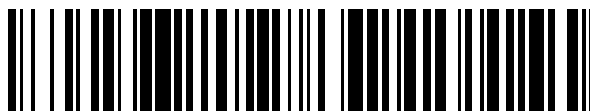


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 627 633**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.06.2014 PCT/EP2014/062283**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.12.2014 WO14198851**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.06.2014 E 14732131 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.03.2017 EP 3008067**

54 Título: **Derivados de 4-amino-6-fenil-5,6-dihidroimidazo[1,5-a]piracin-3(2H)-ona como inhibidores de beta-secretasa (BACE)**

30 Prioridad:

12.06.2013 EP 13171723

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

28.07.2017

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**OEHLRICH, DANIEL y
GIJSEN, HENRICUS, JACOBUS, MARIA**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 627 633 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 4-amino-6-fenil-5,6-dihidroimidazo[1,5-a]piracin-3(2H)-ona como inhibidores de beta-secretasa (BACE)

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de 5,6-dihidroimidazo[1,5-a]piracin-3(2H)-ona como inhibidores de beta-secretasa, también conocida como enzima de escisión de amiloide en el sitio beta, BACE, en particular BACE1 y/o BACE2 (en donde BACE1 también es conocida como Asp2, o memapsina 2, y BACE2 también es conocida como Asp1, memapsina 1 o DRAP). La invención también se dirige a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, a procedimientos para preparar estos compuestos y composiciones y a los compuestos y las composiciones para el uso en la prevención y el tratamiento de trastornos en los que está implicada la beta-secretasa, tales como enfermedad de Alzheimer (AD), deterioro cognitivo leve, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, síndrome de Down, demencia asociada con apoplejía, demencia asociada con enfermedad de Parkinson, demencia de tipo Alzheimer, demencia asociada con amiloide beta. Además de la enfermedad de Alzheimer, el síndrome de Down y enfermedades relacionadas, la inhibición de BACE puede encontrar uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico en afecciones tales como lesión cerebral traumática (TBI), epilepsia del lóbulo temporal (TLE), hipoxia, isquemia, estrés celular, trastornos neuroinflamatorios, alteraciones en el metabolismo cerebral, degeneración macular asociada a la edad, síndrome de Sjogren, ataxia espinocerebelar 1, ataxia espinocerebelar 7, enfermedad de Whipple y enfermedad de Wilson, degeneración macular asociada a la edad, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), trombosis arterial, enfermedades autoinmunitarias/inflamatorias, enfermedades cardiovasculares tales como infarto de miocardio y apoplejía, dermatomiositis, enfermedades gastrointestinales, glioblastoma multiforme, enfermedad de Graves, enfermedad de Huntington, miositis por cuerpos de inclusión (IBM), reacciones inflamatorias, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Kostmann, lupus eritematoso, miofascitis macrofágica, artritis idiopática juvenil, artritis granulomatosa, diabetes tipo 2 y otros trastornos metabólicos, melanoma maligno, mieloma múltiple, y artritis reumatoide, hipertensión, melanoma maligno y melanoma múltiple y cáncer de mama.

Antecedentes de la invención

La enfermedad de Alzheimer (AD) es una enfermedad neurodegenerativa y la causa más común de la demencia. Los problemas de memoria tempranos y la disminución gradual y progresiva en las funciones cognitivas más allá del envejecimiento normal son característicos de la AD. Estudios post mortem han mostrado que las señales características neuropatológicas de la enfermedad incluyen placas amiláceas extracelulares que consisten principalmente en péptidos de 38 a 43 aminoácidos de largo llamados péptido A β y nudos neurofibrilares intracelulares con proteína TAU hiperfosforilada como el componente característico.

Los péptidos A β se generan en la ruta amiloidogénica a partir de la proteína precursora de amiloide (APP). En esta ruta, los péptidos A β se generan mediante la acción secuencial de dos proteasas, β - y γ -secretasa. La actividad de β -secretasa es ejercida por la enzima de escisión de APP del sitio β 1 (BACE1) y la escisión de APP mediada por BACE1 da como resultado el desprendimiento del ectodominio de APP extracelular (sAPP β). El restante fragmento C-terminal unido a la membrana (C99) es procesado adicionalmente por γ -secretasa, que cataliza una proteólisis inusual dentro de la región transmembranaria, dando como resultado la liberación del dominio intracelular de APP (AICD) en el citosol y la exocitosis de péptidos A β en el ambiente extracelular. La mayoría del A β producido tiene una longitud de 40 residuos de aminoácido (A β 40). Aunque la forma de 42 residuos (A β 42) es una especie secundaria, se agrega más fácilmente para producir fibrillas y finalmente placas amiláceas.

Junto a la patología, también estudios genéticos en seres humanos sugieren intensamente que A β representa un papel fundamental en la patogénesis de la AD. Actualmente, se han encontrado más de 200 mutaciones dominantes autosómicas que provocan AD familiar (FAD) en los genes para APP y presenilina, la subunidad activa de la γ -secretasa. Estas mutaciones conducen invariablemente bien a un incremento de la relación A β 42 a A β 40 o bien a una sobreproducción de A β total. Notablemente, las mutaciones para la FAD en APP se han encontrado cerca de sitios de escisión de β - y γ -secretasa y hacen a la un sustratos más eficaz para la endoproteólisis por las secretasas. De particular importancia aquí son la K670N; la mutación doble M671L (sueca) y la mutación A673V que son adyacentes al sitio de escisión de β -secretasa y provocan FAD al incrementar el procesamiento de β -secretasa y la producción total de A β . De forma interesante, se han identificado variantes genéticas que protegen contra la AD. Se ha mostrado recientemente que una mutación de baja frecuencia en APP, la sustitución codificante A673T, está asociada con una disminución del riesgo de AD y una reducción del deterioro cognitivo en la tercera edad (Jonsson y cols. 2012, Nature 488, 96-99). APP que incluye la sustitución A673T – situada dos aminoácidos C-terminal al sitio de escisión de β -secretasa es menos eficazmente escindida por β -secretasa, conduciendo a una reducción de ~ 40% en la producción de A β in vitro.

La escisión de APP por enzima de escisión de APP en el sitio beta (BACE1) es la etapa limitativa de la velocidad en la generación del péptido A β . BACE1 es una aspartil-proteasa unida a la membrana que es óptimamente activa a un pH ligeramente ácido. Aunque BACE1 está localizada en diversos orgánulos, se presenta que su actividad está en un máximo en los endosomas y en un grado inferior en la red trans del aparato de Golgi (TGN), de ahí que la mayoría de la APP sea escindida por BACE1 en el compartimento endocítico. La evidencia de que BACE-1 es la única actividad de β -secretasa en el cerebro fue proporcionada por las observaciones de que ratones con inactivación de BACE-1 carecían completamente tanto de actividad de enzima β -secretasa como del producto de escisión en β , CTF99 (Roberds y cols., 2001, Hum. Mol. Genet. 10, 1317-1324, Luo y cols., 2001, Nat. Neurosci. 4, 231-232). Exámenes clínicos en curso con inhibidores de BACE1 confirman que BACE1 es la única actividad de β -secretasa en el cerebro humano, puesto que la inhibición farmacológica de BACE1 bloquea la producción de A β .

Poco después del descubrimiento de BACE1, se identificó una proteasa aspártica unida a membrana relacionada BACE2 que comparte 64% de similitud de aminoácidos con BACE1. Aunque BACE2 puede generar A β in vitro, no parece hacerlo in vivo como se mencionara anteriormente. BACE1 y su homólogo BACE2 son miembros de la familia pepsinoide de proteasas aspárticas (catepsina D y E, pepsina A y C, renina, napsina A). Presentan una estructura bilobular típica con el sitio catalítico situado en la interfase entre el lóbulo N- y el C-terminal (Hong y cols., 2000, Science 290, 150-153, Ostermann y cols, 2006, Journal of molecular biology, 355, (2), 249-61). BACE1 y 2 están anclados a la membrana celular a través de un dominio transmembranario, que, junto con los varios tramos de aminoácidos únicos y la disposición de los tres puentes de disulfuro (Haniu y cols., 2000, J. Biol. Chem. 275, 21099-21106) sitúa a BACE aparte del resto de la familia de las pepsinas y facilita la generación de inhibidores relativamente específicos para BACE1 y 2.

Junto con APP, se ha descrito una variedad de sustratos de BACE1 del SNC y periféricos y funciones asociadas (Hemming y cols. 2009, PLoS ONE 4, e8477, Kuhn y cols. 2012, EMBO J. 31, 3157-3168; Zhou y cols. 2012, J. Biol. Chem. 287, 25927-25940, Stutzer y cols. 2013, J. Biol. Chem. 288, 10536-10547, revisado en Vassar y cols., J. Neurochem. (2014) 10.1111/jnc.12715). Ejemplos de sustratos de BACE1 son LI, CHL1, GLG1, PAM, SEZ6, SEZ6L, Jag1, NRG1, Nav β 2, VEGFR1 y APLP1. Por consiguiente, BACE1 tiene una amplia variedad de funciones fisiológicas potenciales incluyendo, pero no exclusivamente, en la diferenciación celular, la inmunorregulación, la mielinización, el desarrollo y las plasticidad sinápticos, la muerte celular, la neurogénesis y la orientación axonal (Wang y cols. Trends in Pharmacological Sciences, Apr 2013, Vol 34, N° 4, pp. 215-225; Yan and Vassar Lancet Neurol. 2014, Vol. 13, pp. 319-329; Yan y cols. J Alzheimers Dis. 2014, Vol. 38, N° 4, pp. 705-718).

Por ejemplo, en ratones con inactivación de BACE1, la pérdida de escisión de neurregulina 1 (NRG1) tipo III daba como resultado un deterioro de la mielinización posnatal en el PNA y el CNS (Fleck y cols. 2012, Curr. Alzheimer Res. 9, 178-183; Willem y cols. 2009, Semin. Cell Dev. Biol. 20, 175-182). La pérdida de escisión de NRG1 tipo I da como resultado una formación y el mantenimiento anormales de husos musculares y defectos asociados en el movimiento coordinado (Cheret y cols. 2013). El procesamiento con BACE1 de subunidades β de canales del sodio regulados por voltaje controla la densidad del canal Nav de la superficie celular, la excitabilidad neuronal y la propensión a ataques (Kim y cols. 2011, J. Biol. Chem. 286, 8106-8116). Se sabe que la escisión de CHL1 dependiente de BACE1 está implicada en el sobrecrecimiento de axones y la supervivencia neuronal (Naus y cols. 2004, J. Biol. Chem. 279, 16083-16090). La escisión de Jag1 dependiente de BACE1 regula la neurogénesis y la astrogénesis posnatal al modular la señalización de Notch 1.

Por lo tanto, además de la enfermedad de Alzheimer, el síndrome de Down y enfermedades relacionada, la inhibición de BACE puede encontrar uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico en afecciones tales como lesión cerebral traumática (TBI), epilepsia del lóbulo temporal (TLE), hipoxia, isquemia, estrés celular, trastornos neuroinflamatorios, alteraciones en el metabolismo cerebral, degeneración macular asociada a la edad, síndrome de Sjogren, ataxia espinocerebelar 1, ataxia espinocerebelar 7, enfermedad de Whipple y enfermedad de Wilson, degeneración macular asociada a la edad, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), trombosis arterial, enfermedades autoinmunitarias/inflamatorias, enfermedades cardiovasculares tales como infarto de miocardio y apoplejía, dermatomiositis, enfermedades gastrointestinales, glioblastoma multiforme, enfermedad de Graves, enfermedad de Huntington, miositis por cuerpos de inclusión (IBM), reacciones inflamatorias, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Kostmann, lupus eritematoso, miofascitis macrofágica, artritis idiopática juvenil, artritis granulomatosa, melanoma maligno, mieloma múltiple y artritis reumatoide.

Además, BACE2 tiene un amplio perfil de expresión, con niveles de expresión alta relativa en la mayoría de los diferentes tipos de células y órganos en la periferia y un nivel de expresión inferior en astrocitos en el cerebro. Como se menciona anteriormente, también BACE2 tiene un amplio espectro de sustratos como se ejemplifica en el estudios en los islotes pancreáticos mencionado anteriormente (Stutzer y cols. 2013).

BACE2 se expresa en células β pancreáticas, donde escinde Tmem27 (Esterházy y cols. Cell Metabolism 2011). Por lo tanto, la inhibición de BACE2 puede proporcionar un mecanismo potencial para dar como resultado un incremento de la masa de células β , y un modo de acción potencial en el tratamiento o la prevención de la diabetes tipo 2.

También se sabe que BACE2 está implicada en la escisión de APP (Wang y cols. Trends in Pharmacological Sciences, Apr 2013, Vol. 34, N° 4, pp. 215-225), IL-1R2 (Kuhn y cols. J. Biol. Chem. 2007, Vol. 282, N° 16, pp.

