 H); 2.33 (d, J = 1.03 Hz, 3 H); 2.26-2.16 (m, 1 H); 1.98-1.88 (m, 2 H).

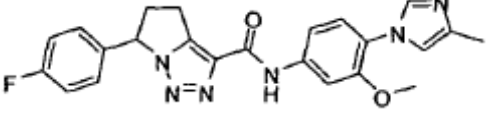
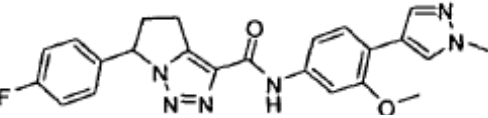
Los siguientes compuestos se prepararon a partir del intermedio Q

Ej	Estructura	Rt	MS	RMN
----	------------	----	----	-----

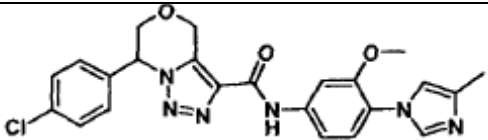
Ej	Estructura	Rt	MS	RMN
26	 6-(4-clorofenil)-N-(3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol-3-carboxamida Sólido blancuzco	3.84 ^a	437	¹ H RMN δ (ppm) (CHCl ₃ -d): 9.03 (1 H, s), 7.93 (1 H, dd, J = 12.60, 2.23 Hz), 7.70 (1 H, s), 7.42-7.30 (4 H, m), 7.11 (2 H, d, J = 8.20 Hz), 6.96 (1 H, s), 5.71 (1 H, t, J = 6.76 Hz), 3.41-3.23 (3 H, m), 2.86-2.78 (1 H, m), 2.31 (3 H, s).
27	 6-(4-clorofenil)-N-(3-ciano-4-(4-metil-1 H-imidazol-1-il)fenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol-3-carboxamida Sólido blancuzco	9.89 ^c	444	¹ H RMN δ (ppm) (CHCl ₃ -d): 9.13 (1 H, s), 8.35 (1 H, d, J = 2.50 Hz), 7.91 (1 H, dd, J = 8.78, 2.54 Hz), 7.73 (1 H, d, J = 1.49 Hz), 7.40 (3 H, t, J = 7.90 Hz), 7.12 (2 H, d, J = 8.20 Hz), 7.05 (1 H, s), 5.72 (1 H, t, J = 6.81 Hz), 3.43-3.22 (3 H, m), 2.88-2.77 (1 H, m), 2.32 (3 H, s).
28	 6-(4-clorofenil)-N-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol-3-carboxamida Sólido amarillo	2.76 ^b	449	¹ H RMN δ (ppm) (CHCl ₃ -d): 9.02 (1 H, s), 7.77 (1 H, d, J = 2.24 Hz), 7.66 (1 H, s), 7.39 (2 H, d, J = 8.17 Hz), 7.23 (1 H, d, J = 8.61 Hz), 7.16-7.09 (3 H, m), 6.90 (1 H, s), 5.71 (1 H, t, J = 6.65 Hz), 3.89 (3 H, s), 3.42-3.24 (3 H, m), 2.86-2.77 (1 H, m), 2.30 (3 H, s).

Ej	Estructura	Rt	MS	RMN
29	 6-(4-clorofenil)-N-(6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-c][1,2,3]triazol-3-carboxamida Sólido amarillo	9.9 ^e	450	¹ H RMN δ (ppm) (CHCl ₃ -d): 9.43 (1 H,s), 7.96 (1 H, d, J = 8.26 Hz), 7.70 (1 H, s), 7.59(1H, d, J = 8.25 Hz), 7.39 (2 H, d, J = 8.18 Hz), 7.11 (2 H, d, J = 8.16 Hz), 6.93 (1H, s), 5.72 (1 H, t, J = 6.71 Hz), 3.97 (3 H, s), 3.42-3.26 (3 H, m), 2.85-2.77 (1 H, m), 2.30 (3 H, s).
30	 (R)-6-(4-clorofenil)-N-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-c][1,2,3]triazol-3-carboxamida Sólido blanco	9.80 ^e 11.81 ^g	449	¹ H RMN δ (ppm) (CHCl ₃ -d): 9.02 (1 H, s), 7.78 (1 H, d, J = 2.20 Hz), 7.69 (1 H, d, J = 1.35 Hz), 7.41-7.37 (2 H, m), 7.23 (1 H, d, J = 8.46 Hz), 7.16-7.09 (3 H, m), 6.90(1H, s), 5.71 (1 H, t, J = 6.76 Hz), 3.90 (3 H, s), 3.42-3.23 (3 H, m), 2.86-2.75 (1 H, m), 2.31 (3 H, s).
31	 (S)-6-(4-clorofenil)-N-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-c][1,2,3]triazol-3-carboxamida Sólido blanco	9.77 ^e 9.17 ^g	449	¹ H RMN δ (ppm) (CHCl ₃ -d): 9.02 (1 H,s), 7.78 (1H, d,J=2.20 Hz), 7.69 (1H, d, J = 1.35 Hz), 7.41-7.37 (2 H, m), 7.23 (1H, d,J = 8.46 Hz), 7.16-7.09 (3 H, m), 6.90 (1H, s), 5.71 (1H, t, J = 6.76 Hz), 3.90 (3 H, s), 3.42-3.23 (3 H, m), 2.86-2.75 (1 H, m), 2.31 (3 H, s).

Ej	Estructura	Rt	MS	RMN
32	 6-(2-clorofenil)-N-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-c][1,2,3]triazol-3-carboxamida Sólido blancuzco	3.76 ^a	449	¹ H RMN δ (ppm) (DMSO-d ₆): 10.64 (1H, s), 7.90 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.62-7.58 (2H, m), 7.46-7.36 (2H, m), 7.32 (1H, d), 7.09 (1H, s), 6.99 (1H, d), 6.21-6.17 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.40-3.33 (1H, m), 3.24-3.20 (2H, m), 2.51 (1H, m), 2.15 (3H, s)
33	 6-(2-clorofenil)-N-(3-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-c][1,2,3]triazol-3-carboxamida Sólido rosado pálido	3.79 ^a	449	¹ H RMN δ (ppm) (DMSO-d ₆): 10.44(1H,s), 8.06 (1H,s), 7.86 (1H, s), 7.75 (1H, s), 5.98 (1H, d), 7.55 (2H, m), 7.45-7.36 (2H, m), 6.97, (1H,d), 6.2-6.16 (1H,q), 3.87(6H, s), 3.31 (1H,m), 3.24-3.19 (2H, m), 2.68 (1H, m)
34	 6-(3,4-diclorofenil)-N-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-c][1,2,3]triazol-3-carboxamida Sólido marrón	3.94 ^a	483	¹ H RMN δ (ppm) (CHCl ₃ -d): 9.01 (1H,s), 7.77(1 H,d, J = 2.19 Hz), 7.66 (1 H, s), 7.54-7.46 (1 H, m), 7.28 (1 H, d, J = 2.32 Hz), 7.23(1H,d, J=8.44Hz), 7.13(1 H, dd, J = 8.45, 2.24 Hz), 7.05-6.99 (1 H, m), 6.90 (1 H, s), 5.68 (1 H, t, J = 6.86 Hz), 3.90 (3 H, s), 3.44-3.23 (3 H, m), 2.86-2.75 (1 H, m), 2.30 (3 H, s)
35	 6-(3,4-diclorofenil)-N-(3-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-c][1,2,3]triazol-3-carboxamida	3.98 ^a	483	¹ H RMN δ (ppm) (CHCl ₃ -d): 8.95 (1H, s), 7.84 (2 H, d, J = 11.47 Hz), 7.67 (1 H, d, J = 2.07 Hz), 7.51-7.46 (2 H, m), 7.28 (1 H, d, J = 2.22 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 8.28, 2.09 Hz), 7.01 (1 H, dd, J = 8.32, 2.20 Hz), 5.67(1 H, t, J = 6.77 Hz), 3.96 (3 H, s), 3.95 (3 H, s), 3.43-3.23 (3 H, m), 2.85-2.74 (1 H, m)

Ej	Estructura	Rt	MS	RMN
	Sólido marrón			
36	 6-(4-fluorofenil)-N-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol-1-il-1,2,3-triazol-3-carboxamida Sólido blancuzco	3.46 ^a	433	¹ H RMN δ (ppm) (DMSO-d ₆): 10.61 (1H, s), 7.90 (1H, d), 7.71 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.41-7.36 (1H, m), 7.32-7.24 (3H, m), 7.08 (1H, t), 5.90 (1H, q), 3.81 (3H, s), 3.24-3.14 (3H, m), 2.76-2.71 (1H, m), 2.15 (3H, s)
37	 6-(4-fluorofenil)-N-(3-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol-1-il-1,2,3-triazol-3-carboxamida Sólido blancuzco	3.82 ^b	433	¹ H RMN δ (ppm) (DMSO-d ₆): 10.41 (1H, s), 8.06 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.75-7.50 (2H, m), 7.39-7.36 (2H, m), 7.28-7.24 (2H, m), 5.89 (1H, q), 3.87 (6H, s), 3.27-3.16 (3H, m), 2.71 (1H, m)

El siguiente compuesto se preparó del intermedio W

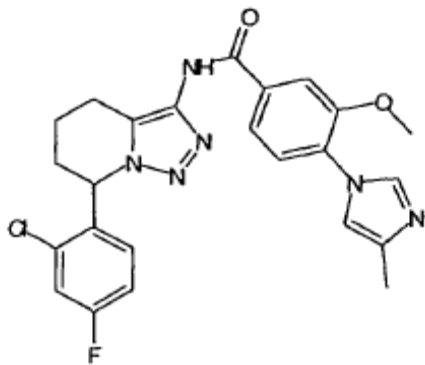
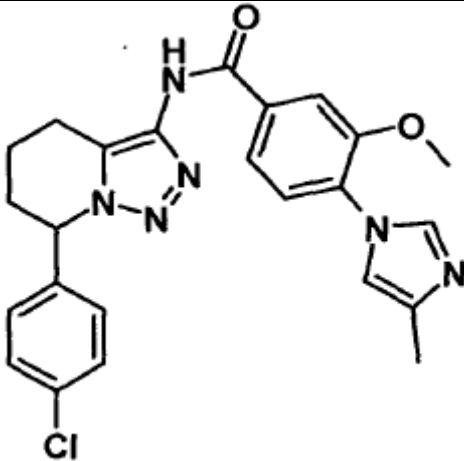
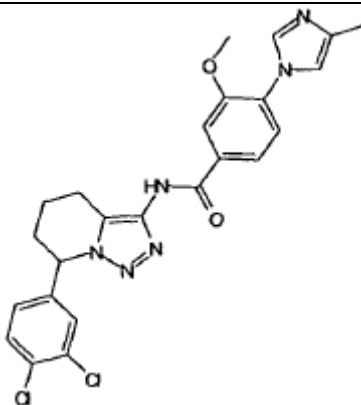
Ej	Estructura	Rt	MS	RMN
38	 7-(4-clorofenil)-N-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-6,7-dihidro-4H-[1,2,3]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina-3-carboxamida Goma blanca	3.42 ^h	465	¹ H RMN (CDCl ₃ , 300 MHz) δ 8.94-8.89 (m, 1H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.35 (d, J = 7 Hz, 2H), 7.20-7.05 (m, 4H), 6.84 (s, 1H), 5.59 (t, J = 7 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 10, 3 Hz, 2H), 4.23 (dd, J = 6, 1.5 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 6, 1.5 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.74 (s, 3H).

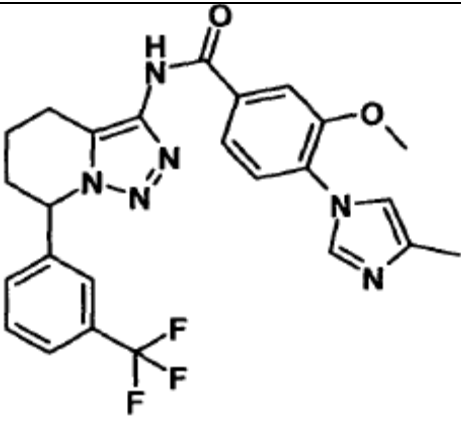
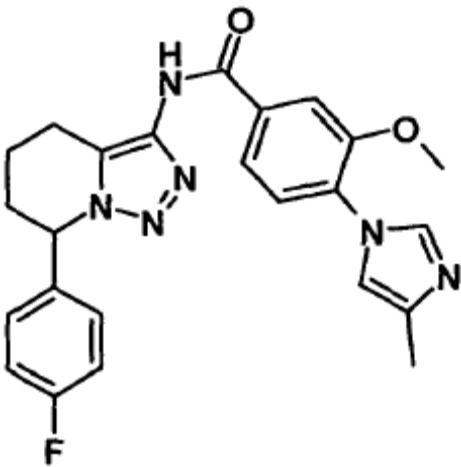
Método general D:

- 5 A una triazolo amina adecuadamente sustituida (0.247 mmol) en DMF (1 mL) se agregó un ácido carboxílico adecuadamente sustituido (0.247 mmol), HATU (hexafluorofosfato de O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio) (0.272 mmol) seguido por diisopropiletilamina (0.742 mmol) y se agitó a 25°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC preparativa para producir la amida pura.

Los siguientes compuestos se prepararon a partir del intermedio J

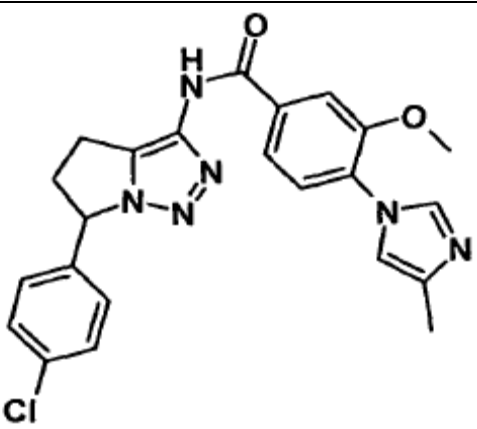
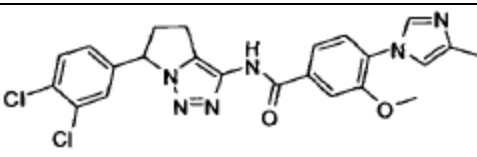
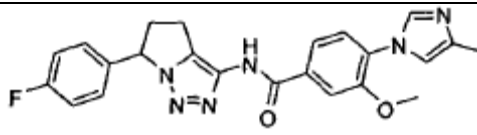
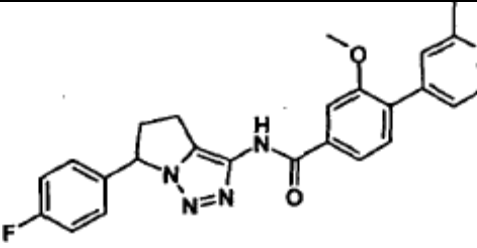
Ej	Estructura	Rt	MS	RMN
----	------------	----	----	-----

Ej	Estructura	Rt	MS	RMN
39	 N-(7-(2-cloro-4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3-il)-3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzamida goma amarillo pálido	3.6 ^a	481	¹ H RMN δ (ppm) (CHCl ₃ -d): 10.63 (1 H, s), 7.99 (1H, s), 7.78-7.72 (2 H, m), 7.29(1H, d, J = 8.40 Hz), 7.20 (1 H, dd, J = 8.21, 2.61 Hz), 6.99-6.86 (2 H, m), 6.57 (1 H, dd, J = 8.75, 5.71 Hz), 6.06 (1 H, t, J = 5.70 Hz), 3.85 (3 H, s), 3.15(1H, dt, J = 17.46, 6.01 Hz), 3.04-2.94 (1H, m), 2.48-2.37 (1 H, m), 2.34 (3 H, s), 2.27-2.18(1 H, m), 1.90 (2 H, t, J = 6.65 Hz).
40	 N-(7-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3-il)-3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzamida Sólido beige	2.64 ^b	463	¹ H RMN δ (ppm) (DMSO-d ₆): 10.77 (1 H, s), 7.94-7.84 (2 H, m), 7.74 (1H, dd, J = 8.22, 1.81 Hz), 7.56 (1 H, d, J = 8.18 Hz), 7.45 (2 H, t, J = 8.32 Hz), 7.25 (1 H, s), 7.08 (2 H, d, J = 8.26 Hz), 5.86 (1 H, t, J = 5.74 Hz), 3.95 (3 H, s), 2.93-2.74 (2 H, m), 2.40-2.31(1 H, m), 2.17(3H, s), 2.12-2.04 (1 H, m), 1.77 (2 H, s).
41	 N-(7-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3-il)-3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzamida	2.76 ^b	497	¹ H RMN δ (ppm) (CHCl ₃ -d): 10.10 (1H, s), 7.78(1H, d, J = 1.34 Hz), 7.72-7.65 (2 H, m), 7.43 (1H, d, J = 8.30 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.11 Hz), 7.16(1H, d, J = 2.15 Hz), 6.95 (1 H, s), 6.89 (1 H, dd, J = 8.33, 2.19 Hz), 5.62 (1 H, t, J = 5.98 Hz), 3.86 (3 H, s), 3.17-2.99 (2 H, m), 2.48-2.39 (1 H, m), 2.31 (3 H, s), 2.21-2.11 (1H, m), 1.97-1.84 (2 H, m).

Ej	Estructura	Rt	MS	RMN
	1H-imidazol-1-il)benzamida Sólido amarillo pálido			
42	 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-N-(7-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3-il)benzamida Sólido blancuzco	2.71 ^b	497	¹ H RMN (400 MHz, CHCl ₃ -d): δ 10.15 (s, 1H); 8.09 (s, 1H); 7.72 (d, J = 10.46 Hz, 2 H); 7.59 (d, J = 7.88 Hz, 1 H); 7.53-7.45 (m, 1 H); 7.39 (s, 1H); 7.30 (d, J = 8.03 Hz, 1 H); 7.20 (d, J = 7.86 Hz, 1 H); 7.00 (s, 1 H); 5.73 (t, J = 6.03 Hz, 1 H); 3.85 (s, 3 H); 3.17-2.99 (m, 2 H); 2.52-2.44 (m, 1H); 2.34 (s, 3 H); 2.24-2.14 (m, 1 H); 2.00-1.87 (m, 2H).
43	 N-(7-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo [1,5-a]piridin-3-il)-3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzamida Sólido beige	2.63 ^a	447	¹ H RMN (400 MHz, DEHESO-d ⁶): δ 10.77 (s, 1 H); 8.04 (s, 1 H); 7.88 (s, 1 H); 7.74 (d, J = 8.23 Hz, 1 H); 7.57 (d, J = 8.16 Hz, 1 H); 7.30 (s, 1 H); 7.23 (t, J = 8.63 Hz, 2 H); 7.11 (t, J = 6.52 Hz, 2 H); 5.84 (t, J = 5.75 Hz, 1H); 3.95 (s, 3 H); 2.92-2.73 (m, 2 H); 2.36 (d, J = 14.45 Hz, 1H); 2.19 (s, 3 H); 2.13-2.04 (m, 1H); 1.78 (s, 2 H).

Los siguientes compuestos se prepararon a partir del intermedio R

Ej	Estructura	Rt	MS	RMN
----	------------	----	----	-----

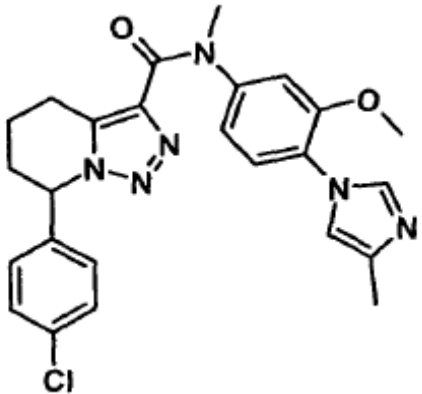
Ej	Estructura	Rt	MS	RMN
44	 N-(6-(4-clorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-c][1,2,3]triazol-3-il)-3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzamida Sólido blanco	3.07 ^a	449	¹ H RMN δ (ppm) (CH ₃ OH-d ⁶): 8.36 (1H, s), 7.87 (1H,d,J= 1.80 Hz), 7.76 (1 H, dd, J= 8.18, 1.85 Hz), 7.61 (1 H, d, J = 8.19 Hz), 7.46-7.42 (2 H, m), 7.35 (1 H, s), 7.32-7.24 (2 H, m), 5.79 (1 H, dd, J = 7.93, 5.50 Hz), 4.03 (3 H, s), 3.39-3.26 (3 H, m), 2.76-2.66 (1 H, m), 2.34 (3 H, d, J = 1.07 Hz).
45	 N-(6-(3,4-diclorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-c][1,2,3]triazol-3-il)-3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzamida Sólido blanco	2.83 ^a	483	¹ H RMN (400 MHz, CHCl ₃ -d): δ 9.51(s,1H); 7.83 (s,1H); 7.69 (d, J = 1.80 Hz, 1 H); 7.62 (dd, J = 8.17, 1.85 Hz, 1 H); 7.47 (d, J = 8.30 Hz, 1 H); 7.36(d, J = 8.12 Hz, 1H); 7.31 (d, J = 2.20 Hz, 1 H); 7.05 (dd, J = 8.31, 2.18 Hz, 1 H); 6.98 (s, 1H); 5.62 (dd, J = 8.23, 5.86 Hz, 1H); 3.95 (s, 3 H); 3.51-3.42 (m, 2 H); 3.28-3.22 (m, 1H); 2.72-2.66 (m, 1H); 2.32 (s, 3 H).
46	 N-(6-(4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-c][1,2,3]triazol-3-il)-3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzamida Sólido beige	2.56 ^b	433	¹ H RMN δ (ppm) (DMSO-d ₆): 11.24 (1H, bs), 7.91 (2H, s), 7.78 (1H, d), 7.21-7.37 (5H, m), 5.83 (1H, q), 3.96 (3H, s), 3.30-3.12 (3H, m), 2.66-2.54 (1H, m), 2.17 (3H, s)
47	 N-(6-(4-fluorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-c][1,2,3]triazol-3-il)-3-metoxi-4-(2-metilpiridin-4-il)benzamida	9.17 ^e	444	¹ H RMN δ (ppm) (DMSO-d ₆): 11.23(1H, bs), 8.49(1H, d), 7.75 . (1H, d), 7.50(1H,d), 7.41(1H, s), . 7.48-7.20 (6H, m), 5.91 (1H, q), 3.89 (3H, s), 3.36-3.10 (3H, m), 2.65-2.55 (1H, m), 2.50 (3H, s)

Ej	Estructura	Rt	MS	RMN
	Sólido marrón			

Método general E:

5 A una amida sustituida adecuadamente (0.422 mmol) en THF (4 ml) se agregó NaH (0.422 mmol, 60% en aceite) y la reacción se agitó a 25°C durante 1 hora. Esta luego se trato con yoduro de metilo (0.422 mol) con agitación a 25°C durante 24 horas en un tubo sellado. La reacción se sometió a partición entre DCM y agua. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtró, y se evaporó hasta secado bajo vacío. El residuo crudo se disolvió en DMSO y purificó mediante HPLC preparativa.

10 Por ejemplo, 7-(4-clorofenil)-N-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-N-metil-4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida se aisló en 19% de rendimiento. ¹H RMN δ (ppm) (CHCl₃-d): 7.71 (1H, s), 7.28 (2H, m), 7.21 (1H, d), 6.97 (1H, s), 6.87 (4H, m), 5.63 (1H, t), 3.81 (3H, s), 3.67 (3H, bs), 3.22-3.12 (2H, m), 2.4-2.33 (1H m), 2.30 (3H, s), 2.16-2.08 (1H, m), 1.91-1.83 (2H, m). LC/MS (M+H)⁺ 477

Ej	Estructura	Rt	MS	RMN
48	 7-(4-clorofenil)-N-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-N-metil-4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida Sólido blanco	9.56 ^c	477	¹ H RMN δ (ppm) (CHCl ₃ -d): 7.71 (1H, s), 7.28 (2H, m), 7.21 (1H, d), 6.97 (1H, s), 6.87 (4H, m), 5.63 (1H, t), 3.81 (3H, s), 3.67 (3H, bs), 3.22-3.12 (2H, m), 2.4-2.33 (1H m), 2.30 (3H, s), 2.16-2.08 (1H, m), 1.91-1.83 (2H, m)

15 Los compuestos de esta invención se pueden aislar en asociación con moléculas de solvente mediante cristalización en un solvente apropiado o mediante evaporación de un solvente apropiado.

Las sales farmacéuticamente aniónicas aceptables de los compuestos de Fórmula (I), que contienen un centro básico, se pueden preparar de una manera convencional. Por ejemplo, una solución de la base libre se puede tratar con un ácido adecuado, ya sea puro o en una solución adecuada, y la sal resultante aislada mediante filtración o mediante evaporación bajo vacío del solvente de reacción.

20 Las sales catiónicas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I), que contienen un centro ácido, se pueden preparar de una manera convencional. Por ejemplo, una solución del ácido libre se puede tratar con una base adecuada, ya sea pura o en una solución adecuada, y la sal resultante se aísla mediante filtración o mediante evaporación bajo vacío del solvente de reacción. En algunos casos, las sales se pueden preparar al mezclar una solución del ácido con una solución de una sal alcalina o alcalinotérrea (por ejemplo, etilhexanoato de sodio, oleato de magnesio), que emplean un solvente en el que la sal alcalina o alcalinotérrea deseada de los compuestos de Fórmula (I) se precipitan, o se pueden aislar de otra forma por concentración y adición de un no solvente.