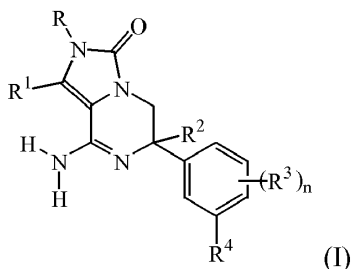
11982-11995) y proteína melanocítica específica de células pigmentarias (PMEL) (Rochin y cols. PNAS, 25 de junio de 2013, Vol. 110, Nº 26, pp. 10658-10663), indicando por lo tanto una aplicación potencial para los inhibidores de BACE2 en el tratamiento de síndrome de Down, hipertensión, melanoma maligno y melanoma múltiple. BACE2 está regulada al alza en cánceres de mama humanos (Kondoh y cols. Breast Cancer Res. Treat., 2003, Vol. 78, pp. 37-44), y por lo tanto los inhibidores de BACE2 pueden proporcionar un potencial en el tratamiento de cánceres de mama.

Así, los inhibidores de BACE1 y/o BACE2 pueden ser útiles en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedad de Alzheimer (AD), deterioro cognitivo leve, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, síndrome de Down, demencia asociada con apoplejía, demencia asociada con enfermedad de Parkinson, demencia de tipo Alzheimer, demencia asociada con amiloide beta. Además de la enfermedad de Alzheimer y enfermedades relacionadas, la inhibición de BACE puede encontrar uno en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico en afecciones tales como lesión cerebral traumática (TBI), epilepsia del lóbulo temporal (TLE), hipoxia, isquemia, estrés celular, trastornos neuroinflamatorios, alteraciones en el metabolismo cerebral, degeneración macular asociada a la edad, síndrome de Sjogren, ataxia espinocerebelar 1, ataxia espinocerebelar 7, enfermedad de Whippel y enfermedad de Wilson, degeneración macular asociada a la edad, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), trombosis arterial, enfermedades autoinmunitarias/inflamatorias, enfermedades cardiovasculares tales como infarto de miocardio y apoplejía, dermatomiositis, enfermedades gastrointestinales, glioblastoma multiforme, enfermedad de Graves, enfermedad de Huntington, miositis por cuerpos de inclusión (IBM), reacciones inflamatorias, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Kostmann, lupus eritematoso, miofascitis macrofágica, artritis idiopática juvenil, artritis granulomatosa, melanoma maligno, mieloma múltiple y artritis reumatoide, diabetes tipo 2 y otros trastornos metabólicos, hipertensión, melanoma maligno y melanoma múltiple y cáncer de mama.

El documento WO 2012/120023 (Janssen Pharmaceutica NV) divulga compuestos de 3,4-dihidro-pirrol[1,2-a]piracin-1-ilamina útiles como inhibidores de BACE. El documento WO 2012/057247 (Shionogi & Co., Ltd.) describe derivados de aminodihidropirimidina condensados útiles como inhibidores de BACE.

Sumario de la invención

El objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos con actividad inhibidora de BACE. La presente invención se dirige a derivados de 5,6-dihidroimidazo[1,5-a]piracin-3(2H)-ona de Fórmula (I)



y las formas estereoisómeras de los mismos, en donde

R se selecciona del grupo de alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halo, -CN, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo, y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; y cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halo, -CN, y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

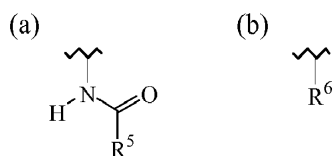
R¹ se selecciona del grupo de hidrógeno; halo; y alquilo C₁₋₄;

R² se selecciona del grupo de alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de fluoro y alquilo C₁₋₄; y cicloalquilo C₃₋₇;

R³ es en cada caso un sustituyente halo seleccionado independientemente;

n es un número entero seleccionado de 1 y 2;

R⁴ se selecciona de (a) y (b):



en donde R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente del grupo de arilo y heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo de halo, -CN, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo, y alquiloxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

en donde el arilo es fenilo;

en donde el heteroarilo es un heterociclo aromático de 5 miembros seleccionado del grupo que consiste en oxazol y pirazol; o es un heterociclo aromático de 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo y piracinilo;

10 y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

Es ilustrativa de la invención una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y cualquiera de los compuestos descritos anteriormente. Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica elaborada al mezclar cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Es ilustrativo de la invención un procedimiento para elaborar una composición farmacéutica que comprende mezclar cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Se divulgan en la presente métodos para tratar un trastorno mediado por la enzima beta-secretasa, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o las composiciones farmacéuticas descritos en la presente.

Se divulgan además métodos para inhibir la enzima beta-secretasa, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o las composiciones farmacéuticas descritos en la presente.

Se divulga además un método para tratar o prevenir un trastorno seleccionado del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer (AD), deterioro cognitivo leve (MCI), deterioro de la memoria, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, demencia con parálisis nuclear progresiva, demencia con degeneración corticobasal, demencia mixta con tipo Alzheimer y vascular, trastorno de Alzheimer con enfermedad por cuerpos de Lewy difusa, angiopatía amilácea, angiopatía amilácea cerebral, demencia por múltiples infartos, síndrome de Down, demencia asociada con enfermedad de Parkinson, demencia de tipo Alzheimer, demencia senil de tipo Alzheimer, demencia vascular, demencia debida a enfermedad por VIH, demencia debida a traumatismo craneal, demencia debida a enfermedad de Huntington, demencia debida a enfermedad de Pick, demencia debida a enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia frontotemporal, demencia pugilística, demencia asociada con amiloide beta, amiloidosis del cerebro y otros órganos (asociada y no asociada a la edad), tipo holandés de hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, lesión cerebral traumática (TBI), epilepsia del lóbulo temporal (TLE), hipoxia, isquemia, alteraciones en el metabolismo cerebral, degeneración macular asociada a la edad, diabetes tipo 2 y otros trastornos metabólicos, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), esclerosis múltiple (MS), trombosis arterial, enfermedades autoinmunitarias/inflamatorias, cáncer tal como cáncer de mama, enfermedades cardiovasculares tales como infarto de miocardio y apoplejía, hipertensión, dermatomiositis, enfermedad priónica (enfermedad de Creutzfeldt-Jakob), enfermedades gastrointestinales, glioblastoma multiforme, enfermedad de Graves, enfermedad de Huntington, miositis por cuerpos de inclusión (IBM), reacciones inflamatorias, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Kostmann, lupus eritematoso, miofascitis macrofágica, artritis idiopática juvenil, artritis granulomatosa, melanoma maligno, mieloma múltiple, artritis reumatoide, síndrome de Sjogren, ataxia espinocerebelar 1, ataxia espinocerebelar 7, enfermedad de Whipple y enfermedad de Wilson. También se divulga un método para tratar un trastorno seleccionado del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía amilácea cerebral, demencia por múltiples infartos, síndrome de Down, demencia asociada con apoplejía, demencia asociada con enfermedad de Parkinson, demencia de tipo Alzheimer y demencia asociada con amiloide beta, preferiblemente enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o las composiciones farmacéuticas descritos en la presente.

Se divulga además un método para tratar un trastorno neurocognitivo (NCD) seleccionado de un trastorno neurocognitivo debido a enfermedad de Alzheimer, debido a lesión cerebral traumática (TBI), debido a enfermedad por cuerpos de Lewy, debido a enfermedad de Parkinson o a NCD vascular (tal como NCD vascular presente con

infartos múltiples), que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o las composiciones farmacéuticas descritos en la presente.

- 5 Otro ejemplo de la invención es cualquier de los compuestos descritos anteriormente para el uso de en tratamiento de: (a) enfermedad de Alzheimer, (b) deterioro cognitivo leve, (c) senilidad, (d) demencia, (e) demencia con cuerpos de Lewy, (f) síndrome de Down, (g) demencia asociada con apoplejía, (h) demencia asociada con enfermedad de Parkinson, (i) demencia de tipo Alzheimer, (j) demencia asociada con amiloide beta, (k) degeneración macular asociada a la edad, (l) diabetes tipo 2 y (1) otros trastornos metabólicos, en un sujeto que lo necesite.

Descripción detallada de la invención

- 10 La presente invención se dirige a compuestos de Fórmula (I) como los definidos anteriormente en la presente y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos. Los compuestos de Fórmula (I) son inhibidores de la enzima beta-secretasa (también conocida como enzima de escisión del sitio beta, BACE, en particular BACE1 (también conocida como Asp2 o memapsina 2) y/o BACE2 (también conocida como Asp1, memapsina 1 o DRAP)), y se pueden usar en el tratamiento o la prevención de enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, senilidad, demencia, demencia asociada con apoplejía, demencia con cuerpos de Lewy, síndrome de Down, demencia asociada con enfermedad de Parkinson, demencia de tipo Alzheimer, demencia asociada con amiloide beta, degeneración macular asociada a la edad, diabetes tipo 2 y otros trastornos metabólicos, preferiblemente enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve o demencia, diabetes tipo 2 y otros trastornos metabólicos, más preferiblemente enfermedad de Alzheimer y/o diabetes tipo 2. Por otra parte, los compuestos de Fórmula (I) pueden ser útiles en el tratamiento de un trastorno neurocognitivo debido a enfermedad de Alzheimer, debido a lesión cerebral traumática (TBI), debido a enfermedad por cuerpos de Lewy, debido a enfermedad de Parkinson o a NCD vascular (tal como NCD vascular presente con múltiples infartos). En particular, los compuestos de Fórmula (I) pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, senilidad, demencia, demencia asociada con apoplejía, demencia con cuerpos de Lewy, síndrome de Down, demencia asociada con enfermedad de Parkinson, demencia de tipo Alzheimer y demencia asociada con amiloide beta, preferiblemente enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve o demencia, más preferiblemente enfermedad de Alzheimer. Por otra parte, los compuestos de Fórmula (I) pueden ser útiles en el tratamiento de un trastorno neurocognitivo debido a enfermedad de Alzheimer, debido a lesión cerebral traumática (TBI), debido a enfermedad por cuerpos de Lewy, debido a enfermedad de Parkinson o a NCD vascular (tal como NCD vascular presente con múltiples infartos). En particular, los compuestos de Fórmula (I) pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de enfermedad de Alzheimer (o demencia de tipo Alzheimer, o un trastorno neurocognitivo debido a enfermedad de Alzheimer). En particular, los compuestos de Fórmula (I) pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de diabetes tipo 2.

- 35 En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) como los definidos anteriormente en la presente, y formas estereoisómeras de los mismos, en donde

- R se selecciona del grupo de alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halo, -CN, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes fluoro, y alquiloxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes fluoro; y cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halo, -CN, y alquiloxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

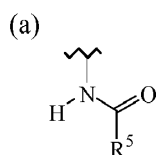
R¹ se selecciona del grupo de hidrógeno; halo; y alquilo C₁₋₄;

- 45 R² es alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de fluoro y alquiloxi C₁₋₄;

R³ es en cada caso un sustituyente halo seleccionado independientemente;

- 50 n es un número entero seleccionado de 1 y 2;

R⁴ es



- 55 en donde R⁵ se selecciona del grupo de arilo y heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo de halo, -CN, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo, y alquiloxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; en donde el arilo es fenilo;

en donde el heteroarilo es un heterociclo aromático de 5 miembros seleccionado del grupo que consiste en oxazol y pirazol; o es un heterociclo aromático de 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo y piracinilo;

5 y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

En una realización de la invención, R es alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes halo, en particular fluoro, y el resto de las variables son como se definen en la Fórmula (I) en la presente.

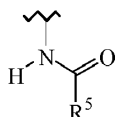
10 En una realización de la invención, R es alquilo C₁₋₄, en particular R es metilo, y el resto de las variables son como se definen en la Fórmula (I) en la presente.

15 En una realización de la invención, R¹ es hidrógeno o halo, en particular hidrógeno, y el resto de las variables son como se definen en la Fórmula (I) en la presente.

En una realización de la invención, R² es alquilo C₁₋₄, en particular metilo, y el resto de las variables son como se definen en la Fórmula (I) en la presente.

En otra realización de la invención, R⁴ es

(a)



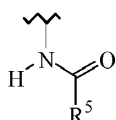
20 en donde R⁵ es heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo de halo, -CN, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo, y alquilo C₁₋₄;

25 en donde el heteroarilo es un heterociclo aromático de 5 miembros seleccionado de oxazol y pirazol; o es un heterociclo aromático de 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo y piracinilo;

30 y el resto de las variables son como se definen en la Fórmula (I) en la presente.