Ambos tipos de sales se pueden formar o interconvertir utilizando técnicas de resina de intercambio iónico.

Dependiendo de las condiciones utilizadas, los tiempos de reacción son por lo general entre unos pocos minutos y 14 días. La temperatura de reacción está entre aproximadamente -30°C y aproximadamente 140°C, normalmente entre -10°C y 90°C, en particular entre aproximadamente 0°C y 70°C.

- 5 Los compuestos de la Fórmula (I) y las fórmulas relacionadas adicionalmente se pueden obtener al liberar los compuestos de la fórmula (I) a partir de uno de sus derivados funcionales mediante tratamiento con un agente de solvólisis o hidrogenólisis.

10 Los materiales de partida preferidos para la solvólisis o hidrogenólisis son aquellos que corresponden a la fórmula I y fórmulas relacionadas, pero contienen grupos amino y/o hidroxilo protegidos correspondientes en lugar de uno o más grupos amino libre y/o grupos hidroxilo, preferiblemente aquellos que llevan un grupo protector de amino en lugar de un átomo de H unido a un átomo de N, en particular aquellos que llevan un grupo R*-N, en el que R* denota un grupo protector de amino, en lugar de un grupo HN, y/o aquellos que llevan un grupo protector de hidroxilo en lugar del átomo de H de un grupo hidroxilo, por ejemplo aquellos que corresponden a la Fórmula I, pero llevan un grupo -OOR**, en el que R** denota un grupo protector de hidroxilo, en lugar de un grupo -COOH.

- 15 También es posible para una pluralidad de grupos amino y/o hidroxilo protegidos (iguales o diferentes) estar presentes en la molécula del material de partida. Si los grupos protectores presentes son diferentes entre sí, pueden en muchos casos ser divididos selectivamente.

20 El término "grupo protector de amino" es conocido en términos generales y se relaciona con grupos que son adecuados para proteger (bloquear) un grupo amino contra reacciones químicas, pero que son fáciles de eliminar después de que la reacción química deseada se ha llevado a cabo en la molécula en otro lugar. Típicos de dichos grupos son, en particular, grupos acilo no sustituido o sustituido, arilo, aralcoximetilo o aralquilo. Debido a que los grupos protectores de amino se eliminan después de la reacción deseada (o secuencia de reacción), su tipo y tamaño, adicionalmente no son cruciales; sin embargo, se da preferencia a aquellos que tienen 1-20, en particular 1-8 átomos de carbono. El término "grupo acilo" se debe entender en el sentido más amplio en relación con el presente procedimiento. Incluye grupos acilo derivados de ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, y, en particular, grupos alcoxi-carbonilo, ariloxycarbonilo y especialmente aralcoxycarbonilo. Ejemplos de dichos grupos acilo son alcanilo, tal como acetilo, propionilo y butirilo; aralcanilo, tal como fenilacetilo; aroilo, tal como benzoilo y toliilo; ariloxialcanilo, tal como POA; alcoxycarbonilo, tales como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, BOC (terc-butoxycarbonil) y 2-yodoetoxycarbonilo; aralcoxycarbonilo, tal como CBZ ("carbobenzoil"), 4-metoxibenciloxycarbonilo y FMOC; y arilsulfonilo, tal como Mtr. Los grupos protectores de amino preferidos son BOC y Mtr, adicionalmente CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.

35 El término "protector de grupo hidroxilo" igualmente se conoce en términos generales y se relaciona con grupos que son adecuados para proteger un grupo hidroxilo contra las reacciones químicas, pero son fáciles de eliminar después de que la reacción química deseada se ha llevado a cabo en otra parte de la molécula. Típicos de dichos grupos son los grupos arilo, aralquilo o acilo no sustituidos o sustituidos mencionados anteriormente, además también grupos alquilo. La naturaleza y el tamaño de los grupos protectores de hidroxilo no son cruciales puesto que se eliminan de nuevo después de la reacción química deseada o secuencia de reacción; Se da preferencia a grupos que tienen 1-20, en particular 1-10, átomos de de carbono. Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo son, entre otros, bencilo, 4-metoxibencilo, p-nitrobenzoilo, p-toluenosulfonilo, tert-butilo y acetilo, donde se prefieren particularmente bencilo y tert-butilo.

45 Los compuestos de la Fórmula I y las fórmulas relacionadas se liberadnos de sus derivados funcionales (dependiendo del grupo protector utilizado) por ejemplo, ácidos inorgánicos fuertes, tales como ácido clorhídrico, ácido perclórico o ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tales como ácido tricloroacético, TFA o ácidos sulfónicos, tales como el ácido de benceno- o p-toluenosulfónico. La presencia de un solvente inerte adicional es posible, pero no siempre es necesario. Los solventes inertes adecuados son preferiblemente orgánicos, por ejemplo ácidos carboxílicos, tales como ácido acético, éteres, tales como tetrahidrofurano o dioxano, amidas, tales como DMF, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, adicionalmente también alcoholes, tales como metanol, etanol o isopropanol, y agua. Las mezclas de los solventes mencionados anteriormente adicionalmente son adecuadas. El TFA se utiliza preferiblemente en exceso sin adición de un solvente adicional, y el ácido perclórico se utiliza preferiblemente en la forma de una mezcla de ácido acético y ácido perclórico al 70% en la relación 9:1. Las temperaturas de reacción para la división son ventajosamente entre aproximadamente 0 y aproximadamente 50°C, preferiblemente entre 15 y 30°C (temperatura ambiente).

55 Los grupos BOC, OtBut y Mtr pueden, por ejemplo, preferiblemente dividirse utilizando TFA en diclorometano o utilizando aproximadamente HCl 3 a 5 N en dioxano a 15-30°C, y el grupo FMOC se puede dividir utilizando un aproximadamente 5 a 50% de solución de dimetilamina, dietilamina o piperidina en DMF a 15-30°C.

- Los grupos protectores que se pueden eliminar por hidrogenólisis (por ejemplo CBZ, bencilo o la liberación del grupo amidino a partir del derivado de oxadiazol del mismo) se pueden dividir, por ejemplo, mediante tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo un catalizador de metal noble, tal como paladio, ventajosamente sobre un soporte, tal como carbono). Los solventes adecuados aquí son aquellos indicados anteriormente, en particular, por ejemplo, alcoholes, tales como metanol o etanol, o amidas, como DMF. La hidrogenólisis se lleva a cabo generalmente a temperaturas entre aproximadamente 0 y 100°C y presiones entre aproximadamente 1 y 200 bar, preferiblemente a 20-30°C y 1-10 bar. La hidrogenólisis del grupo CBZ se logra, por ejemplo, en Pd/C al 5 a 10% en metanol o con formato de amonio (en lugar de hidrógeno) sobre Pd/C en metanol/DMF a 20-30°C.
- 10 Ejemplos de solventes inertes adecuados son hidrocarburos, tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorometano, trifluorometilbenceno, cloroformo o diclorometano; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o tert-butanol; éteres, tales como éter de dietilo, éter de diisopropilo, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol, tales como etilenglicol monometil o monoetil éter o etilenglicol dimetil éter (diglima); cetonas, tales como acetona o butanona; amidas, tales como acetamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona (NMP) o dimetil-formamida (DMF); nitrilos, tales como acetonitrilo; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, tales como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitro, tales como nitrometano o nitrobenceno; ésteres, tales como acetato de etilo, o mezclas de dichos solventes.
- 15 Los ésteres se pueden hidrolizar, por ejemplo, utilizando HCl, H₂SO₄, o utilizando LiOH, NaOH o KOH en agua, agua/THF, agua/THF/etanol o agua/dioxano, a temperaturas entre 0 y 100°C.
- Los grupos amino libres, adicionalmente se pueden acilar de una manera convencional utilizando un cloruro o anhídrido de acilo o alquilar utilizando un haluro de alquilo no sustituido o sustituido, de manera ventajosa en un solvente inerte, tal como diclorometano o THF y/o en presencia de una base, tal como trietilamina o piridina, a temperaturas entre -60°C y +30°C.
- 25 La Fórmula (I) y las fórmulas relacionadas también abarca las formas ópticamente activas (estereoisómeros), enantiómeros, racematos, diastereómeros e hidratos y solvatos de estos compuestos. El término "solvatos de los compuestos" se entiende como aducciones de moléculas de solvente inertes sobre los compuestos que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono- o dihidratos o alcoholatos.
- 30 La Fórmula (I) y las fórmulas relacionadas también abarca mezclas de los compuestos de la Fórmula I, por ejemplo mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en la relación 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000.
- Estos son particularmente preferiblemente mezclas de compuestos estereoisoméricos.
- Las formulaciones farmacéuticas se pueden administrar en forma de unidades de dosificación, que comprenden una cantidad predeterminada de ingrediente activo por unidad de dosificación. Dicha unidad puede comprender, por ejemplo, 0.5 mg a 1 g, preferiblemente 1 mg a 700 mg, en particular preferiblemente 5 mg a 100 mg, de un compuesto de acuerdo con la invención, dependiendo de la condición de la enfermedad tratada, el método de administración y la edad, peso y estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas se pueden administrar en forma de unidades de dosificación que comprenden una cantidad predeterminada de ingrediente activo por unidad de dosificación. Las formulaciones de unidades de dosificación preferidas son aquellas que comprenden una dosis diaria o una dosis parcial, como se indicó anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un ingrediente activo. Adicionalmente, las formulaciones farmacéuticas de este tipo se pueden preparar utilizando un proceso, que se conoce generalmente en la técnica farmacéutica.
- 35 Las formulaciones farmacéuticas se pueden adaptar para administración a través de cualquier método adecuado deseado, por ejemplo por métodos orales (que incluye bucal o sublingual), rectal, nasal, tópico (que incluye bucal, sublingual o transdérmico), vaginal o parenteral (que incluye subcutáneo, intramuscular, intravenoso o intradérmico).
- 40 Dichas formulaciones se pueden preparar utilizando los procedimientos conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, combinando el ingrediente activo con el excipiente(s) o adyuvante(s).
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral se pueden administrar como unidades separadas, tales como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o alimentos de espuma comestibles; o emulsiones líquidas aceite en agua o emulsiones líquidas agua o en aceite.
- 50 De esta manera, por ejemplo, en el caso de la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente de ingrediente activo se puede combinar con un excipiente inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, etanol, glicerol, agua y similar. Los polvos se preparan al triturar el compuesto a un tamaño fino adecuado y mezclarlo con un excipiente farmacéutico triturado de manera similar, tal como, por ejemplo,

un carbohidrato comestible, tal como, por ejemplo, almidón o manitol. Un sabor, conservante, dispersante y colorante pueden estar presentes igualmente.

Las cápsulas se producen al preparar una mezcla en polvo como se describió anteriormente y llenar las cubiertas de gelatina formadas de la misma. Los deslizantes y lubricantes, tales como, por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida, se pueden agregar a la mezcla de polvo antes de la operación de llenado. Un disgregante o solubilizante, tal como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, pueden igualmente ser agregados con el fin de mejorar la disponibilidad del medicamento después de que se ha tomado la cápsula.

Además, si se desea o es necesario, se pueden incorporar aglutinantes, lubricantes y desintegrantes, así como colorantes del mismo modo en la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes a base de maíz, caucho natural y sintético, tales como, por ejemplo, acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Los lubricantes utilizados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin estar restringidos a ellos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, mediante la preparación de una mezcla en polvo, granulación o prensado seco de la mezcla, agregar un lubricante y un disgregante y prensar la mezcla entera para dar comprimidos. Una mezcla en polvo se prepara al mezclar el compuesto triturado de manera adecuada con un diluyente o una base, como se describió anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante, tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, una disolución retardante, tal como, por ejemplo, parafina, un acelerador de absorción, tal como, por ejemplo, una sal cuaternaria, y/o un absorbente, tal como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato de dicalcio. La mezcla de polvo se puede granular al humedecer con un aglutinante, tal como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de celulosa o materiales polímeros y prensar a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla en polvo se puede pasar a través de una máquina de formación de comprimidos, que da grumos de forma no uniforme que se rompen para formar gránulos. Los gránulos se pueden lubricar mediante adición de ácido esteárico, una sal estearato, talco o aceite mineral con el fin de evitar que se peguen a los moldes de fundición de comprimidos. La mezcla lubricada se prensa para dar comprimidos. Los ingredientes activos también se pueden combinar con un excipiente inerte que fluye libremente y luego presionar directamente para dar comprimidos sin llevar a cabo las etapas de granulación o prensado en seco. Una capa protectora transparente u opaca que consiste de una capa de sellado de goma laca, una capa de azúcar o material de polímero y una capa de brillo de cera puede estar presente. Los colorantes se pueden agregar a estos recubrimientos con el fin de ser capaces de diferenciar entre diferentes unidades de dosificación.