En otra realización de la invención, R⁴ es

(a)



35 en donde R⁵ es heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo de halo, -CN, y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

40 en donde el heteroarilo es un heterociclo aromático de 5 miembros seleccionado de oxazol y pirazol; o es un heterociclo aromático de 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo y piracinilo;

y el resto de las variables son como se definen en la Fórmula (I) en la presente.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) como los definidos anteriormente en la presente, y formas estereoisómeras de los mismos, en donde

45 R es metilo o CH₂CF₃;

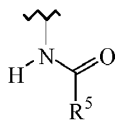
R¹ es hidrógeno;

50 R² es alquilo C₁₋₄, en particular metilo;

R³ es halo, en particular fluoro; y n es 1;

R⁴ es (a):

(a)



en donde R⁵ es oxazol, piridinilo, pirimidinilo o piracinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo de halo, -CN, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo, y alquilo C₁₋₄;

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

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) como los definidos anteriormente en la presente, y formas estereoisómeras de los mismos, en donde

R es metilo;

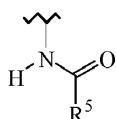
R¹ es hidrógeno;

R² es alquilo C₁₋₄;

R³ es halo, en particular fluoro; y n es 1;

R⁴ es (a):

(a)



en donde R⁵ es oxazol, piridinilo, pirimidinilo o piracinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de -CN, y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

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

En una realización adicional, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) como los definidos anteriormente en la presente, y formas estereoisómeras de los mismos, en donde

R es metilo;

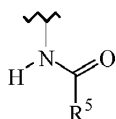
R¹ es hidrógeno;

R² es alquilo C₁₋₄;

R³ es halo, en particular fluoro; y n es 1;

R⁴ es (a):

(a)



en donde R⁵ es oxazol, piridinilo, pirimidinilo o piracinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de halo, -CN, y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

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

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) como los definidos anteriormente en la presente, y formas estereoisómeras de los mismos, en donde

R es metilo;

R¹ es hidrógeno;

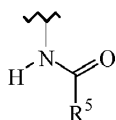
R² es alquilo C₁₋₄;

5

R³ es halo, en particular fluoro; y n es 1;

R⁴ es (a):

(a)



10

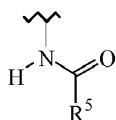
en donde R⁵ es oxazol, piridinilo y pirimidinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de halo, -CN y alquilo C₁₋₄; y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

15

En una realización adicional,

R⁴ es (a):

(a)



20

en donde R⁵ se selecciona de uno de (i)-(v) posteriores:

(i) oxazol sustituido con alquilo C₁₋₄; o

25

(ii) piridinilo, pirimidinilo o piracinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo de halo, -CN, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄; o

(iii) piridinilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de halo y -CN;

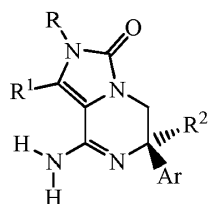
(iv) piridinilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo de halo, -CN y metilo;

(v) piracinilo sustituido con alquilo C₁₋₄, en particular metoxi; y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

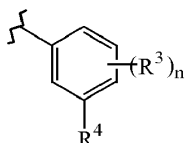
30

En una realización adicional más, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) como los definidos anteriormente en la presente en los que el átomo de carbono cuaternario sustituido con R² tiene una configuración como la representada en la estructura (I') posterior en la que el núcleo de 5,6-dihidroimidazo[1,5-a]piracin-3(2H)-ona está en el plano del dibujo, R² está proyectado por debajo del plano del dibujo (con el enlace mostrado como una cuña de líneas paralelas |||) y Ar está proyectado por encima del plano del dibujo (con el enlace mostrado como una cuña sólida ◀)

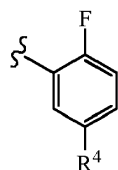
35



(I'), en donde Ar es

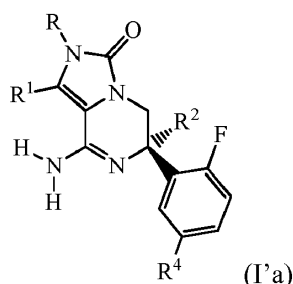


, en particular



Así, en una realización adicional, los compuestos de Fórmula (I) que se definen en la presente tienen en particular la Fórmula (I'a)

40



en la que R, R¹, R², y R⁴ son como se definen en la presente.

5 Compuestos específicos según la invención incluyen:

(6R)-8-Amino-6-(2-fluoro-5-pirimidin-5-ilfenil)-2,6-dimetil-5,6-dihidroimidazo[1,5-a]piracin-3(2H)-ona;

N-{3-[(6R)-8-Amino-2,6-dimetil-3-oxo-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[1,5-a]piracin-6-il]-4-fluorofenil}-2-metil-1,3-oxazol-4-carboxamida;

10 N-{3-[(6R)-8-Amino-2,6-dimetil-3-oxo-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[1,5-a]piracin-6-il]-4-fluorofenil}-5-cianopiridin-2-carboxamida;

N-{3-[(6R)-8-amino-2,6-dimetil-3-oxo-5H-imidazo[1,5-a]piracin-6-il]-4-fluorofenil}-5-cloro-piridin-2-carboxamida;

N-{3-[(6R)-8-amino-2,6-dimetil-3-oxo-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[1,5-a]piracin-6-il]-4-fluorofenil}-5-fluoropiridin-2-carboxamida;

15 N-{3-[(6R)-8-amino-2,6-dimetil-3-oxo-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[1,5-a]piracin-6-il]-4-fluorofenil}-5-metoxipiracin-2-carboxamida;

N-{3-[(6R)-8-amino-2,6-dimetil-3-oxo-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[1,5-a]piracin-6-il]-4-fluorofenil}-5-ciano-3-metilpiridin-2-carboxamida;

N-{3-[(6R)-8-amino-6-metil-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[1,5-a]piracin-6-il]-4-fluorofenil}-5-cloropiridin-2-carboxamida;

20 N-{3-[(6R)-8-amino-6-metil-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[1,5-a]piracin-6-il]-4-fluorofenil}-5-fluoropiridin-2-carboxamida;

N-{3-[(6R)-8-amino-6-metil-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[1,5-a]piracin-6-il]-4-fluorofenil}-5-metoxipiracin-2-carboxamida;

25 N-{3-[(6R)-8-amino-6-metil-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[1,5-a]piracin-6-il]-4-fluorofenil}-5-cianopiridin-2-carboxamida;

y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de tales compuestos.

Definiciones

30 "Alquilo C₁₋₄", según se usa en la presente solo o como parte de otro grupo, define un radical hidrocarbonado saturado, lineal o ramificado, que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, 1-propilo, 1-metilo, butilo, 1-metil-propilo, 2-metil-1-propilo, 1,1-dimetiletilo y similares. "Alquilo C₁₋₄" indicará un radical éter en el que el alquilo C₁₋₄ es como se define en la presente. "Halo" indicará fluoro, cloro y bromo. "Cicloalquilo C₃₋₇" indicará ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

35 Siempre que se use el término "sustituido" en la presente invención, se entiende que, a menos que se indique otra cosa o esté claro a partir del contexto, indica que uno o más hidrógenos, preferiblemente de 1 a 3 hidrógenos, o de 1 a 2 hidrógenos, o 1 hidrógeno, del átomo o radical indicado en la expresión que usa "sustituido" está reemplazado

por una selección del grupo indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal, y que la sustitución dé como resultado un compuesto químicamente estable, es decir, un compuesto que sea suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción y a la formulación en un agente terapéutico.

5 El término "sujeto", según se usa en la presente, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un ser humano, que es o ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento.

10 El término "cantidad terapéuticamente eficaz", según se usa en la presente, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o médica en un sistema tisular, un animal o un ser humano que está siendo buscada por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro profesional clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o el trastorno que se está tratando.

15 Según se usa en la presente, el término "composición" está destinado a abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directamente o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

20 Anteriormente y posteriormente en la presente, se entiende que el término "compuesto de fórmula (I)" incluye las sales por adición, los solvatos y los estereoisómeros del mismo.

Los términos "estereoisómeros" o "formas estereoquímicamente isómeras" se usan intercambiamente anteriormente y posteriormente en la presente.

25 La invención incluye todos los estereoisómeros del compuesto de Fórmula (I) bien como un estereoisómero puro o bien como una mezcla de dos o más estereoisómeros.

30 Los enantiómeros son estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es un racemato o mezcla racémica. Los diastereómeros (o diastereoisómeros) son estereoisómeros que no son enantiómeros, es decir no están relacionados como imágenes especulares. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros, racematos.

35 La configuración absoluta se especifica según el sistema de Cahn-Ingold-Prelog. La configuración en un átomo asimétrico se especifica bien por R o bien por S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta no es conocida se pueden indicar mediante (+) o (-) dependiendo de la dirección en la que hacen girar la luz polarizada plana.

40 Cuando se identifica un estereoisómero específico, esto significa que dicho estereoisómero está sustancialmente libre, es decir asociado con menos de 50%, preferiblemente menos de 20%, más preferiblemente menos de 10%, aún más preferiblemente menos de 5%, en particular menos de 2% y lo más preferiblemente menos de 1%, de los otros isómeros. Así, cuando un compuesto de fórmula (I) es específica a modo de ejemplo como (R), esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero (S).

45 Por otra parte, algunas de las formas cristalinas para los compuestos de la presente invención pueden existir como polimorfos y como tales están destinados a ser incluidos en la presente invención. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y estos solvatos también están destinados a ser abarcados dentro del alcance de esta invención.

50 Para el uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" atóxicas. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de compuestos según esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos incluyen sales por adición de ácidos que, por ejemplo, se pueden formar al mezclar una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Por otra parte, cuando los compuestos de la invención soportan un resto ácido, sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, p. ej., sales sódicas o potásicas; sales de metales alcalinotérreos, p. ej., sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, p. ej., sales de amonio cuaternario.

60 Ácidos representativos que se pueden usar en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido alginico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido capríco, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucorónico, ácido L-glutámico, ácido beta-oxo-glutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (±)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido

malónico, ácido (\pm)-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluorometilsulfónico y ácido undecilénico. Bases representativas que se pueden usar en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: amoníaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido cálcico, colina, dimetiletanolamina, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilendiamina, *N*-metil-glucamina, hidrabamina, 1*H*-imidazol, L-lisina, hidróxido magnésico, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, piperacina, hidróxido potásico, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, una amina secundaria, hidróxido sódico, trietanolamina, trometamina e hidróxido de cinc.

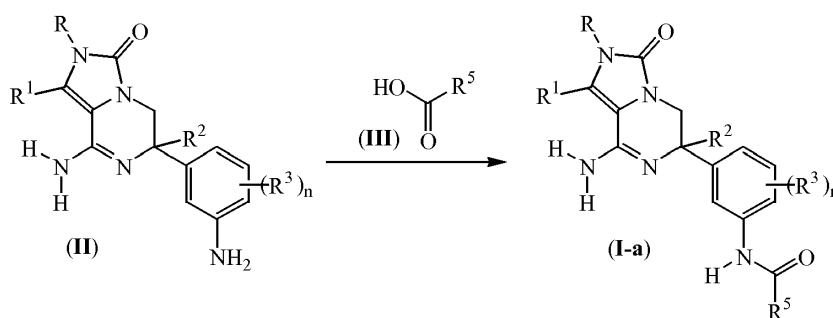
Los nombres de los compuestos de la presente invención se generaron según las reglas de nomenclatura acordadas por the Chemical Abstracts Service (CAS) usando software de Advanced Chemical Development, Inc. (ACD/Name versión del producto 10.01; Build 15494, 1 de diciembre de 2006 o ACD/ChemSketch versión del producto 12.5; Build 47877, 20 de abril de 2011) o según las reglas de nomenclatura acordadas por the International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) usando el software de Advanced Chemical Development, Inc. (ACD/Name versión del producto 10.01.0.14105, octubre de 2006). En el caso de las formas tautómeras, se generaba el nombre de la forma tautómera representada de la estructura. La otra forma tautómera no representada también se incluye dentro del alcance de la presente invención.

20 Preparación de los compuestos

A. Preparación de los compuestos finales

Procedimiento experimental 1

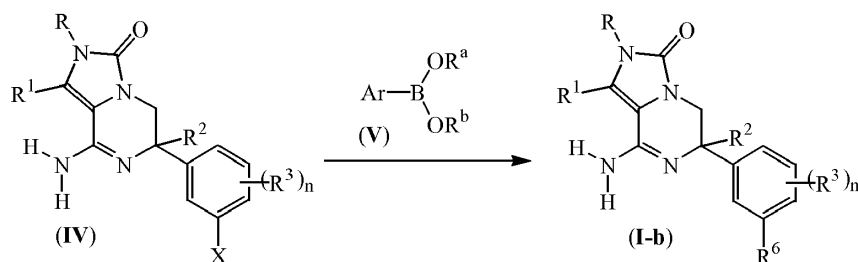
Los compuestos finales según la Fórmula (I) en los que R^4 es $-NHCOR^5$, llamados en la presente (I-a), se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (II) con un producto intermedio de Fórmula (III) (Esquema de Reacción 1). Esa reacción se puede realizar en un disolvente adecuado, tal como metanol (MeOH), en presencia de un agente de condensación, tal como cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triacin-2-il)-4-metil-morfolinio (DMTMM) bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como a una temperatura conveniente, típicamente ta, durante un período de tiempo que asegure la finalización de la reacción. Un compuesto intermedio de Fórmula (III) se puede obtener comercialmente o sintetizar según procedimientos de la bibliografía. En el Esquema de Reacción 1, todas las variables se definen como en la Fórmula (I).