Los líquidos orales, tales como, por ejemplo, solución, jarabes y elixires, se pueden preparar en forma de unidades de dosificación de tal manera que una cantidad dada comprende una cantidad predeterminada de los compuestos. Los jarabes se pueden preparar al disolver los compuestos en una solución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan utilizando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular por dispersión de los compuestos en un vehículo no tóxico. Los solubilizantes y emulsionantes, tales como, por ejemplo, alcoholes etoxilados de isoestearilo y éteres de polioxietileno sorbitol, conservantes, aditivos de sabor, tales como, por ejemplo, aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales y similares,.

Las formulaciones de unidades de dosificación para la administración oral, si se desean, se pueden encapsular en microcápsulas. La formulación también se puede preparar de tal manera que la liberación se prolongue o retarde, tal como, por ejemplo, mediante recubrimiento o incrustación de material en partículas en polímeros, cera y similares.

Los compuestos de la Fórmula (I), y las fórmulas relacionadas y sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos y otros ingredientes activos también se pueden administrar en la forma de sistemas de liberación de liposomas, tales como, por ejemplo, pequeñas vesículas unilamelares, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de diversos fosfolípidos, tales como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la Fórmula (I), y las fórmulas relacionadas y las sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos y los otros ingredientes activos también se pueden suministrar utilizando anticuerpos monoclonales como portadores individuales a los que se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos también se pueden acoplar a polímeros solubles como portadores de medicamentos específicos. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropil-metacrilamidofenol, polihidroxietilaspártamido-fenol u óxido de polietileno, polilisina sustituida por radicales de palmitoilo. Los compuestos adicionalmente se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para conseguir la liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, ácido poliláctico, poli-epsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poli-ortoésteres, poliactales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque de hidrogeles reticulados o anfipáticos. Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica se pueden administrar como parches independientes para contacto prolongado, cercano a la epidermis

del receptor. De esta manera, por ejemplo, el ingrediente activo se puede suministrar desde el parche mediante iontoforesis, como se describe en términos generales en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Los compuestos farmacéuticos adaptados para administración tópica se pueden formular como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.

5 Para el tratamiento del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo boca y piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como una pomada tópica o crema. En el caso de la formulación para dar una pomada, el ingrediente activo se puede emplear ya sea con una base de crema parafínica o miscible en agua. Alternativamente, el ingrediente activo se puede formular para dar una crema con una base de crema de aceite en agua o base de agua en aceite.

10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en el ojo incluyen gotas para ojos, en las que el ingrediente activo se disuelve o suspende en un portador adecuado, en particular un solvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en la boca comprenden pastillas para chupar, pastillas y enjuagues bucales.

15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal se pueden administrar en forma de supositorios o enemas.

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal en la que la sustancia portadora es un sólido, comprende un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el rango de 20-500 micras, que se administra de la manera en que se toma el tabaco, es decir, mediante inhalación rápida a través de las fosas nasales desde un recipiente que contiene el polvo mantenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para la administración como pulverizador nasal o gotas para la nariz con un líquido como sustancia portadora abarcan soluciones de principios activos en agua o aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración por inhalación abarcan polvos o nieblas finamente divididos en partículas, que se pueden generar por varios tipos de dispensadores presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal se pueden administrar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización.

30 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que comprenden antioxidantes, reguladores, bacteriostáticos y solutos, por medio de los cuales la formulación se hace isotónica con la sangre del receptor que se va a tratar; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones se pueden administrar en una sola dosis o recipientes se múltiples dosis, por ejemplo ampollas y frascos sellados, y se almacenan en estado seco por congelamiento (lío filizado), de tal manera que es necesario sólo la adición del líquido portador estéril, por ejemplo agua para propósitos de inyección, inmediatamente antes de su uso.

35 Las soluciones y suspensiones inyectables preparadas de acuerdo con la receta se pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

Sobra decir que, además de los constituyentes mencionados particularmente anteriormente, las formulaciones también pueden comprender otros agentes habituales en la técnica con respecto al tipo particular de formulación; de esta manera, por ejemplo, las formulaciones adecuadas para administración oral pueden comprender sabores.

40 Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), y las fórmulas relacionadas y del otro ingrediente activo depende de una serie de factores, que incluyen, por ejemplo, edad y peso del animal, la condición de la enfermedad precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y el método de administración, y se determina en última instancia por el médico o veterinario tratante. Sin embargo, una cantidad efectiva de un compuesto está generalmente en el rango de 0.1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y, particularmente, normalmente en el rango de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Por lo
45 tanto, la cantidad real por día para un mamífero adulto de 70 kg es por lo general entre 70 y 700 mg, en donde esta cantidad se puede administrar como una dosis individual por día o por lo general en una serie de dosis parciales (tales como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de tal manera que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad efectiva de una sal o solvato o de un derivado fisiológicamente funcional del mismo se puede determinar como la fracción de la cantidad efectiva del compuesto por se.

50 **Ejemplo 49:** Ensayos *in vitro*

Ensayo de liberación del péptido β amiloide ($A\beta_{42}$ y $A\beta_{Total}$) para determinar los valores de IC_{50} .

- El ensayo de liberación del péptido β amiloide ($A\beta_{42}$ y $A\beta_{Total}$) se realiza en placas de microtitulación de 384 pozos (Perkin Elmer AlphaPlate # 6008350) en un volumen final de 20 μ l, utilizando sobrenadante procedente de células APPswe- HEK expuestas a compuestos de prueba. Los compuestos se disuelven y se diluyen en DMSO al 100% y se incuban con células APPswe-HEK durante 24 horas a 37°C en CO_2 al 5%. El sobrenadante de células APPswe-HEK se mezcla con anticuerpos: para detección de $A\beta_{42}$: Kit AlphaLISA amiloide β 1-42 (Perkin Elmer AL203L) perlas aceptoras de anticuerpo específico a β 1-42 anti-amiloide, anticuerpo " β 1-42" anti-amiloide biotinilado y donantes de estreptavidina (SA) diluidos en regulador AlphaLISA (para las instrucciones del proveedor). Para detección total de $A\beta$: perlas aceptoras Custom Anti-amiloide β total (perlas aceptoras 6E10), anticuerpo " β 1-42" anti-amiloide biotinilado (Perkin Elmer AL203L) y perlas de donantes de estreptavidina (SA) diluidas en regulador AlphaLISA (para las instrucciones del proveedor). Después de la adición del sobrenadante a la mezcla de anticuerpos, el ensayo se incubó 4 h y 30 minutos. La liberación del péptido amiloide β ($A\beta_{42}$ y $A\beta_{Total}$) se mide con un lector de multimodo Pherastar FS (BMG) utilizando el módulo de AlphaScreen.

Ensayo de viabilidad celular para determinar los valores de IC_{50} .

- El ensayo de viabilidad celular se realizó en placas de microtitulación de 384 pozos (Corning # 3712) en un volumen final de 30 μ l, utilizando placas que contienen células APPswe-HEK expuestas a compuestos de prueba durante 24 horas. Después de la adición de un volumen igual de CellTiter- Glo (Promega) a las células, se incubó el ensayo de 10 minutos. La viabilidad celular se mide con un lector de multimodo Pherastar FS (BMG) utilizando la luminiscencia más módulo.

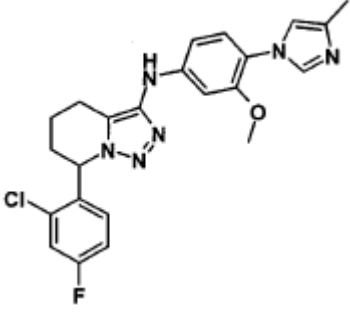
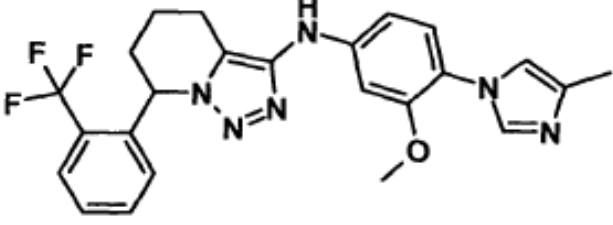
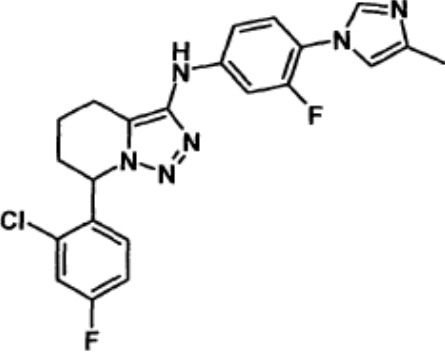
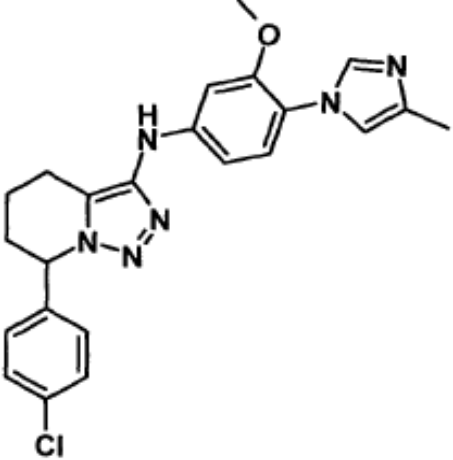
20 Inmunoprecipitación y espectrometría de masas MALDI-TOF

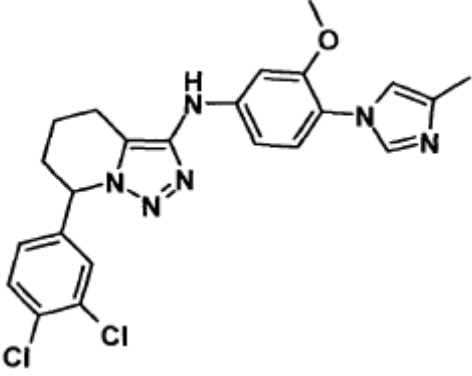
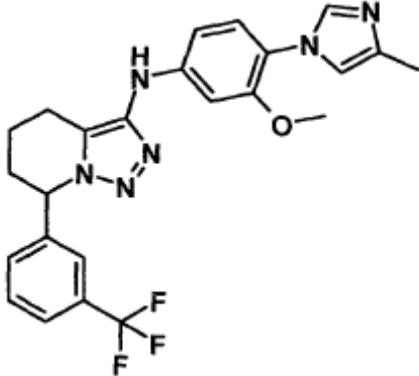
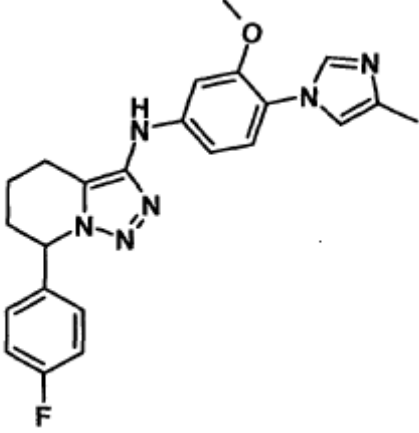
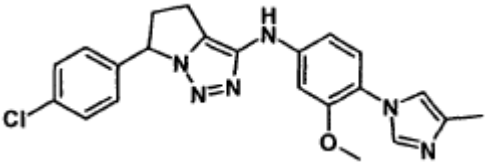
Las células de riñón embrionarias humanas que sobreexpresan la variante ^{K595N/M596L} sueca APP (HEK-APPsw) se cultivaron en presencia de dimetilsulfóxido al 0.5% (DMSO) o compuesto durante 16 h. Los péptidos $A\beta$ se inmunoprecipitaron a partir de medio condicionado con anticuerpos monoclonales de ratón 6E10 y 4G8 (ambos de Covance, Princeton, NJ, EE.UU.) a temperatura ambiente durante 3 h.