Esquema de Reacción 1

Procedimiento experimental 2

Alternativamente, los compuestos finales según la Fórmula (I) en los que R^4 es $-R^6$, llamados en la presente (I-b), se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (IV) con un producto intermedio de Fórmula (V) (Esquema de Reacción 2). La reacción se puede realizar en un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano, en presencia de una base adecuada, tal como carbonato sódico (Na_2CO_3), en presencia de un catalizador de complejo de Pd tal como complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio(II)-diclorometano, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como a una temperatura conveniente, típicamente 100°C, durante un período de tiempo que asegure la finalización de la reacción. Un compuesto intermedio de Fórmula (V) se puede obtener comercialmente o sintetizar según procedimientos de la bibliografía. En el Esquema de Reacción 2, X es halo, R^a y R^b pueden ser hidrógeno o alquilo C_{1-4} , o se pueden tomar juntos para formar, por ejemplo, un radical bivalente de fórmula $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ o $-C(CH_3)_2C(CH_3)_2-$ y todas las otras variables se definen como en la Fórmula (I).

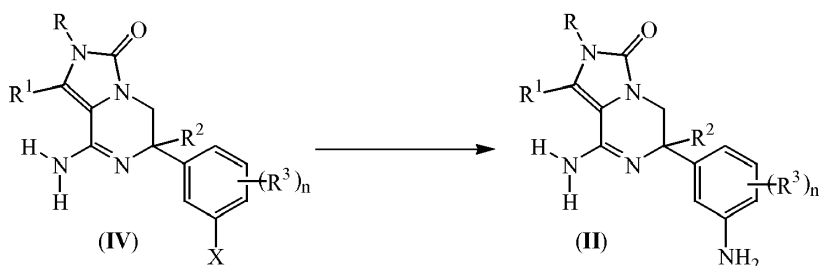


Esquema de Reacción 2

B. Preparación de los compuestos intermedios

Procedimiento experimental 3

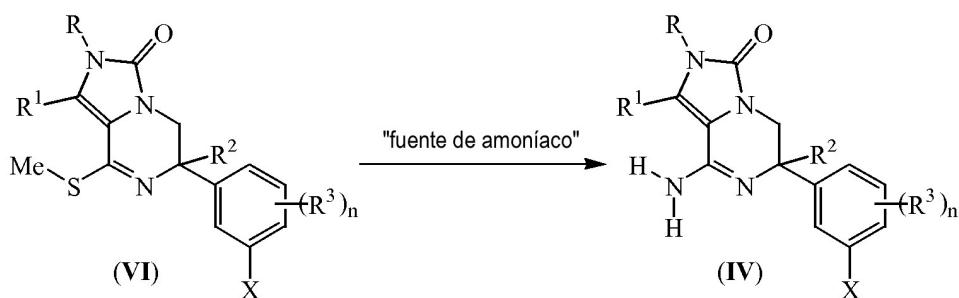
- 5 El compuesto intermedio de Fórmula (II) se puede preparar mediante una reacción de acoplamiento catalizada con cobre de un compuesto intermedio de Fórmula (IV) con azida sódica en presencia de un catalizador de cobre, tal como yoduro de cobre(I), en presencia de un ligando adecuado, tal como *N,N'*-dimetiletilendiamina, en presencia de una base adecuada, tal como Na₂CO₃, y en un disolvente adecuado, tal como dimetilsulfóxido (DMSO). La desgasificación de la mezcla de reacción con un gas inerte, tal como N₂ o argón, y el calentamiento de la mezcla de reacción hasta temperaturas altas, tales como aproximadamente 110°C, puede mejorar el resultado de la reacción.
- 10 En el Esquema de Reacción 3, X es halo y todas las otras variables se definen como en la Fórmula (I).



Esquema de Reacción 3

Procedimiento experimental 4

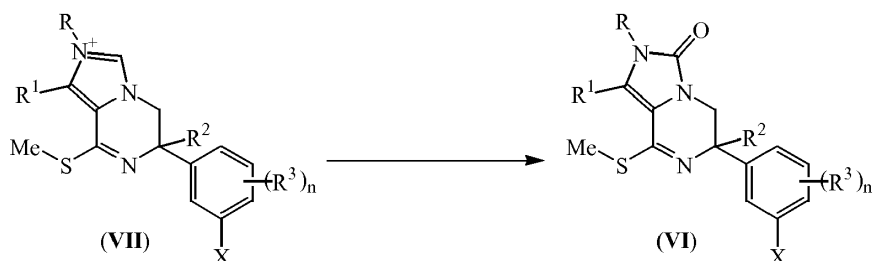
- 15 El compuesto intermedio de Fórmula (IV) en el que X es halo se puede preparar al hacer reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (VI) con una fuente apropiada de amoníaco tal como, por ejemplo, cloruro amónico y/o amoníaco en MeOH (Esquema de Reacción 4). Esa reacción se puede realizar en un disolvente adecuado, tal como, MeOH, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como a una temperatura conveniente, típicamente 80°C, durante un período de tiempo que asegure la finalización de la reacción. En el Esquema de Reacción 4, X es halo y
- 20 todas las otras variables se definen como en la Fórmula (I).



Esquema de Reacción 4

Procedimiento experimental 5

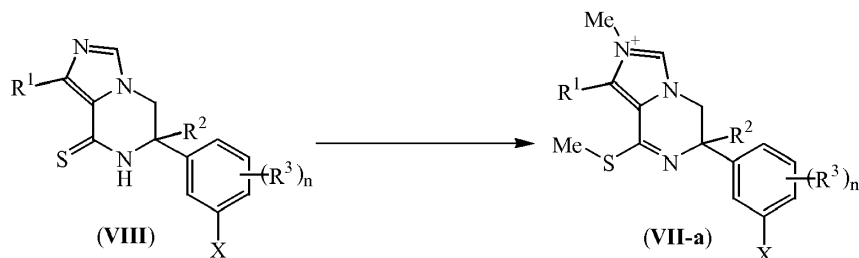
- El compuesto intermedio de Fórmula (VI) en el que X es halo se puede preparar al hacer reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (VII) en presencia de hidróxido sódico e hipoclorito sódico (Esquema de Reacción 5). Esa reacción se puede realizar en un disolvente inerte para la reacción adecuado, tal como, tetrahidrofurano (THF), bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como a una temperatura conveniente, típicamente t_a , durante un período de tiempo que asegure la finalización de la reacción. En el Esquema de Reacción 5, X es halo y todas las otras variables se definen como en la Fórmula (I).



Esquema de Reacción 5

Procedimiento experimental 6

- Los compuestos intermedios de Fórmula (VII) en los que R es un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con ciclopropilo o uno o más sustituyentes halo, tal como, por ejemplo, un grupo metilo, y X es halo, llamados en la presente (VII-a), se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (VIII) con un agente alquilante adecuado con un grupo de salida activado, por ejemplo, yoduro de metilo en un disolvente inerte para la reacción, tal como, por ejemplo, acetona, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato potásico, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como a una temperatura conveniente, típicamente t_a , durante un período de tiempo que asegure la finalización de la reacción. En el Esquema de Reacción 6, X es halo y todas las otras variables se definen como en la Fórmula (I).



Esquema de Reacción 6

Procedimiento experimental 7

- El compuesto intermedio de Fórmula (IV-a) se puede preparar al hacer reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (VII') con una fuente de amoniaco apropiada tal como, por ejemplo, cloruro amónico y/o amoniaco en MeOH (Esquema de Reacción 7). Esa reacción se puede realizar en un disolvente adecuado, tal como, MeOH, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como a una temperatura conveniente, típicamente 80°C , durante un período de tiempo que asegure la finalización de la reacción.

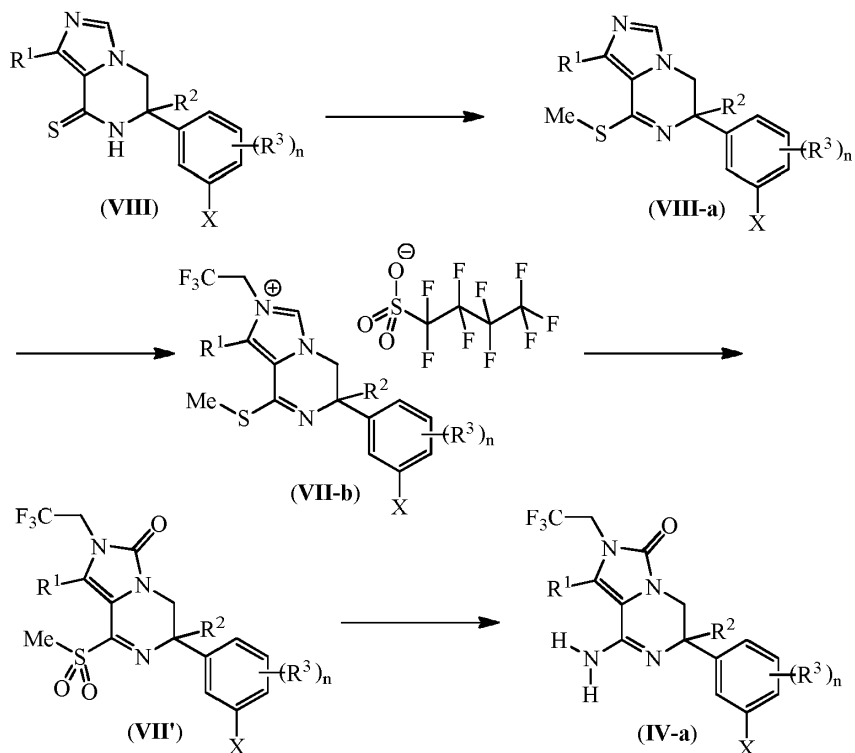
- El compuesto intermedio de Fórmula (VII') se puede preparar al hacer reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (VII-b) en presencia de hipoclorito sódico. Esa reacción se puede realizar en un disolvente inerte para la reacción adecuado, tal como tetrahidrofurano (THF), bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como a una temperatura conveniente, típicamente t_a , durante un período de tiempo que asegure la finalización de la reacción.

- Los compuestos intermedios de Fórmula (VII-b) se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (VIII-a) con un agente fluoroalquilante adecuado tal como, por ejemplo, perfluorobutilsulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo en un disolvente inerte para la reacción, tal como por ejemplo, acetonitrilo, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como a una temperatura conveniente, típicamente 60°C , durante 16 horas.

Los compuestos intermedios de Fórmula (VIII-a) se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (VIII) con un agente alquilante adecuado con un grupo de salida activado, por ejemplo, yoduro de metilo en un disolvente inerte para la reacción, tal como por ejemplo, etanol, en presencia de una base adecuada tal como,

por ejemplo, hidróxido sódico, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como a una temperatura conveniente, típicamente t_a , durante un período de tiempo que asegure la finalización de la reacción.

En el Esquema de Reacción 7, X es halo y todas las otras variables se definen como en la Fórmula (I).



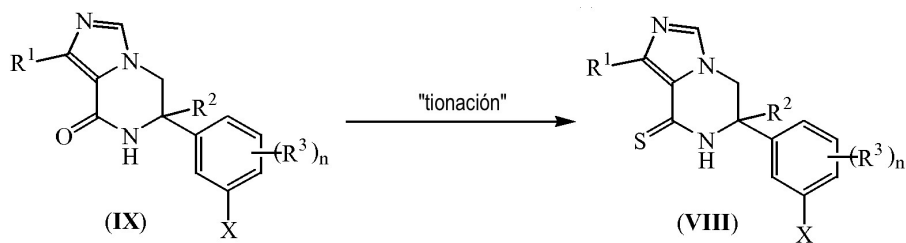
5

Esquema de Reacción 7

Procedimiento experimental 8

10

Los compuestos intermedios de Fórmula (VIII) en los que X es halo se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (IX) con un reactivo donante de azufre adecuado para la síntesis de tioamidas tales como, por ejemplo, pentasulfuro de fósforo. Esa reacción se puede realizar en un disolvente inerte para la reacción, tal como, por ejemplo, piridina, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, piridina, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como a una temperatura conveniente, típicamente 110°C , durante un período de tiempo que asegure la finalización de la reacción. En el Esquema de Reacción 8, X es halo y todas las otras variables se definen como en la Fórmula (I).