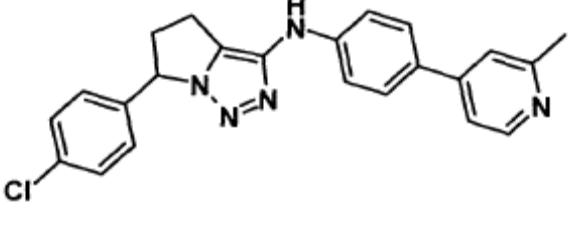
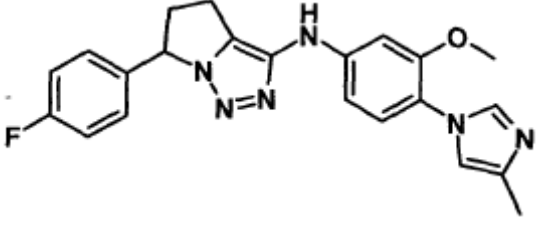
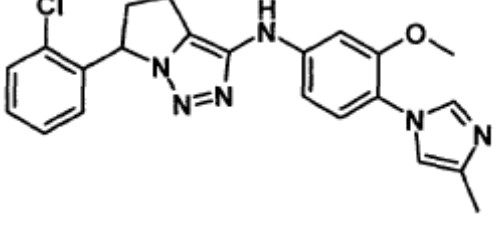
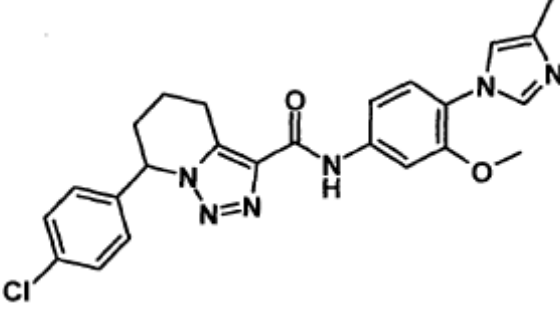
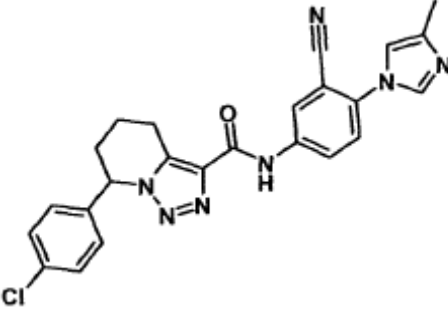
- Todas las muestras se clavarón con un calibrador interno de Beta-Amiloide marcado isotópicamente con ¹³C ¹⁵N de 60 ng (1-40) (Anaspec, Fremont, CA, EE.UU.) antes de inmunoprecipitación.

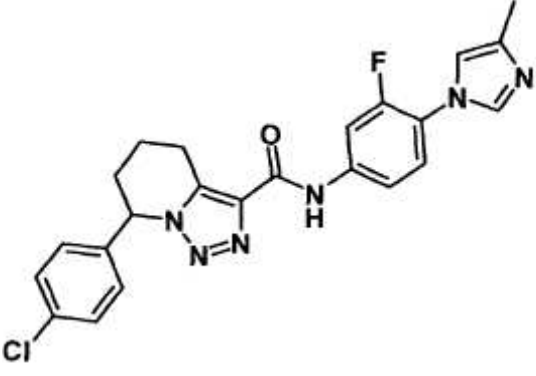
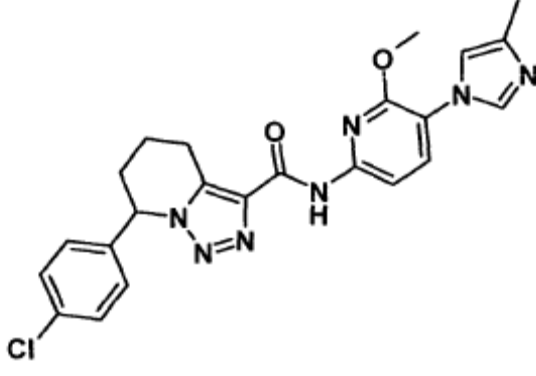
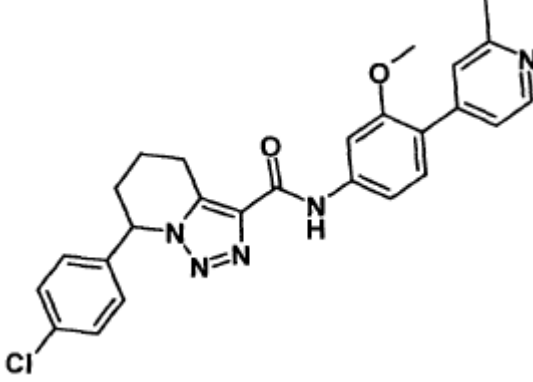
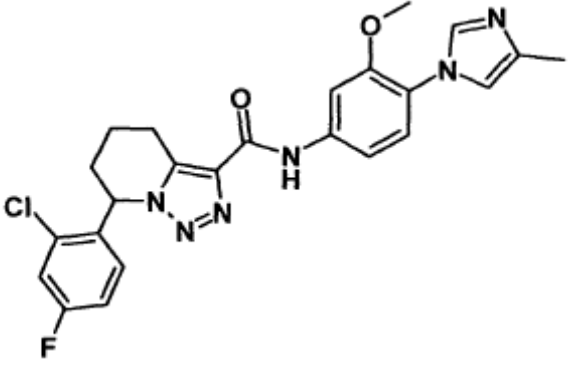
- Los inmunocomplejos se capturaron con dinaperlas magnéticas de IgG anti- ratón de de cabra (Invitrogen, Paisley, Reino Unido) durante la noche a 4°C, seguido de lavado repetido de las perlas de acuerdo con (Behr, 2002, J. Neurochem. 82: 563-575). Los péptidos se eluyeron de las perlas con ácido trifluoroacético al 0.1%. Las muestras se observaron en una placa MALDI TOF y también se observó un volumen equivalente 1:1 de matriz de ácido α -ciano-4-hidroxicinámico en ácido trifluoroacético al 0.1%, acetonitrilo al 50% en la placa. Posteriormente se realizó espectrometría de masas con analizador de tiempo de vuelo y desorción/ionización mediante láser asistida por matriz (MALDI-TOF) de los péptidos $A\beta$ en un espectrómetro Voyager-DE™ PRO de masas (Applied Biosystems, Foster City, CA, EE.UU.) en el modo de iones positivos lineales que promedias 5 tiempos de 100 disparos por cada muestra. Para el análisis de datos, las intensidades de los picos individuales se normalizaron al calibrador interno al calcular la relación de péptido versus la intensidad de pico del calibrador. Los cambios después de tratamiento con compuesto se expresaron en relación a las relaciones individuales obtenidas para el control de DMSO.

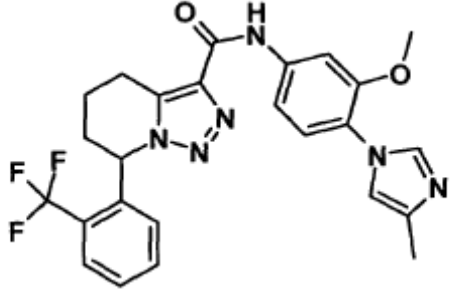
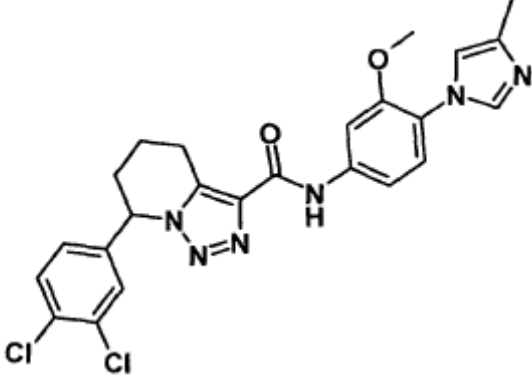
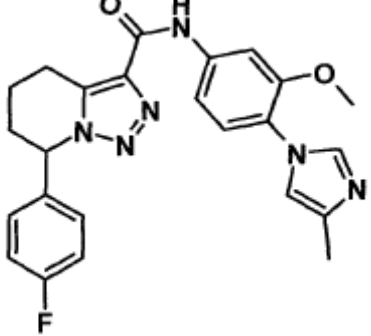
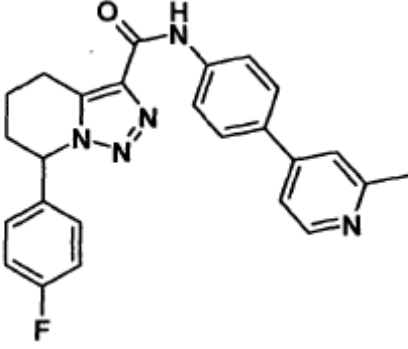
Ejemplo No	Estructura	Rangos IC_{50} Ab42	Rangos de selectividad Abtot/Ab42
------------	------------	-----------------------	--------------------------------------

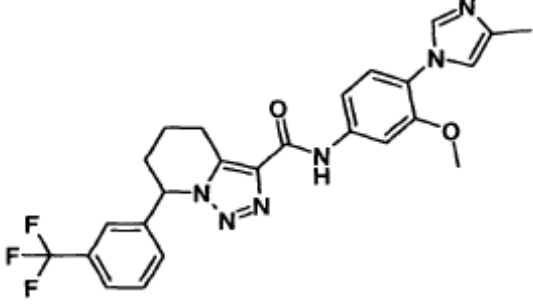
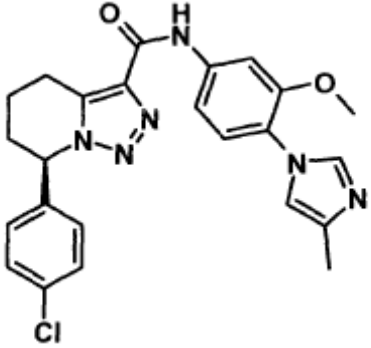
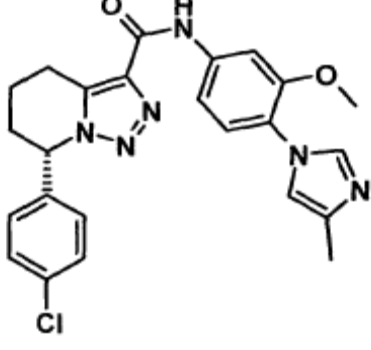
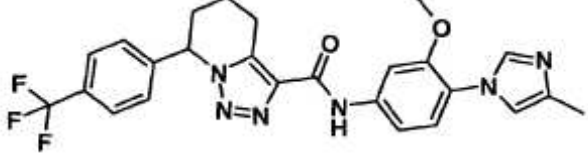
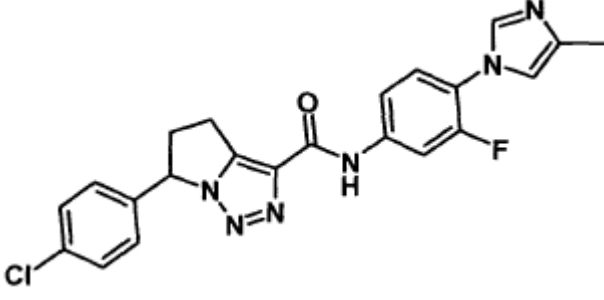
Ejemplo No	Estructura	Rangos IC50 Ab42	Rangos de selectividad Abtot/Ab42
1		b	b
2		b	a
3		b	b
4		b	b

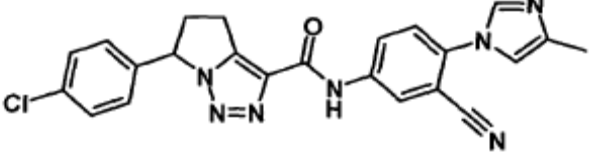
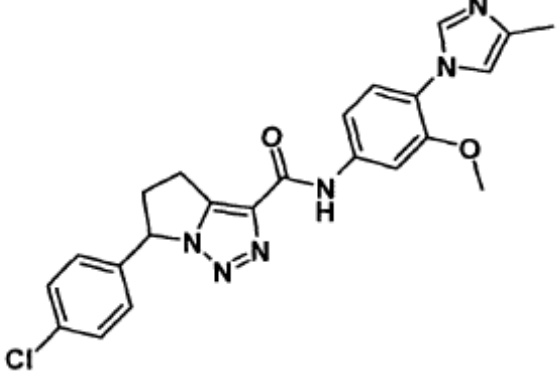
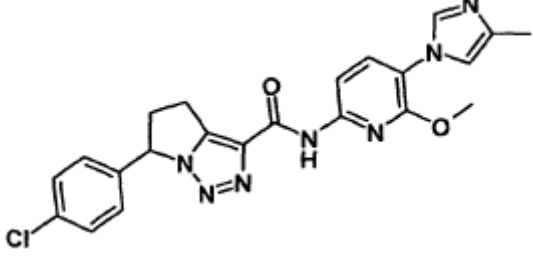
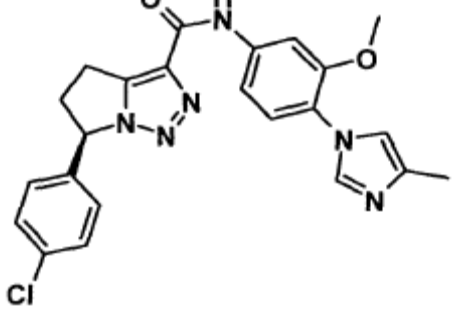
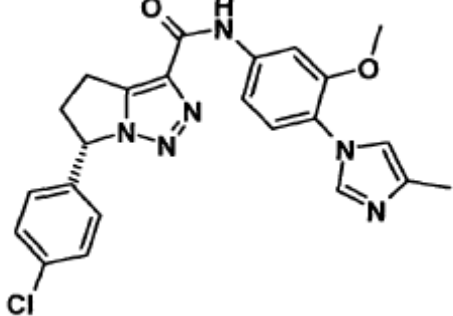
Ejemplo No	Estructura	Rangos IC50 Ab42	Rangos de selectividad Abtot/Ab42
5		b	b
6		b	b
7		b	b
8		b	a