15

Esquema de Reacción 8

Procedimiento experimental 9

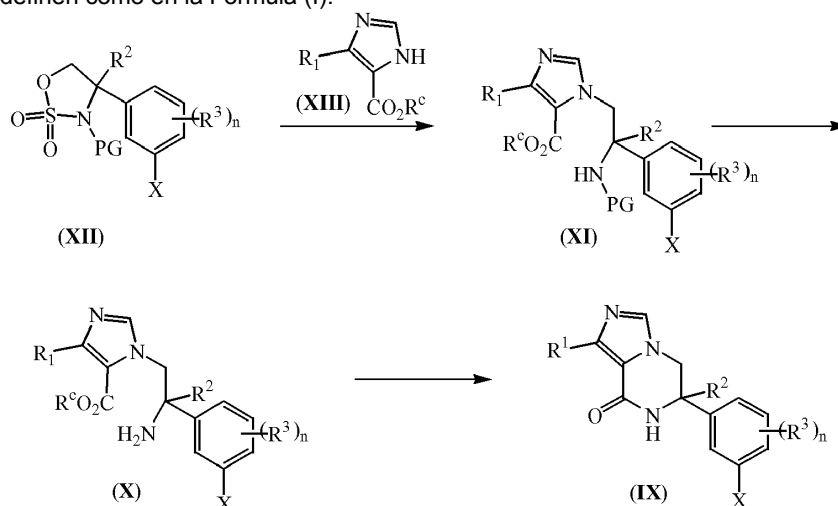
Los compuestos intermedios de Fórmula (IX) se pueden preparar a partir de un compuesto intermedio de Fórmula (X) siguiendo procedimientos de ciclación conocidos en la técnica. Dicha ciclación se puede efectuar convenientemente mediante el tratamiento de un compuesto intermedio de Fórmula (X) con una base adecuada, tal como metóxido sódico en MeOH, en un disolvente de reacción adecuado, tal como por ejemplo MeOH, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como a una temperatura conveniente, típicamente 60°C, durante un período de tiempo que asegure la finalización de la reacción.

Alternativamente, dicha ciclación se puede efectuar convenientemente en dos etapas. El primer lugar, el tratamiento de un compuesto intermedio de Fórmula (X) con una base adecuada, tal como hidróxido de litio, en un disolvente de reacción adecuado, tal como por ejemplo una mezcla de THF/agua, seguido por el tratamiento con un agente de condensación, tal como hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU), en presencia de una base, tal como *N,N*-diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida (DMF), bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como a una temperatura conveniente, que varía típicamente entre 70 y 90°C, durante un período de tiempo que asegure la finalización de la reacción.

Los compuestos intermedios de Fórmula (X) en los que R^c es alquilo C₁₋₄ se pueden preparar a partir de un compuesto intermedio de Fórmula (XI) mediante la retirada del grupo protector que se lleva a cabo según procedimientos conocidos en la técnica.

Los compuestos intermedios de Fórmula (XI) se pueden preparar a partir de un compuesto intermedio de Fórmula (XII), en el que PG es un grupo protector de aminas tal como, por ejemplo, el grupo *tert*-butoxicarbonilo, siguiendo procedimientos de alquilación conocidos en la técnica. Dicha alquilación se puede efectuar convenientemente mediante el tratamiento de (XII) con un compuesto intermedio de Fórmula (XIII) con una base adecuada tal como 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno (DBU), en un disolvente inerte adecuado tal como acetonitrilo, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como a una temperatura conveniente, típicamente 90°C, durante un período de tiempo que asegure la finalización de la reacción.

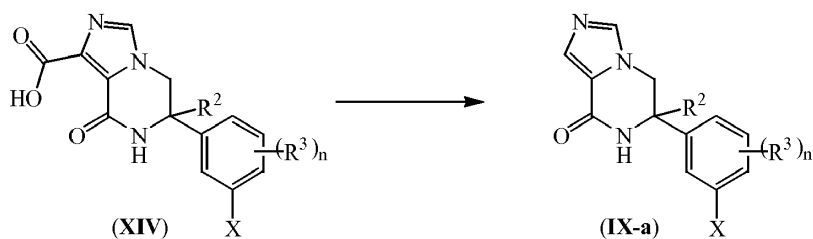
Un compuesto intermedio de Fórmula (XIII) se puede obtener comercialmente o sintetizar según procedimientos de la bibliografía. En el Esquema de Reacción 9, R^c es alquilo C₁₋₄, X es halo, PG es un grupo protector y todas las otras variables se definen como en la Fórmula (I).



Esquema de Reacción 9

Procedimiento experimental 10

Los compuestos intermedios de Fórmula (IX) en los que R¹ es hidrógeno y X es halo, llamados en la presente (IX-a), se pueden preparar al agitar un compuesto intermedio de Fórmula (XIV) en un disolvente inerte para la reacción, tal como, por ejemplo, DMSO, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como a una temperatura conveniente, que varía típicamente entre 150°C y 190°C, durante un periodo de tiempo que asegure la finalización de la reacción. En el Esquema de Reacción 10, X es halo y todas las otras variables se definen como en la Fórmula (I).



Esquema de Reacción 10

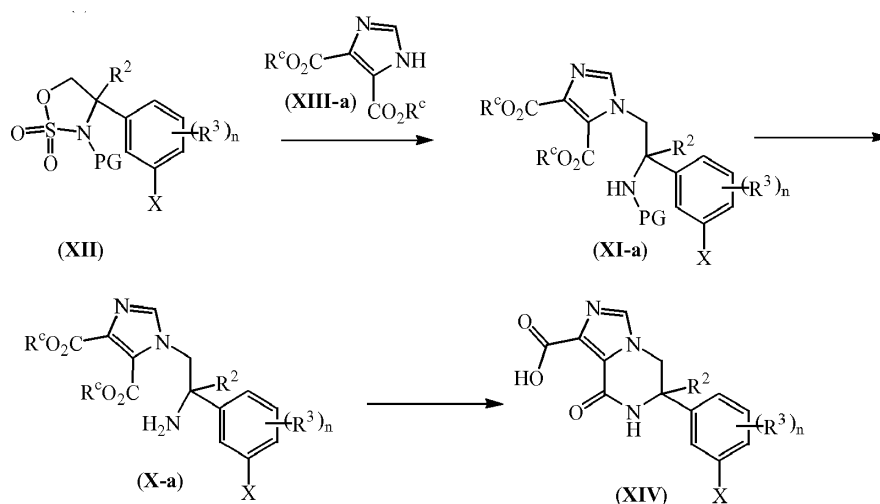
Procedimiento experimental 11

5 Los compuestos intermedios de Fórmula (XIV) se pueden preparar a partir de un compuesto intermedio de Fórmula (X-a) siguiendo procedimientos de ciclación conocidos en la técnica. Dicha ciclación se puede efectuar convenientemente mediante el tratamiento de un compuesto intermedio de Fórmula (X-a) con una base adecuada, tal como metóxido sódico en MeOH, en un disolvente de reacción adecuado, tal como por ejemplo MeOH, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como a una temperatura conveniente, típicamente 60°C, seguido por
10 tratamiento con una base tal como una solución acuosa de hidróxido sódico, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como a una temperatura conveniente, típicamente ta, durante un período de tiempo que asegure la finalización de la reacción.

15 Los compuestos intermedios de Fórmula (X-a) en los que R^c es alquilo C₁₋₄ se pueden preparar a partir del correspondiente compuesto intermedio de Fórmula (XI-a) mediante la retirada del grupo protector que se lleva a cabo según procedimientos conocidos en la técnica.

20 Los compuestos intermedios de Fórmula (XI-a) se pueden preparar a partir de un compuesto intermedio de Fórmula (XII) en el que PG es un grupo protector de aminas tal como, por ejemplo, el grupo *tert*-butoxicarbonilo, siguiendo procedimientos de acilación conocidos en la técnica. Dicha alquilación se puede efectuar convenientemente mediante el tratamiento de (XII) con compuestos intermedios de Fórmula (XIII-a) con una base adecuada tal como, por ejemplo, DBU, en un disolvente inerte adecuado tal como acetonitrilo, bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como a una temperatura conveniente, típicamente 90°C, durante un período de tiempo que asegure la finalización de la reacción.

25 Un compuesto intermedio de Fórmula (XIII-a) se puede obtener comercialmente o sintetizar según procedimientos de la bibliografía. En el Esquema de Reacción 11, R^c es alquilo C₁₋₄, X es halo, PG es un grupo protector y todas las otras variables se definen como en la Fórmula (I).



30

Esquema de Reacción 11

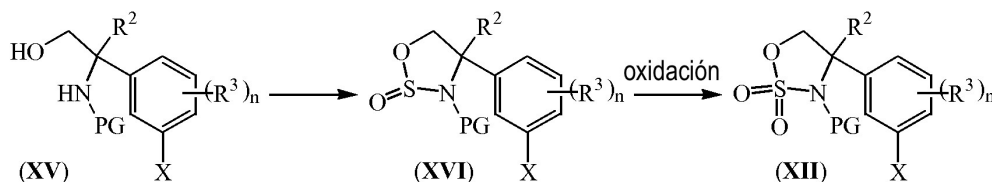
Procedimiento experimental 12

Los compuestos intermedios de Fórmula (XII) se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (XVI) siguiendo procedimientos de oxidación conocidos en la técnica. Dicha oxidación se puede efectuar convenientemente mediante el tratamiento del compuesto intermedio de Fórmula (XVI) con un agente oxidante tal como, por ejemplo, metaperyodato sódico, en un disolvente inerte adecuado tal como, por ejemplo, acetonitrilo/agua, en presencia de cloruro de rutenio(III), bajo condiciones de reacción adecuadas, tales como a una temperatura conveniente, típicamente ta, durante un período de tiempo que asegure la finalización de la reacción.

Los compuestos intermedios de Fórmula (XVI) se pueden preparar al hacer reaccionar los compuestos intermedios de Fórmula (XV) siguiendo procedimientos de formación de sulfamidato conocidos en la técnica. Dicha transformación se puede efectuar convenientemente mediante el tratamiento del compuesto intermedio de Fórmula (XV) con cloruro de tionilo, en presencia de una base tal como, por ejemplo, piridina, en un disolvente inerte para la reacción adecuado, tal como, por ejemplo, acetonitrilo, a baja temperatura tal como, por ejemplo, -40°C, por ejemplo durante 30 min y a continuación a una temperatura moderadamente alta tal como, por ejemplo, 25°C, por ejemplo durante de 24 a 72 h.

Los compuestos intermedios de Fórmula (XV) en los que X es halo y PG es un grupo protector de aminas tal como, por ejemplo, el grupo *tert*-butoxicarbonilo, se pueden preparar generalmente siguiendo procedimientos de tipo Strecker conocidos en la técnica descritos en la bibliografía.

En el Esquema de Reacción 12, X es halo, PG es un grupo protector y todas las otras variables se definen como en la Fórmula (I).



Esquema de Reacción 12

Farmacología

Los compuestos de la presente invención y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos inhiben BACE (BACE1 y/o BACE2) y por lo tanto pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de enfermedad de Alzheimer (AD), deterioro cognitivo leve (MCI), deterioro de la memoria, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, demencia con parálisis nuclear progresiva, demencia con degeneración corticobasal, demencia mixta con tipo Alzheimer y vascular, trastorno de Alzheimer con enfermedad por cuerpos de Lewy difusa, angiopatía amilácea, angiopatía amilácea cerebral, demencia por múltiples infartos, síndrome de Down, demencia asociada con enfermedad de Parkinson, demencia de tipo Alzheimer, demencia senil de tipo Alzheimer, demencia vascular, demencia debida a enfermedad por VIH, demencia debida a traumatismo craneal, demencia debida a enfermedad de Huntington, demencia debida a enfermedad de Pick, demencia debida a enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia frontotemporal, demencia pugilística, demencia asociada con amiloide beta, amiloidosis del cerebro y otros órganos (asociada y no asociada a la edad), tipo holandés de hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, lesión cerebral traumática (TBI), epilepsia del lóbulo temporal (TLE), hipoxia, isquemia, alteraciones en el metabolismo cerebral, degeneración macular asociada a la edad, diabetes tipo 2 y otros trastornos metabólicos, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), esclerosis múltiple (MS), trombosis arterial, enfermedades autoinmunitarias/inflamatorias, cáncer tal como cáncer de mama, enfermedades cardiovasculares tales como infarto de miocardio y apoplejía, hipertensión, dermatomiositis, enfermedad priónica (enfermedad de Creutzfeld-Jakob), enfermedades gastrointestinales, glioblastoma multiforme, enfermedad de Graves, enfermedad de Huntington, miositis por cuerpos de inclusión (IBM), reacciones inflamatorias, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Kostmann, lupus eritematoso, miofascitis macrofágica, artritis idiopática juvenil, artritis granulomatosa, melanoma maligno, mieloma múltiple, artritis reumatoide, síndrome de Sjogren, ataxia espinocerebelar 1, ataxia espinocerebelar 7, enfermedad de Whipple y enfermedad de Wilson.

Según se usa en la presente, el término "tratamiento" está destinado a referirse a todos los procedimientos en los que pueda haber una frenada, interrupción, detención o parada del avance de una enfermedad o un alivio de los síntomas, pero no indica necesariamente la eliminación total de todos los síntomas.

La invención se refiere a un compuesto según la Fórmula general (I), una forma estereoisómera del mismo o una sal por adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso como un medicamento.

La invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula general (I), una forma estereoisómera del mismo o una sal por adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades o afecciones seleccionadas del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer (AD), deterioro cognitivo leve (MCI), deterioro de la memoria, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, demencia con parálisis nuclear progresiva, demencia con degeneración corticobasal, demencia mixta con tipo Alzheimer y vascular, trastorno de Alzheimer con enfermedad por cuerpos de Lewy difusa, angiopatía amilácea, angiopatía amilácea cerebral, demencia por múltiples infartos, síndrome de Down, demencia asociada con enfermedad de Parkinson, demencia de tipo Alzheimer, demencia senil de tipo Alzheimer, demencia vascular, demencia debida a enfermedad por VIH, demencia debida a traumatismo craneal, demencia debida a enfermedad de Huntington, demencia debida a enfermedad de Pick, demencia debida a enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia frontotemporal, demencia pugilística, demencia asociada con amiloide beta, amiloidosis del cerebro y otros órganos (asociada y no asociada a la edad), tipo holandés de hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, lesión cerebral traumática (TBI), epilepsia del lóbulo temporal (TLE), hipoxia, isquemia, alteraciones en el metabolismo cerebral, degeneración macular asociada a la edad, diabetes tipo 2 y otros trastornos metabólicos, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), esclerosis múltiple (MS), trombosis arterial, enfermedades autoinmunitarias/inflamatorias, cáncer tal como cáncer de mama, enfermedades cardiovasculares tales como infarto de miocardio y apoplejía, hipertensión, dermatomiositis, enfermedad priónica (enfermedad de Creutzfeldt-Jakob), enfermedades gastrointestinales, glioblastoma multiforme, enfermedad de Graves, enfermedad de Huntington, miositis por cuerpos de inclusión (IBM), reacciones inflamatorias, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Kostmann, lupus eritematoso, miofascitis macrofágica, artritis idiopática juvenil, artritis granulomatosa, melanoma maligno, mieloma múltiple, artritis reumatoide, síndrome de Sjogren, ataxia espinocerebelar 1, ataxia espinocerebelar 7, enfermedad de Whipple y enfermedad de Wilson; en particular AD, MCI, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía amilácea cerebral, demencia por múltiples infartos, síndrome de Down, demencia asociada con enfermedad de Parkinson, demencia de tipo Alzheimer y demencia asociada con amiloide beta.

Un experto estará familiarizado con nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para las enfermedades o afecciones mencionadas en la presente. Por ejemplo, la quinta edición de the Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5™) de the American Psychiatric Association utiliza términos tales como trastornos neurocognitivos (NCD) (tanto mayores como leves), en particular, trastornos neurocognitivos debidos a enfermedad de Alzheimer, debidos a lesión cerebral traumática (TBI), debidos a enfermedad por cuerpos de Lewy, debidos a enfermedad de Parkinson o a NCD vascular (tal como NCD vascular presente con múltiples infartos). Estos términos pueden ser usados por el experto como una nomenclatura alternativa para algunas de las enfermedades o afecciones mencionadas en la presente.

La invención también se refiere al uso de un compuesto según la Fórmula general (I), una forma estereoisómera del mismo o una o una sal por adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una cualquiera de las enfermedades o afecciones mencionadas anteriormente en la presente.

La invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula general (I), una forma estereoisómera del mismo o una sal por adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento, la prevención, la mejora, el control o la reducción del riesgo de enfermedades o afecciones seleccionadas del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer (AD), deterioro cognitivo leve (MCI), deterioro de la memoria, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, demencia con parálisis nuclear progresiva, demencia con degeneración corticobasal, demencia mixta con tipo Alzheimer y vascular, trastorno de Alzheimer con enfermedad por cuerpos de Lewy difusa, angiopatía amilácea, angiopatía amilácea cerebral, demencia por múltiples infartos, síndrome de Down, demencia asociada con enfermedad de Parkinson, demencia de tipo Alzheimer, demencia senil de tipo Alzheimer, demencia vascular, demencia debida a enfermedad por VIH, demencia debida a traumatismo craneal, demencia debida a enfermedad de Huntington, demencia debida a enfermedad de Pick, demencia debida a enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia frontotemporal, demencia pugilística, demencia asociada con amiloide beta, amiloidosis del cerebro y otros órganos (asociada y no asociada a la edad), tipo holandés de hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, lesión cerebral traumática (TBI), epilepsia del lóbulo temporal (TLE), hipoxia, isquemia, alteraciones en el metabolismo cerebral, degeneración macular asociada a la edad, diabetes tipo 2 y otros trastornos metabólicos, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), esclerosis múltiple (MS), trombosis arterial, enfermedades autoinmunitarias/inflamatorias, cáncer tal como cáncer de mama, enfermedades cardiovasculares tales como infarto de miocardio y apoplejía, hipertensión, dermatomiositis, enfermedad priónica (enfermedad de Creutzfeldt-Jakob), enfermedades gastrointestinales, glioblastoma multiforme, enfermedad de Graves, enfermedad de Huntington, miositis por cuerpos de inclusión (IBM), reacciones inflamatorias, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Kostmann, lupus eritematoso, miofascitis macrofágica, artritis idiopática juvenil, artritis granulomatosa, melanoma maligno, mieloma múltiple, artritis reumatoide, síndrome de Sjogren, ataxia espinocerebelar 1, ataxia espinocerebelar 7, enfermedad de Whipple y enfermedad de Wilson; en particular AD, MCI, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía amilácea cerebral, demencia por múltiples infartos, síndrome de Down, demencia asociada con enfermedad de Parkinson, demencia de tipo Alzheimer y demencia asociada con amiloide beta; o para el uso en el tratamiento, la prevención, la mejora, el control o la reducción del riesgo de enfermedades o afecciones seleccionadas de trastornos neurocognitivos debidos a enfermedad de Alzheimer, debidos a lesión cerebral

traumática (TBI), debidos a enfermedad por cuerpos de Lewy, debidos a enfermedad de Parkinson o a NCD vascular (tal como NCD vascular presente con múltiples infartos).

Como ya se ha mencionado anteriormente en la presente, el término "tratamiento" no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas, sino que también se puede referir a un tratamiento sintomático en cualquiera de los trastornos mencionados anteriormente. A la vista de la utilidad del compuesto de Fórmula (I), se proporciona un método para tratar a sujetos tales como animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que sufren de o un método para prevenir que sujetos tales como animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, sufran una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente.

Dichos métodos comprenden la administración, es decir la administración sistémica o tópica, preferiblemente la administración oral, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), una forma a estereoisómera del mismo, una sal por adición farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, a un sujeto tal como un animal de sangre caliente, incluyendo un ser humano.

Por lo tanto, también se divulga en la presente un método para la prevención y/o el tratamiento de cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención a un sujeto que lo necesite.

Un método de tratamiento también puede incluir administrar el ingrediente activo en un régimen de entre una y cuatro tomas al día. En estos métodos de tratamiento, los compuestos según la invención preferiblemente se formulan antes de la administración. Según se describe en la presente posteriormente, se prepara formulaciones farmacéuticas mediante procedimientos conocidos usando ingredientes muy conocidos y fácilmente disponibles.

Los compuestos de la presente invención, que pueden ser adecuados para tratar o prevenir enfermedad de Alzheimer (o, por nomenclaturas alternativas, demencia de tipo Alzheimer, o un trastorno neurocognitivo debido a enfermedad de Alzheimer) o los síntomas de la misma, se pueden administrar solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La terapia combinada incluye la administración de una sola forma de dosificación farmacéutica que contiene un compuesto de Fórmula (I) y uno o más agentes terapéuticos adicionales, así como la administración del compuesto de Fórmula (I) y cada uno de los agentes terapéuticos adicionales está en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) y un agente terapéutico se pueden administrar a un paciente conjuntamente en una sola composición de dosificación oral tal como un comprimido o una cápsula, o cada agente se puede administrar en formulaciones de dosificación oral separadas.

Composiciones farmacéuticas

La presente invención también proporciona composiciones para prevenir o tratar enfermedades en las que es beneficiosa la inhibición de beta-secretasa, tales como enfermedad de Alzheimer (AD), deterioro cognitivo leve (MCI), deterioro de la memoria, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, demencia con parálisis nuclear progresiva, demencia con degeneración corticobasal, demencia mixta con tipo Alzheimer y vascular, trastorno de Alzheimer con enfermedad por cuerpos de Lewy difusa, angiopatía amilácea, angiopatía amilácea cerebral, demencia por múltiples infartos, síndrome de Down, demencia asociada con enfermedad de Parkinson, demencia de tipo Alzheimer, demencia senil de tipo Alzheimer, demencia vascular, demencia debida a enfermedad por VIH, demencia debida a traumatismo craneal, demencia debida a enfermedad de Huntington, demencia debida a enfermedad de Pick, demencia debida a enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia frontotemporal, demencia pugilística, demencia asociada con amiloide beta, amiloidosis del cerebro y otros órganos (asociada y no asociada a la edad), tipo holandés de hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, lesión cerebral traumática (TBI), epilepsia del lóbulo temporal (TLE), hipoxia, isquemia, alteraciones en el metabolismo cerebral, degeneración macular asociada a la edad, diabetes tipo 2 y otros trastornos metabólicos, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), esclerosis múltiple (MS), trombosis arterial, enfermedades autoinmunitarias/inflamatorias, cáncer tal como cáncer de mama, enfermedades cardiovasculares tales como infarto de miocardio y apoplejía, hipertensión, dermatomiositis, enfermedad priónica (enfermedad de Creutzfeldt-Jakob), enfermedades gastrointestinales, glioblastoma multiforme, enfermedad de Graves, enfermedad de Huntington, miositis por cuerpos de inclusión (IBM), reacciones inflamatorias, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Kostmann, lupus eritematoso, miofascitis macrofágica, artritis idiopática juvenil, artritis granulomatosa, melanoma maligno, mieloma múltiple, artritis reumatoide, síndrome de Sjogren, ataxia espinocerebelar 1, ataxia espinocerebelar 7, enfermedad de Whipple y enfermedad de Wilson; en particular enfermedad de Alzheimer (AD), deterioro cognitivo leve, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, síndrome de Down, demencia asociada con apoplejía, demencia asociada con enfermedad de Parkinson, demencia de tipo Alzheimer y demencia asociada con amiloide beta. Según nomenclaturas alternativas, la presente invención proporciona composiciones para prevenir o tratar enfermedades en las que es beneficiosa la inhibición de beta-secretasa, tales como trastornos neurocognitivos debidos a enfermedad de Alzheimer, debidos a lesión cerebral traumática (TBI), debidos a enfermedad por cuerpos de Lewy, debidos a enfermedad de Parkinson o a NCD vascular (tal como NCD vascular presente con múltiples infartos). Dichas composiciones que comprenden una cantidad

terapéuticamente eficaz de un compuesto según la fórmula (I) y un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5 Aunque es posible que el ingrediente activo se administre solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica. Según esto, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la presente invención, junto con un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. El excipiente o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no perjudicial para los receptores de la misma.

10 Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden preparar mediante cualesquiera métodos muy conocidos en la técnica de la farmacia. Una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto particular, en forma de base o en forma por adición de sal, como el ingrediente activo se combina en mezcla íntima con un excipiente farmacéuticamente aceptable, que puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas están deseablemente en forma de dosificación unitaria adecuada, preferiblemente, para la administración sistémica tal como administración oral, percutánea o parenteral; o la administración tópica tal como a través de inhalación, una pulverización nasal, gotas oculares o a través de una crema, un gel, un champú o similares. Por ejemplo, al preparar las composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones; o excipientes sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad en la administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso obviamente se emplean excipientes farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el excipiente comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Por ejemplo, se pueden preparar soluciones inyectables en las que el excipiente comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. También se pueden preparar soluciones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear excipientes líquidos, agentes de suspensión y similares apropiados. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el excipiente comprende opcionalmente un agente mejorador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, aditivos que no provocan efectos perjudiciales significativos sobre la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de diversos modos, p. ej., como un parche transdérmico, como una pipeta o como una pomada.

35 Es especialmente ventajoso formular las susodichas composiciones farmacéuticas en forma unitaria de dosificación para la facilidad de administración y la uniformidad de dosificación. Forma unitaria de dosificación, según se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones en la presente, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el excipiente farmacéutico requerido. Ejemplos de estas formas de dosificación son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o revestidos), cápsulas, píldoras, sobres de polvos, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharillas, cucharas y similares, y múltiples segregados de las mismas.

45 La dosificación y la frecuencia exacta de administración depende del compuesto de fórmula (I) particular usado, la afección particular que se trate, la gravedad de la afección que se trate, la edad, el peso, el sexo, el grado del trastorno y la condición física general del paciente particular así como otra medicación que pueda estar tomando el individuo, como es bien conocido para los expertos en la técnica. Por otra parte, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz se puede disminuir o incrementar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de esta invención.

50 Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá de 0,05 a 99% en peso, preferiblemente de 0,1 a 70% en peso, más preferiblemente de 0,1 a 50% en peso del ingrediente activo, y de 1 a 99,95% en peso, preferiblemente de 30 a 99,9% en peso, más preferiblemente de 50 a 99,9% en peso de un excipiente farmacéuticamente aceptable, basándose todos los porcentajes en el peso total de la composición.