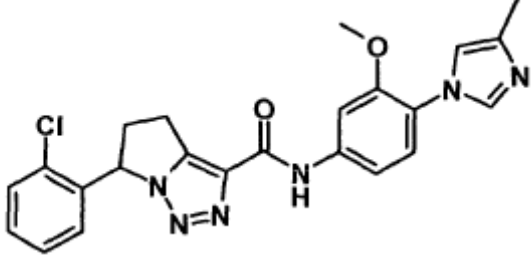
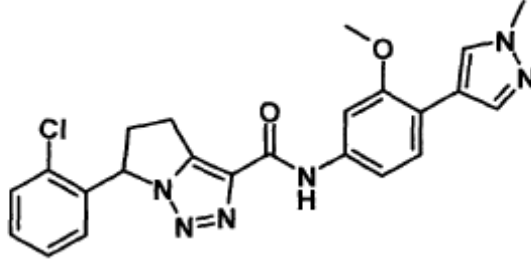
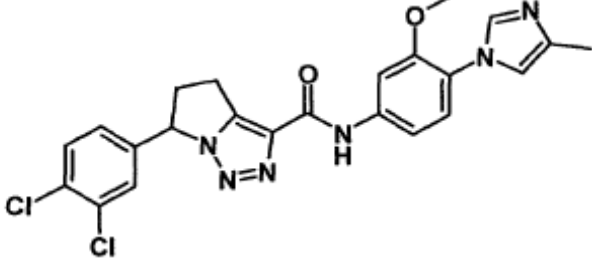
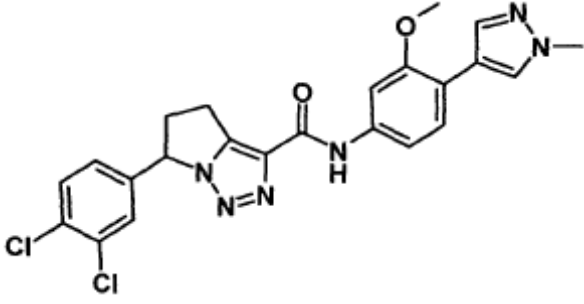
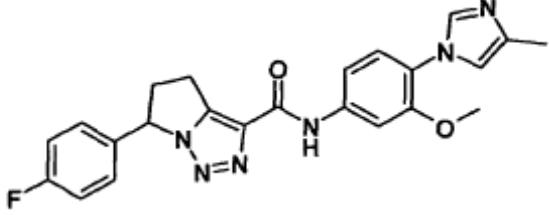
Ejemplo No	Estructura	Rangos IC50 Ab42	Rangos de selectividad Abtot/Ab42
9		b	a
10		b	a
11		b	b
12		a	b
13		b	c

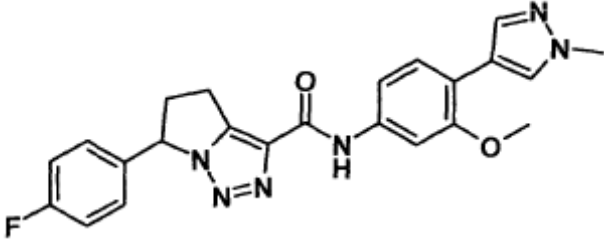
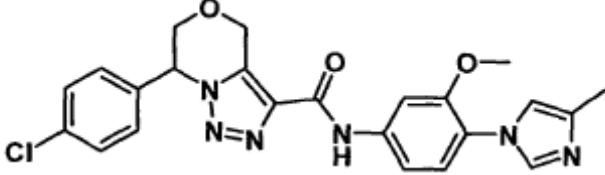
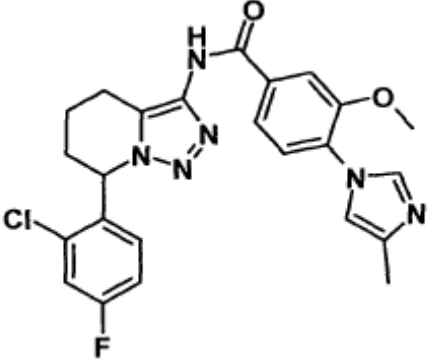
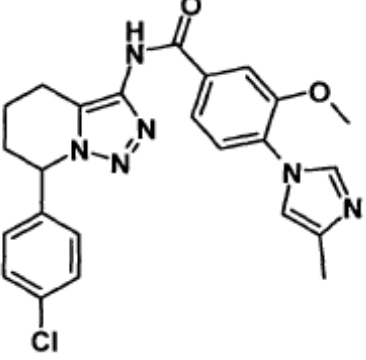
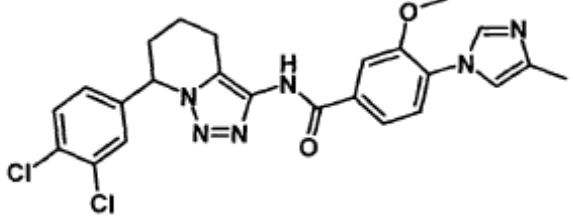
Ejemplo No	Estructura	Rangos IC50 Ab42	Rangos de selectividad Abtot/Ab42
14		b	c
15		c	c
16		b	c
17		b	c

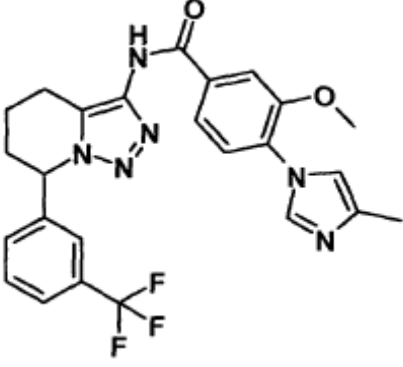
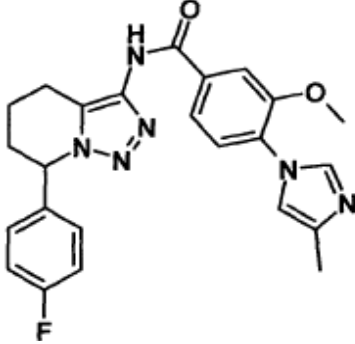
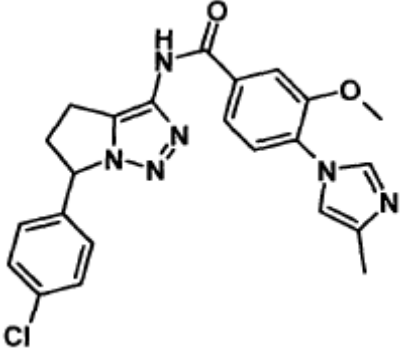
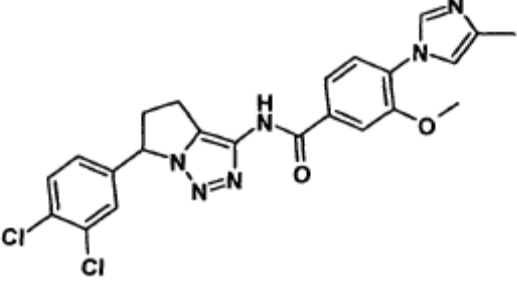
Ejemplo No	Estructura	Rangos IC50 Ab42	Rangos de selectividad Abtot/Ab42
18		b	c
19		a	b
20		b	b
21		d	d

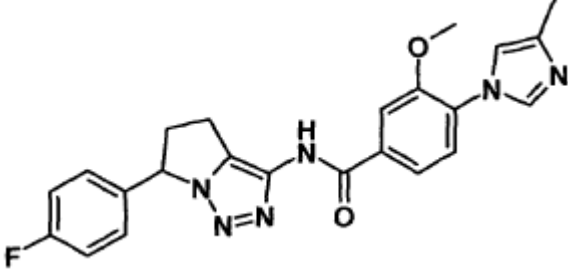
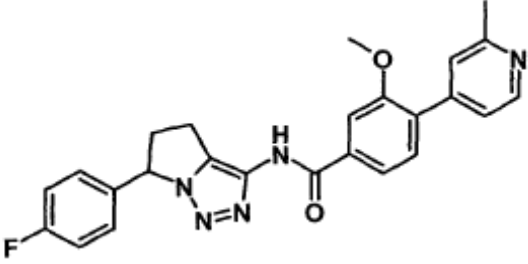
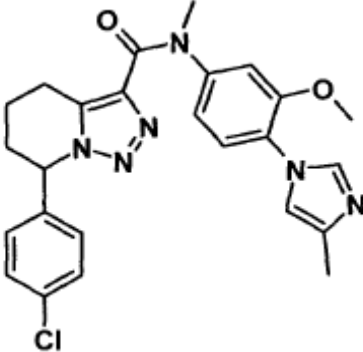
Ejemplo No	Estructura	Rangos IC50 Ab42	Rangos de selectividad Abtot/Ab42
22		b	b
23		a	b
24		b	b
25		a	c
26		b	b

Ejemplo No	Estructura	Rangos IC50 Ab42	Rangos de selectividad Abtot/Ab42
27		b	c
28		a	b
29		d	a
30		a	b
31		b	c

Ejemplo No	Estructura	Rangos IC50 Ab42	Rangos de selectividad Abtot/Ab42
32		a	b
33		c	c
34		a	a
35		b	c
36		b	b

Ejemplo No	Estructura	Rangos IC50 Ab42	Rangos de selectividad Abtot/Ab42
37		d	c
38		b	b
39		b	b
40		b	b
41		b	b

Ejemplo No	Estructura	Rangos IC50 Ab42	Rangos de selectividad Abtot/Ab42
42		c	c
43		d	a
44		b	c
45		b	c

Ejemplo No	Estructura	Rangos IC50 Ab42	Rangos de selectividad Abtot/Ab42
46		c	c
47		d	d
48		d	A
Rangos IC50		a: IC50 ≤ 150 nM	
		b: 150 nM < IC50 ≤ 500 nM	
		c: 500 nM < IC50 ≤ 1000 nM	
		d: IC50 < 1000 nM	
Selectividad de rangos		a: selectividad ≥ 100 veces	
		b: 100 veces > selectividad ≥ 50 veces	
		c: 50 veces > selectividad ≥ 10 veces	
		d: 10 veces > selectividad	

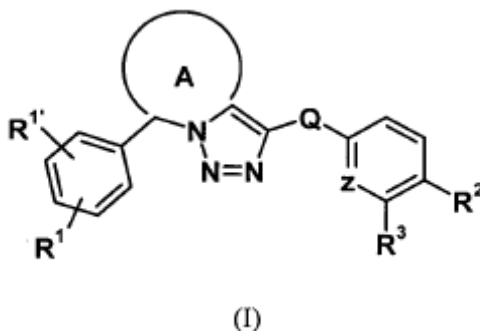
Ejemplo 49: Ensayos *in vivo*:

Medición de los péptidos Aβ en el cerebro

5 Se homogeneizaron cerebros de rata en dietilamina al 0.2% (Thermo Fischer Scientific Inc., Waltham, MA, EE.UU.) en NaCl 50 mM, pH 10 (10% v/w) y se centrifugaron durante 35 min a 355.000 x g. El sobrenadante se retiró y se neutralizó con Tris HCl 0.5 M, pH 6.8 (10% v/v). Los extractos de cerebro de DEA se ensayaron para A β 40 utilizando un inmunoensayo sensible que emplea un anticuerpo A β de región media biotinilado, 4G8 (Covance, Princeton, NJ, EE.UU.) y un anticuerpo G2-10 de A β 40 de terminal C rutenilado (Millipore, Billerica, MA, EE.UU.) . Las placas se analizaron en un SECTOR® Imager 6000 (Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD, EE.UU.). Los extractos de cerebro se analizaron para A β 42 utilizando un Kit ELISA Beta Amiloide de humano/rata (42) (Wako Chemicals, GmbH, Neuss, Alemania).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I)



En la que

5 A denota un anillo carbocíclico saturado de 5 a 7 miembros en el que 1 grupo -CH₂- se puede reemplazar por un átomo de oxígeno.

R¹ R^{1'} independientemente uno del otro se seleccionan de halógeno, CF₃, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno a 3 Hal, alcoxi C₁-C₆, CN, alquil sulfonilo C₁-C₆ y amina.

Q se selecciona de -NR⁴-, -(CH₂)NR⁴CO-, -NR⁴CO- o -CONR⁴-, y -CONR⁴-

10 Z es CH o N,

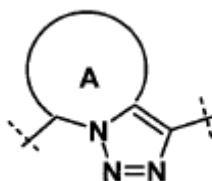
R² es un anillo heterocíclico insaturado o aromático de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de O, N o S y que se puede sustituir con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆,

R³ es H, alcoxi C₁-C₆, CN, o halógeno.