60 Los presentes compuestos se pueden usar para la administración sistémica tal como administración oral, percutánea o parenteral; o la administración tópica tal como a través de inhalación, una pulverización nasal, gotas oculares o a través de una crema, un gel, un champú o similares. Preferiblemente, los compuestos se administran oralmente. La dosificación y la frecuencia exacta de administración depende del compuesto particular según la fórmula (I) usado, la afección particular que se trate, la gravedad de la afección que se trate, la edad, el peso, el sexo, el grado del trastorno y la condición física general del paciente particular así como otra medicación que pueda estar tomando el individuo, como es bien conocido para los expertos en la técnica. Por otra parte, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz se puede disminuir o incrementar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de esta invención.

65

La cantidad de un compuesto de Fórmula (I) que se puede combinar con un material excipiente para producir una sola forma de dosificación variará dependiendo de la enfermedad tratada, la especie de mamífero y el modo particular de administración. Sin embargo, como una guía general, dosis unitarias adecuadas para los compuestos de la presente invención pueden contener, por ejemplo, preferiblemente entre 0,1 mg y aproximadamente 1.000 mg del compuesto activo. Una dosis unitaria preferida está entre 1 mg y aproximadamente 500 mg. Una dosis unitaria más preferida está entre 1 mg y aproximadamente 300 mg. Una dosis unitaria aún más preferida está entre 1 mg y aproximadamente 100 mg. Estas dosis unitarias se pueden administrar más de una vez al día, por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o 6 veces al día, pero preferiblemente 1 o 2 veces al día, de modo que la dosificación total para un adulto de 70 kg esté en el intervalo de 0,001 a aproximadamente 15 mg por kg de peso del sujeto por administración. Una dosificación preferida es de 0,01 a aproximadamente 1,5 mg por kg de peso del sujeto por administración, y esta terapia se puede prolongar durante un número de semanas o meses y, en algunos casos, años. Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del individuo que se está tratando; el tiempo y la vía de administración; la velocidad de excreción; otros fármacos que se hayan administrado previamente; y la gravedad de la enfermedad particular sometida a terapia, como es bien conocido por los expertos en la especialidad.

Una dosificación típica puede ser un comprimido de 1 mg a aproximadamente 100 mg o de 1 mg a aproximadamente 300 mg tomado una vez al día, o múltiples veces al día, o una cápsula o un comprimidos de liberación con el tiempo tomados una vez al día y que contienen un contenido proporcionalmente superior del ingrediente activo. El efecto de liberación con el tiempo se puede obtener mediante materiales de la cápsula que se disuelven a diferentes valores de pH, mediante cápsulas que liberan lentamente mediante presión osmótica, o mediante cualesquiera otros medios de liberación controlada.

En algunos casos, puede ser necesario usar dosificaciones fuera de estos intervalos como será evidente para los expertos en la técnica. Además, se apunta que el profesional clínico o el médico responsable sabrá cómo y cuándo empezar, interrumpir, ajustar o terminar la terapia junto con la respuesta del paciente individual.

Para las composiciones y los métodos proporcionados anteriormente, un experto en la técnica entenderá que compuestos preferidos para el uso en cada uno son los compuestos que se apuntan como preferidos anteriormente. Compuestos aún más preferidos para las composiciones y los métodos son los compuestos proporcionados en los ejemplos posteriores.

Parte experimental

Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar pero no limitar el alcance de la presente invención.

35 Química

Se ilustran en los siguientes Ejemplos varios métodos para preparar los compuestos de esta invención. A menos que se apunte otra cosa, todas las materias primas se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional.

Posteriormente, "CI" significa ionización química; "DAD" significa detector de serie de diodos; "DBU" significa 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno; "DCM" significa diclorometano; "DIPE" significa éter diisopropílico; "DMF" significa *N,N*-dimetilformamida; "DMSO" significa dimetilsulfóxido; "Et₂O" significa éter dietílico; "EtOAc" significa acetato de etilo; "EtOH" significa etanol; "ES" significa electropulverización; "h" significa horas; "l" significa litro; "LRMS" significa espectrometría/espectros de masas de baja resolución; "HPLC" significa cromatografía de líquidos de alto rendimiento; "HRMS" significa espectros/espectrometría de masas de alta resolución; "MeOH" significa metanol; "NH₄Ac" significa acetato amónico; "eq" significa equivalente; "RP" significa fase inversa; "ta" significa temperatura ambiente; "P.f." significa punto de fusión; "min" significa minutos; "s" significa segundo o segundos; "TOF" significa tiempo de vuelo; "sat." significa saturado; "SFC" significa cromatografía de fluidos supercríticos; "sol." significa solución; "TEA" significa trietilamina; "THF" significa tetrahidrofurano.

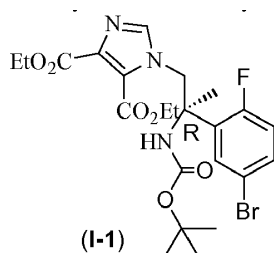
La cromatografía en capa fina (TLC) se llevó a cabo en placas F254 de gel de sílice 60 (Merck) usando disolventes de calidad para reactivos. La cromatografía en columna abierta se realizó sobre gel de sílice, tamaño de partícula 60 Å, malla = 230-400 (Merck) usando técnicas estándar. La fase normal de la cromatografía en columna de desarrollo rápido automatizada se realizó usando Biotage[®] isolera™ 4 o Biotage[®] SP-1. La cromatografía en columna de desarrollo rápido automatizada en fase inversa se realizó usando (a) un sistema semipreparativo GILSON[®], operado mediante el software Trilution[®], equipado con una columna Phenomenex Gemini[®] C18 100A (100 mm de largo x 30 mm de diámetro interno; partículas de 5 µm) a 25°C, con un caudal de 40 ml/min o (b) un sistema semipreparativo GILSON[®], operado mediante software Unipoint, equipado con una columna Phenomenex Gemini[®] C18 100A (100 mm de largo x 21,2 mm de diámetro interno; partículas de 5 µm) a 25°C, con un caudal de 20 ml/min.

Para los productos intermedios clave, así como algunos compuestos finales, la configuración absoluta de los centros quirales (indicados como *R* y/o *S*) se estableció a través de la comparación con muestras de configuración conocida, o el uso de técnicas analíticas adecuadas para la determinación de la configuración absoluta, tales como VCD (dicroísmo circular vibratorio) o cristalografía de rayos X.

5 Síntesis de compuestos intermedios

Producto intermedio 1 (I-1)

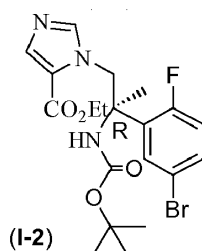
Éster 4-etílico éster 5-metílico de ácido (*R*)-1-[2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-propil]-1H-imidazol-4,5-dicarboxílico (I-1)



- 10 Se añadió DBU (11,3 ml, 76 mmol) a una sol. agitada de éster 1,1-dimetílico de 2,2-dióxido de ácido (4*R*)-4-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-metil-1,2,3-oxatiazolidino-3-carboxílico [CAS 1398113-03-5] (18,7 g, 45,6 mmol) y 1H-imidazol-4,5-dicarboxilato de dietilo (8,06 g, 38,0 mmol) en acetonitrilo (190 ml) a ta. La mezcla se agitó a 90°C durante 5 h. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con HCl 1N. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄) se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; EtOAc en hexano 0/100 a 40/60). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron a vacío para dar el producto intermedio I-1 (21.7 g, 88%).
- 15

Producto intermedio 2 (I-2)

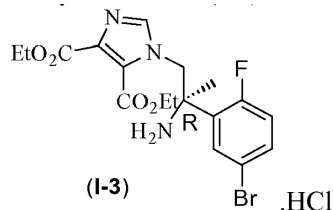
Éster metílico de ácido (*R*)-3-[2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-propil]-3H-imidazol-4-carboxílico (I-2)



- 20 El compuesto intermedio I-2 se sintetizó siguiendo un enfoque similar al descrito para el producto intermedio I-1. Partiendo de 1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (393 mg, 2,8 mmol), se obtuvo el compuesto intermedio I-2 como un aceite incoloro (145 mg, 74% de pureza, 12%).

Producto intermedio 3 (I-3)

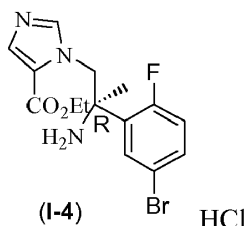
Hidrocloruro de éster 4-etílico éster 5-metilico de ácido (*R*)-1-[2-amino-2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-propil]-1H-imidazol-4,5-dicarboxílico (I-3)



- 5 Una sol. 4 M de HCl en 1,4-dioxano (40,2 ml, 160,8 mmol) se añadió a una sol. del compuesto intermedio I-1 (21,8 g, 40,2 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml). La mezcla se agitó a 70°C durante 15 h. El disolvente se evaporó a vacío. Se añadió tolueno y la mezcla se evaporó a vacío para dar el producto intermedio 1-3 (19,2 g, cuant.) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Producto intermedio 4 (I-4)

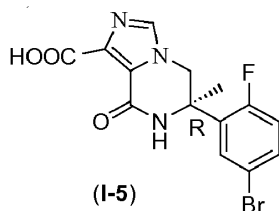
- 10 Hidrocloruro de éster metílico de ácido (*R*)-3-[2-amino-2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-propil]-3H-imidazol-4-carboxílico (I-4)



El compuesto intermedio I-4 se sintetizó siguiendo un enfoque similar al descrito para el producto intermedio I-3. Partiendo del compuesto intermedio I-2 (145 mg, 0,31 mmol), se obtuvo el producto intermedio I-4 (114 mg, cuant.).

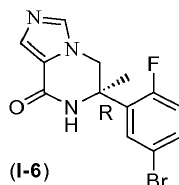
- 15 Producto intermedio 5 (I-5)

Ácido (*R*)-6-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-6-metil-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]piracino-1-carboxílico (I-5)



- 20 Se añadió metóxido sódico (30% en peso en MeOH, 0,16 ml, 0,88 mmol) a una sol. agitada del compuesto intermedio I-3 (254 mg, 0,53 mmol) en MeOH (5 ml) a ta. La mezcla se agitó a 55°C durante 18 h. A continuación, se añadió sol. de NaOH 1 M (0,53 ml, 0,53 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2 h. El disolvente se evaporó a vacío. El residuo se trató con HCl 1 M hasta pH 4. El sólido se filtró para dar el producto intermedio I-5 (195 mg, cuant.) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Producto intermedio 6 (I-6)

(R)-6-(5-Bromo-2-fluoro-fenil)-6-metil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]piracin-8-ona (I-6)

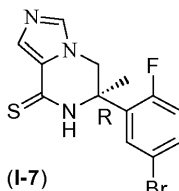
Método 1:

- 5 Se añadió metóxido sódico (30% en peso en MeOH, 0,16 ml, 0,88 mmol) a una sol. agitada del compuesto intermedio I-4 (254 mg, 0,53 mmol) en MeOH (5 ml) a ta. La mezcla se agitó a 55°C durante 18 h. El disolvente se evaporó a vacío. El residuo se trató con sol. ac. sat. de NH₄Cl y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; DCM-MeOH (20:1, v/v) en DCM de 0/100 a 70/30). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron a vacío para dar el producto intermedio I-6 (125 mg, 65%) como un aceite.

Método 2:

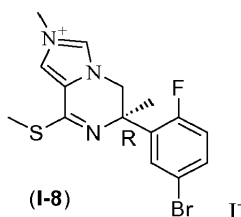
- 15 El compuesto intermedio I-5 (1,4 g, 3,8 mmol) se disolvió en DMSO (10 ml) y la mezcla se agitó a 170°C durante 2 h. El disolvente se evaporó a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; DCM-MeOH (10:1, v/v) en DCM 0/100 a 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron a vacío para dar el producto intermedio I-6 (1,22 g, 99%).

Producto intermedio 7 (I-7)

(R)-6-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-6-metil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]piracino-8-tiona (I-7)

- 20 Se añadió pentasulfuro de fósforo (5,09 g, 11,46 mmol) a una sol. del compuesto intermedio I-6 (1,86 g, 5,73 mmol) en piridina (14 ml) y la mezcla se agitó a 100°C durante 16 h. El disolvente se evaporó a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; EtOAc en hexano 0/100 a 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron a vacío para dar el producto intermedio I-7 (1,95 g, cuant.).

25 Producto intermedio 8 (I-8)

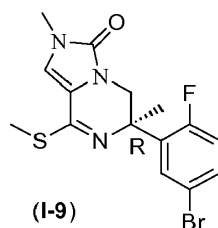
Yodato (*R*)-6-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-2,6-dimetil-8-metilsulfanil-5,6-dihidro-imidazo[1,5-a]piracin-2-io (I-8)

Se añadió yoduro de metilo (0,32 ml, 5,2 mmol) a una mezcla del compuesto intermedio I-7 (1,95 g, 5,7 mmol) y carbonato potásico (1,58 g, 11,5 mmol) en acetona (28 ml). La mezcla se agitó a ta durante 16 h. La mezcla se

diluyó con H₂O y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; DCM-MeOH (10:1, v/v) en DCM 0/100 a 100/0). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron a vacío para dar el producto intermedio I-8 (429 mg, 15%).