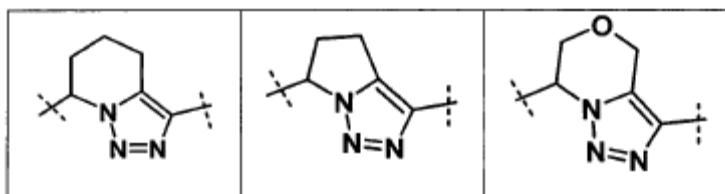
15 R⁴ denota H o alquilo C₁-C₆,

y solvatos, tautómeros, sales, hidratos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, que incluyen mezclas de los mismos en todas las relaciones.

2. Un compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el grupo

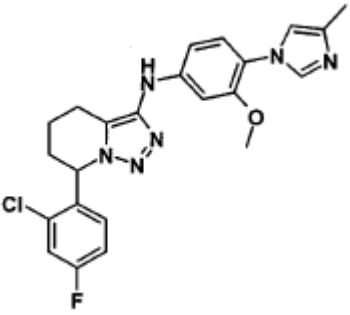
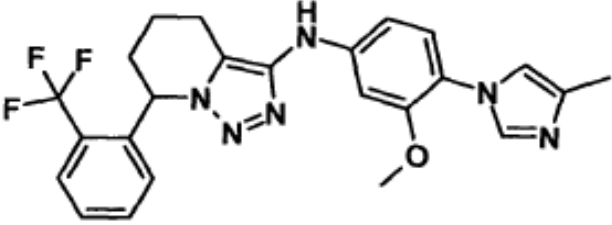
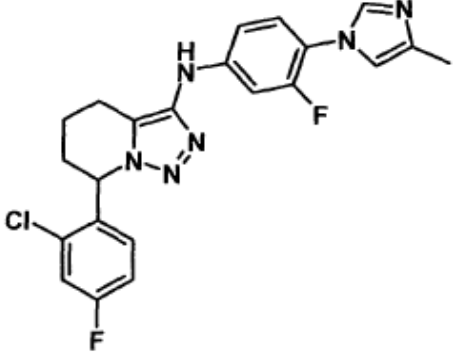
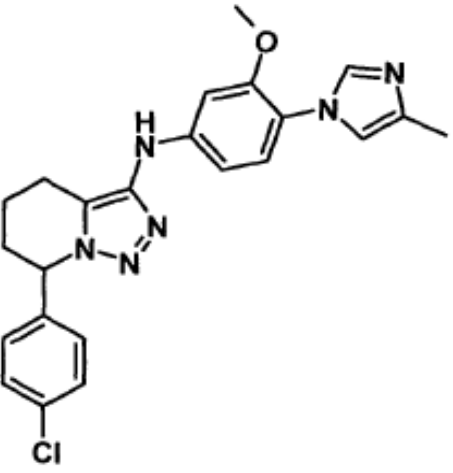


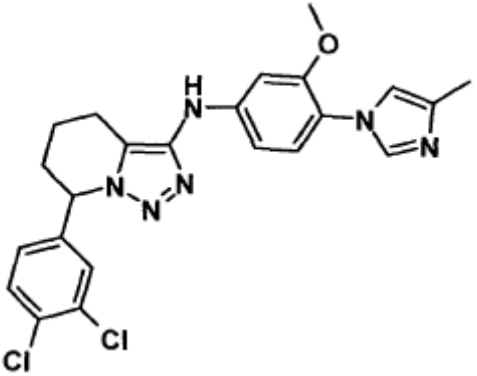
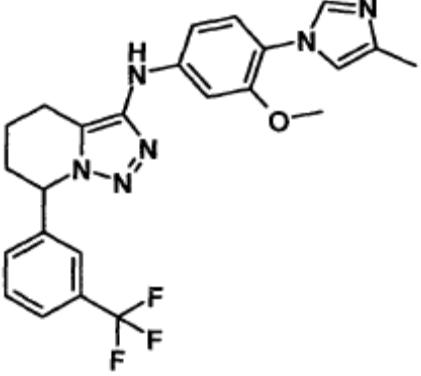
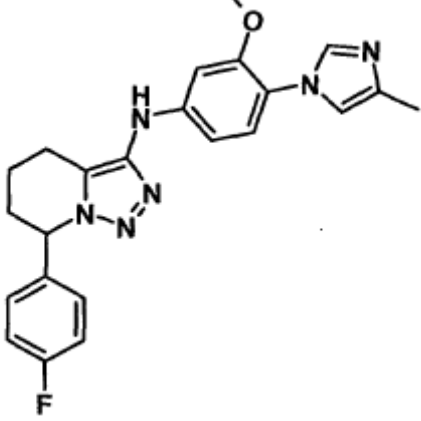
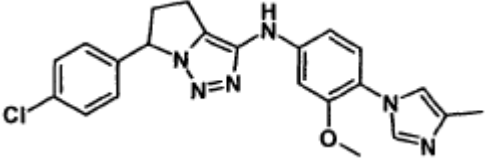
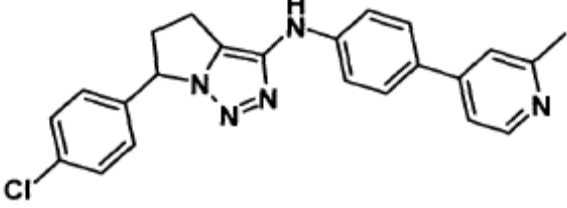
20 se selecciona de los siguientes grupos:

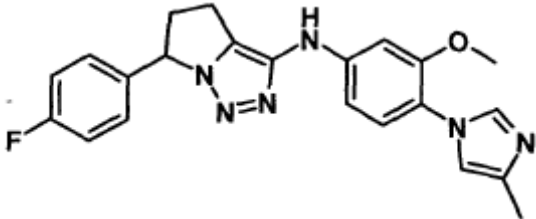
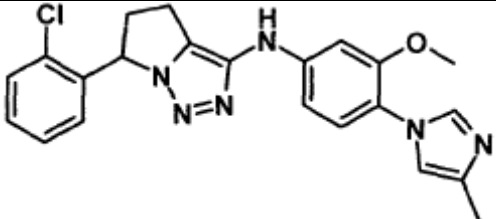
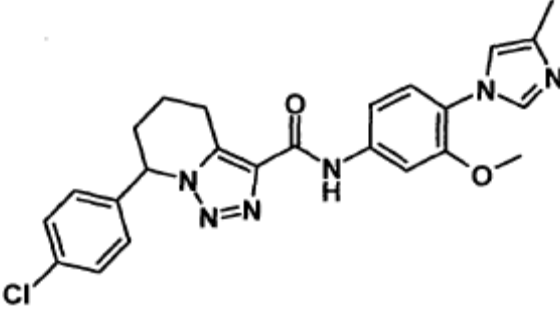
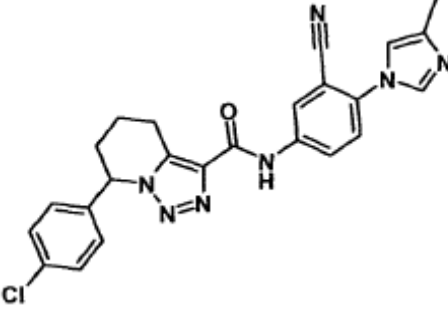
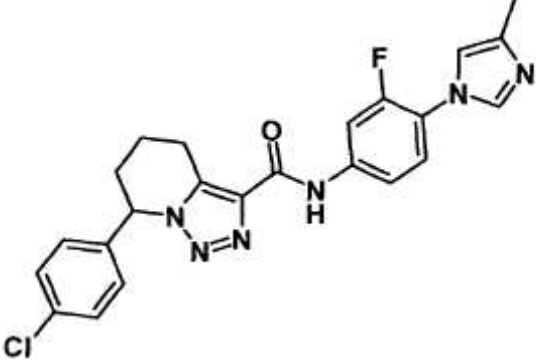


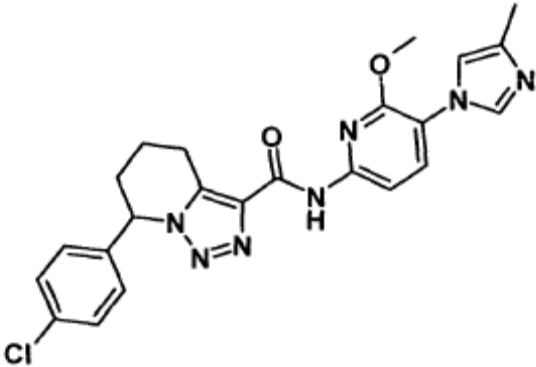
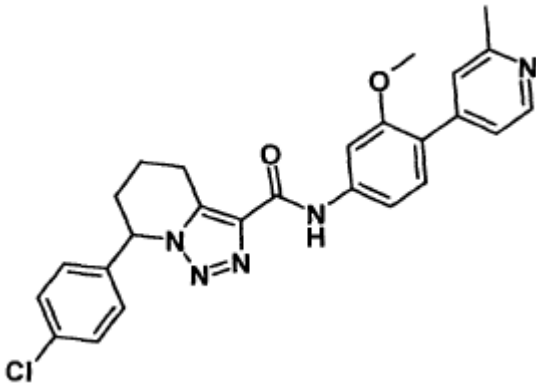
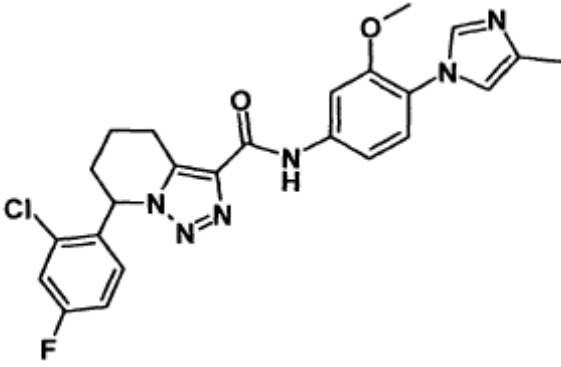
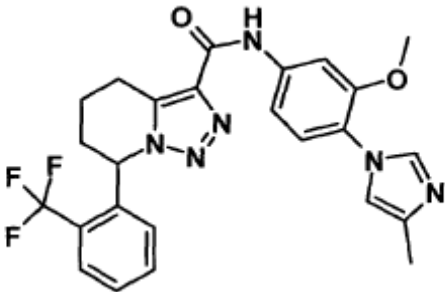
3. Un compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 en el que R² se selecciona de metilpiridina, metilimidazol y metilpirazol.

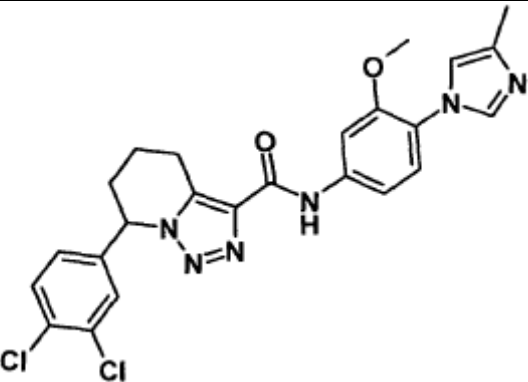
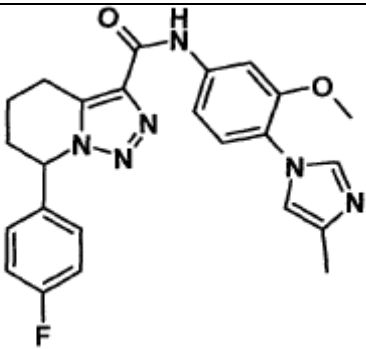
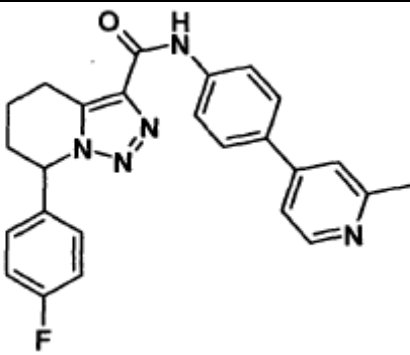
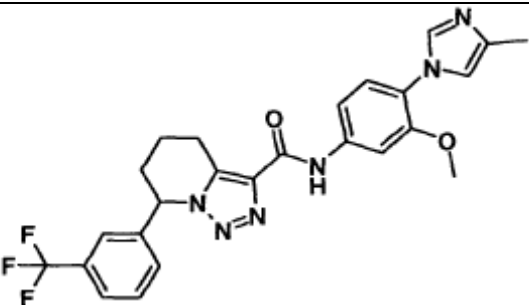
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el compuesto se selecciona del siguiente grupo:

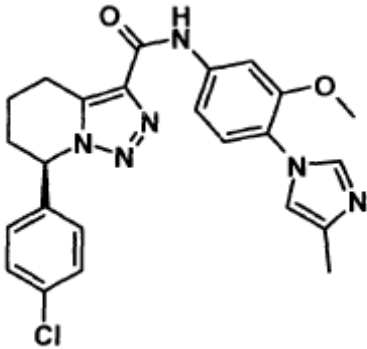
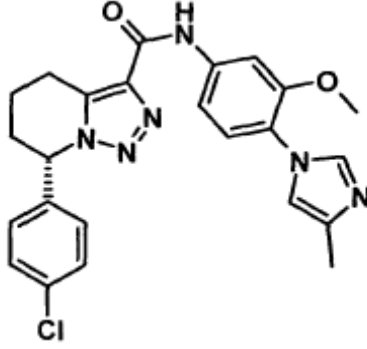
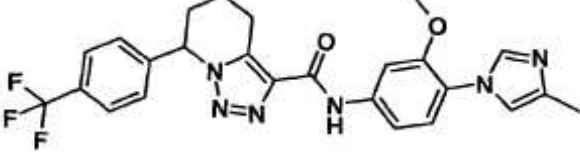
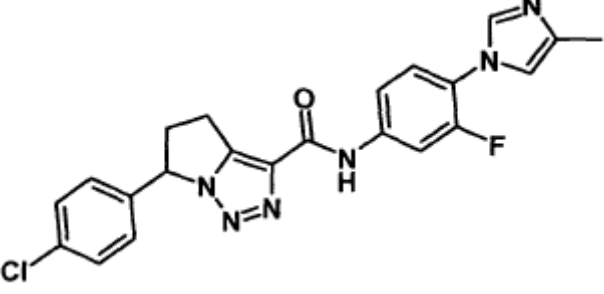
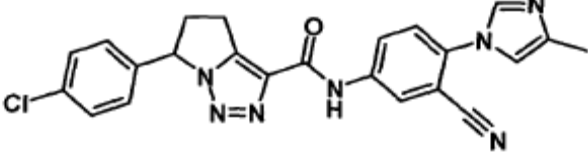
Ejemplo No	Estructura
1	
2	
3	
4	

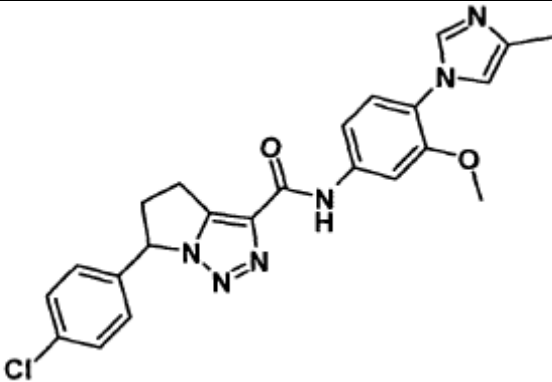
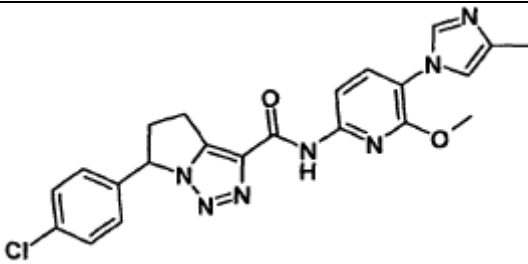
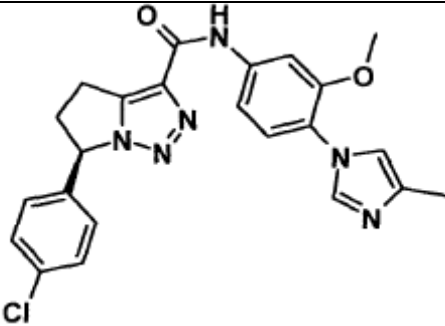
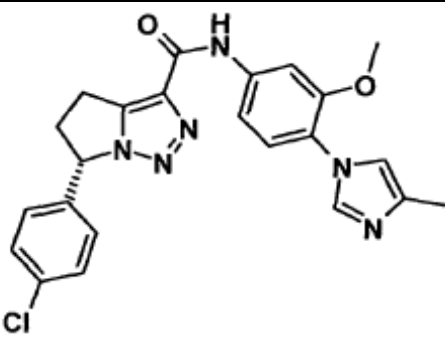
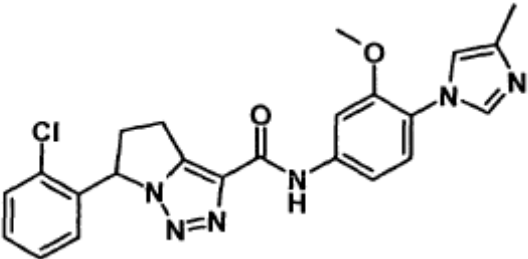
Ejemplo No	Estructura
5	
6	
7	
8	
9	

Ejemplo No	Estructura
10	
11	
12	
13	
14	

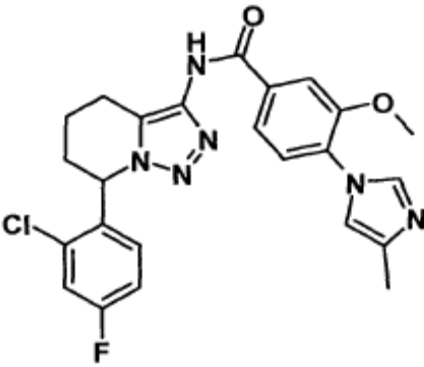
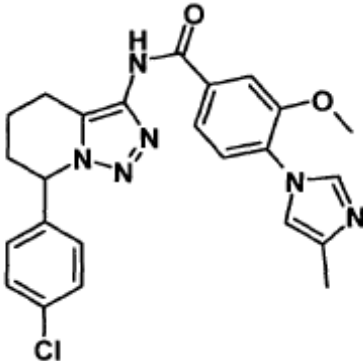
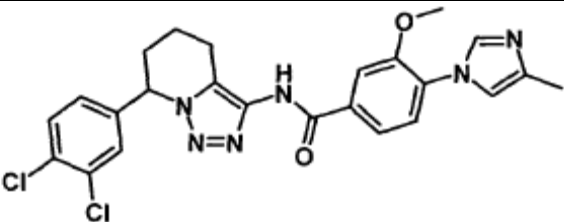
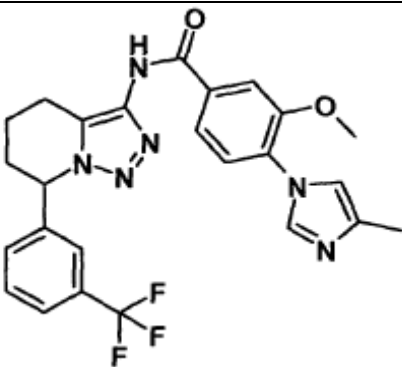
Ejemplo No	Estructura
15	 <chem>Cc1ccn(c1)Oc2ccc(NC(=O)c3nnn(c3C4=CC=CC=C4Cl)C5CCCCC5)cc2</chem>
16	 <chem>Cc1ccn(c1)Oc2ccc(NC(=O)c3nnn(c3C4=CC=CC=C4Cl)C5CCCCC5)cc2</chem>
17	 <chem>Cc1ccn(c1)Oc2ccc(NC(=O)c3nnn(c3C4=CC(=C(C=C4)F)Cl)C5CCCCC5)cc2</chem>
18	 <chem>Cc1ccn(c1)Oc2ccc(NC(=O)c3nnn(c3C4=CC(=C(C=C4)C(F)(F)F)C5=CC=CC=C5)C6CCCCC6)cc2</chem>

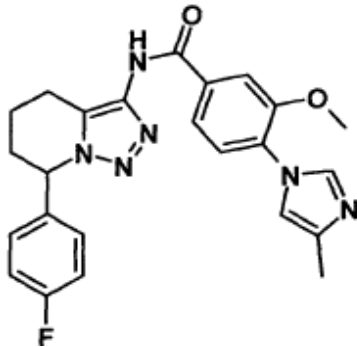
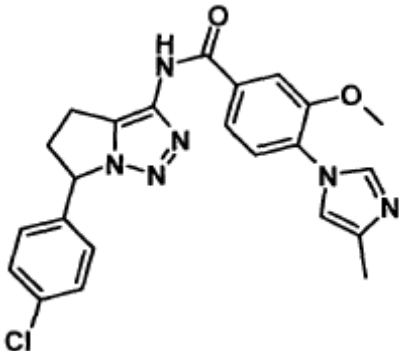
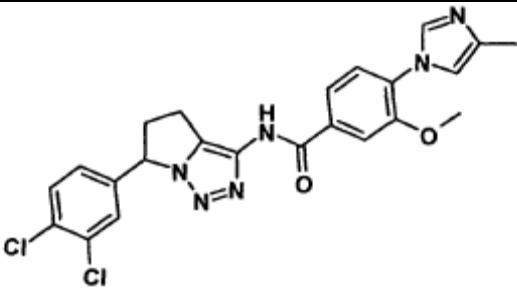
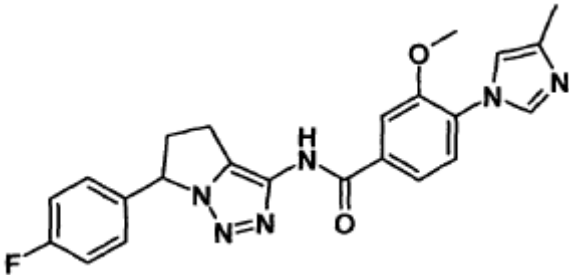
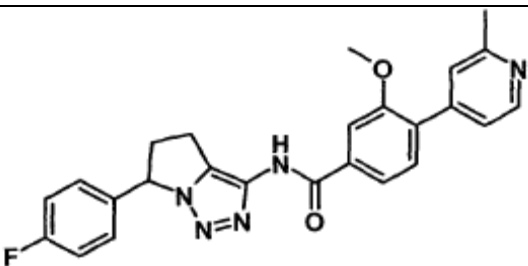
Ejemplo No	Estructura
19	
20	
21	
22	

Ejemplo No	Estructura
23	
24	
25	
26	
27	

Ejemplo No	Estructura
28	
29	
30	
31	
32	

Ejemplo No	Estructura
33	
34	
35	
36	
37	
38	

Ejemplo No	Estructura
39	
40	
41	
42	

Ejemplo No	Estructura
43	
44	
45	
46	
47	

Ejemplo No	Estructura
48	

5. Un compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, y solvatos, tautómeros, sales, hidratos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, que incluyen mezclas de los mismos en todas las relaciones, para uso como un medicamento.

5 6. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 5 en el tratamiento o prevención de enfermedades neurodegenerativas y enfermedades relacionadas.

7. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 6 en el que la enfermedad neurodegenerativa se selecciona de enfermedad de Alzheimer, demencia, dolor,

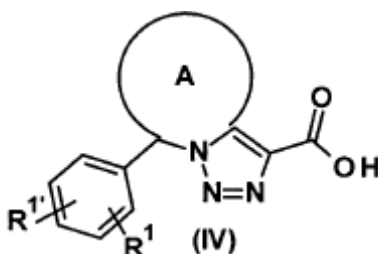
10 8. Un compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 para uso en la prevención y/o tratamiento de síndrome de Down (DS), deterioro cognitivo leve (MCI), angiopatía amiloide cerebral (CAA), miositis de cuerpo de inclusión (IBM) y degeneración macular relacionada con la edad.

9. Una composición farmacéutica que contiene por lo menos uno de los compuestos de la Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

15 10. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9 que contiene adicionalmente por lo menos un medicamento adicional utilizado en el tratamiento de enfermedades inflamatorias o trastornos inmunitarios.

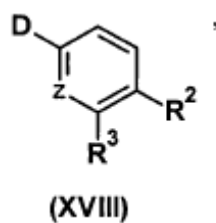
11. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 que contiene adicionalmente por lo menos un agente inmunomodulador adicional.

12. Un proceso para producir compuestos de la Fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque un compuesto de la Fórmula (IV)

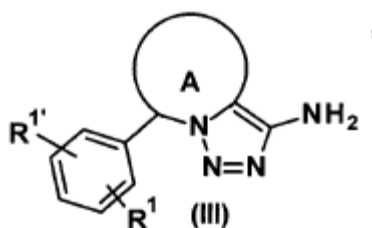


en la que A, R¹ y R^{1'} se definen como en la Fórmula (I) de la reivindicación 1,

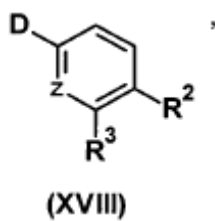
se hace reaccionar con un compuesto de la Fórmula (XVIII)



en la que R^2 , R^3 y Z se definen como en la Fórmula (I) de la reivindicación 1 y D es un grupo amino, o un compuesto de la Fórmula (III)



- 5 en la que A , R^1 y $R^{1'}$ se definen como en la Fórmula (I) de la reivindicación 1, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (XVIII)



en la que R^2 , R^3 y Z se definen como en la Fórmula (I) de la reivindicación 1 y D es un haluro, sulfonato éster o ácido carboxílico.