5 Producto intermedio 9 (I-9)

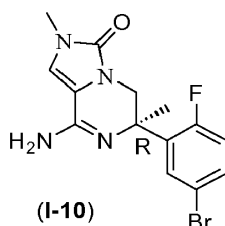
(*R*)-6-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-2,6-dimetil-8-metilsulfanil-5,6-dihidro-2H-imidazo[1,5-a]piracin-3-ona (I-9)



10 Se añadió gota a gota sol. de NaOH 1 M (1,6 ml, 1,6 mmol) a una sol. del compuesto intermedio I-8 (429 mg, 0,9 mmol) en THF (9 ml), seguido por la adición gota a gota de hipoclorito sódico (1,57 ml) a lo largo de 10 min a ta. La mezcla se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío para dar el producto intermedio I-9 (332 mg, cuant.) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Producto intermedio 10 (I-10)

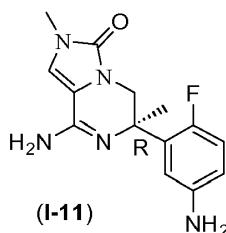
(*R*)-8-amino-6-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-2,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-imidazo-[1,5-a]piracin-3-ona (I-10)



15 Se añadió en porciones cloruro amónico (465 mg, 8,7 mmol) a una sol. del compuesto intermedio I-9 (557 mg, 1,45 mmol) en sol. 7 M de amoníaco en MeOH (5 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 80°C durante 48 h. Se añadieron sol. 7 M de amoníaco en MeOH (5 ml) y cloruro amónico (465 mg, 8,7 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 48 h. Se añadieron DCM y una sol. ac. sat. de NaHCO₃. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; DCM-MeOH (10:1 (25% de NH₃), v/v) en DCM 0/100 a 100/0). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron a vacío para dar el producto intermedio I-10 (385 mg, cuant.).

Producto intermedio 11 (I-11)

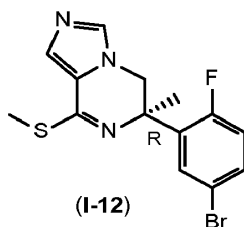
(*R*)-8-amino-6-(5-amino-2-fluoro-fenil)-2,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-imidazo[1,5-a]piracin-3-ona (I-11)



25 Se añadieron azida sódica (78 mg, 1,2 mmol), yoduro de cobre (I) (238 mg, 1,25 mmol) y Na₂CO₃ (212 mg, 2 mmol) a una sol. del compuesto intermedio I-10 (354 mg, 1 mmol) en DMSO seco (10 ml). Después de que la mezcla se desgasificara bien, se añadió *N,N'*-dimetil-etilendiamina (0,19 ml, 1,75 mmol). La mezcla se agitó a 110°C durante 4 h. La mezcla se diluyó con sol. de NH₃. Los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó

mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; DCM-MeOH (10:1, v/v) en DCM 0/100 a 100/0). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron a vacío para dar el producto intermedio I-11 (310 mg, 93% de pureza, cuant.).

Producto intermedio 12 (I-12)

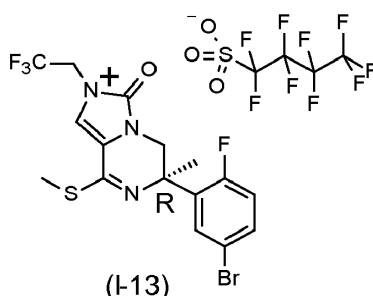


5

Se añadió yoduro de metilo (5,12 ml, 82,2 mmol) a una mezcla del compuesto intermedio I-7 (10,72 g, 27,41 mmol) y solución ac. de hidróxido sódico 6 M (9,1 ml, 54,83 mmol) en EtOH (82 ml). La mezcla se agitó a ta durante 6 h. Se añadió yoduro de metilo adicional (1,7 ml, 27,3 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 15 h. La mezcla se diluyó con H₂O y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; EtOAc/heptanos 0/100 a 30/70). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío para dar el producto intermedio I-12 (6,2 g, 64%).

10

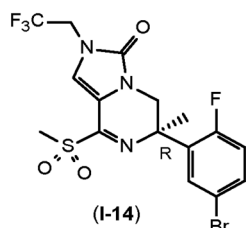
Producto intermedio 13 (I-13)



Se añadió gota a gota perfluorobutilsulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (1,2 ml, 5308 mmol) a una sol. agitada del producto intermedio I-12 (1,5 g, 4,23 mmol) en acetonitrilo (15 ml) a ta. La mezcla se agitó a 60°C durante 16 h. Se añadió perfluorobutilsulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo adicional (0,3 ml, 1,27 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; EtOAc (10:1, v/v) en DCM 0/100 a 80/20). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron a vacío para dar el producto intermedio I-13 (2,1 g, 67%).

20

Producto intermedio 14 (I-14)

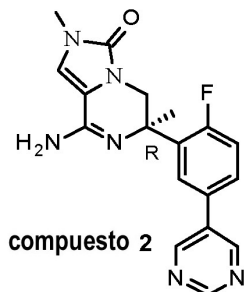


Se añadió gota a gota solución ac. de hipoclorito sódico al 5% (43 ml) a una solución del producto intermedio I-13 (2,1 g, 2,85 mmol) en THF (45 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío para dar el producto intermedio I-14 (1,38 g, 100%), que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa de reacción.

25

Ejemplo 2

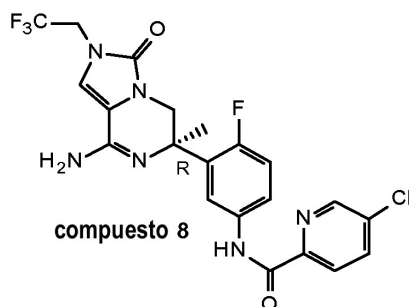
(6*R*)-8-Amino-6-(2-fluoro-5-pirimidin-5-ilfenil)-2,6-dimetil-5,6-dihidro-imidazo[1,5-a]piracin-3(2H)-ona (compuesto 2)



- 5 Una sol. del compuesto intermedio I-10 (92 mg, 0,26 mmol), ácido pirimidino-5-borónico (35 mg, 0,29 mmol) y sol. de Na₂CO₃ 1 M (0,52 ml, 0,52 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. A continuación, se añadió complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno-paladio (II)-diclorometano (11 mg, 0,013 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h a 100°C. Se añadieron H₂O y EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; DCM-MeOH (10:1(25% NH₃), v/v) en DCM 0/100 a 80/20). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron a vacío. A continuación, el producto se purificó mediante RP HPLC usando como fase móvil (95% de H₂O (NH₄HCO₃ 25 mM)-5% de CH₃CN-MeOH hasta 0% de H₂O (NH₄HCO₃ 25 mM)-100% de CH₃CN-MeOH). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto se trituró con DIPE para dar el compuesto 2 como un sólido blanco (17 mg, 18%).

15 Ejemplo 3

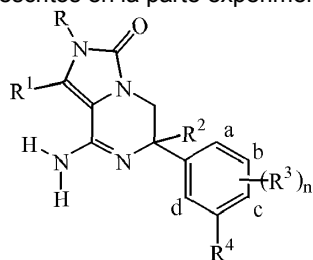
N-{3-[(6*R*)-8-amino-6-metil-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[1,5-a]piracin-6-il]-4-fluorofenil}-5-cloropiridin-2-carboxamida (compuesto 8)



- 20 Se añadió ácido 5-cloro-2-piridinocarboxílico (48,5 mg, 0,31 mmol) a una sol. agitada de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triacin-2-il)-4-metilmorfolinio (155 mg, 0,34 mmol) en MeOH (10 ml). Después de 5 min, se añadió a 0°C el compuesto intermedio I-16 (100 mg, 0,28 mmol) en MeOH (5 ml). La mezcla se agitó a ta durante 16 h. La mezcla se trató con sol. ac. sat. de Na₂CO₃ y se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (sílice; DCM-MeOH (10:1(25% NH₃), v/v) en DCM 0/100 a 40/60). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron a vacío. El sólido se trituró con DIPE y se filtró para dar el compuesto 8 como un sólido (69 mg, 50%).

La Tabla 1 posterior lista compuestos de Fórmula (I) adicionales.

Tabla 1. Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo los métodos ejemplificados en la Parte experimental (Ej. N°). Los compuestos ejemplificados y descritos en la parte experimental se están marcados con un asterisco *.



Co. N°	Ej. N°	R ¹	R	R ²	R ³	R ⁴
1	E1*	H	Me	Me (R)	a-F	
2	E2*	H	Me	Me (R)	a-F	
3	E1	H	Me	Me (R)	a-F	
4	E1	H	Me	Me (R)	a-F	
5	E1	H	Me	Me (R)	a-F	
6	E1	H	Me	Me (R)	a-F	
7	E3	H	CH ₂ CF ₃	Me (R)	a-F	
8	E3*	H	CH ₂ CF ₃	Me (R)	a-F	
9	E1	H	Me	Me (R)	a-F	
10	E3	H	CH ₂ CF ₃	Me (R)	a-F	
11	E3	H	CH ₂ CF ₃	Me (R)	a-F	

Parte analítica

Puntos de fusión (pf)

Los valores son valores máximos o intervalos de fusión, y se obtienen con incertidumbres experimentales que comúnmente están asociadas con este método analítico.

5 Para un número de compuestos, los puntos de fusión se determinaron en tubos capilares abiertos en un aparato Mettler Toledo MP50 o en un Mettler Toledo EP 62 (indicado como (a) en la tabla 2b posterior). Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 10°C/minuto. La temperatura máxima era 300°C. El punto de fusión se leyó en una pantalla digital.

10 LCMS

Para la caracterización de (LC)MS de los compuestos de la presente invención, se usaron los siguientes métodos.

15 La medida por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC) se realizó usando una bomba LC, una serie de diodos (DAD) o un detector UV y una columna como la especificada en los métodos respectivos. Si fuera necesario, se incluían detectores adicionales (véase la tabla de métodos 2a posteriormente).

20 El flujo procedente de la columna se llevó hasta el espectrómetro de masas (MS) que estaba configurado con una fuente iónica a presión atmosférica. Está dentro del conocimiento de los expertos graduar los parámetros de ajuste (p. ej. intervalo de barrido, tiempo de permanencia...) a fin de obtener iones que permitan la identificación del peso molecular monoisotrópico nominal (MW) del compuesto. La adquisición de datos se realizó con un software apropiado. Los compuestos se describen por sus tiempos de retención (R_t) experimentales e y iones. Si no se especifica de otra forma en la tabla de datos, el ion molecular presentado corresponde al $[M+H]^+$ (molécula protonada) y/o $[M-H]^-$ (molécula desprotonada). En caso de que el compuesto no fuera directamente ionizable, se especifica el tipo de aducto (es decir $[M+NH_4]^+$, $[M+HCOO]^-$, etc...). Para moléculas con múltiples patrones isotópicos (Br, Cl...), el valor presentado es el obtenido para la masa isotópica menor. Todos los resultados se obtuvieron con incertidumbres experimentales que están comúnmente asociadas con el método usado.

25 Posteriormente en la presente, "SQD" significa detector cuadrupolar simple, "MSD" detector selectivo de masa, "TA" temperatura ambiente, "BEH" híbrido de etilsiloxano/sílice puenteados, "DAD" detector de serie de diodos, "HSS" sílice de gran resistencia, "Q-ToF" espectrómetros de masas cuadrupolares de tiempo de vuelo, "CLND", detector de nitrógeno quimioluminiscente, "ELSD" detector de barrido de luz evaporativo.

30 Tabla 2a. Códigos del método de LCMS (flujo expresado en ml/min; temperatura de la columna (T) en °C; Tiempo de marcha en minutos)

Código del método	Instrumento	Columna	Fase móvil	Gradiente	Flujo ----- T Col	Tiempo de marcha
1	Agilent 1100 – DAD-MSD G1956A	YMC-pack ODS-AQ C18 (50 x 4,6 mm, 3 µm)	A: 0,1% HCOOH en H ₂ O B: CH ₃ CN	De 95% A a 5% A en 4,8 min, mantenido durante 1,0 min a 95% A en 0,2 min.	2,6 --- 35	6,0

35 **Tabla 2b.** Datos analíticos – punto de fusión (P.f.) y LCMS: $[M+H]^+$ significa la masa protonada de la base libre del the compuesto, R_t significa tiempo de retención (en min), método se refiere al método usado para LCMS.

Nº	P.f. (°C)	$[M+H]^+$	R_t	Método de LCMS
1	270,0	420	1,864	1
2	239,1	353	0,416	1
3	224,9	399	1,621	1
4	214,8 (a)	429	2,084	1
5	n.d.	426	1,836	1

Nº	P.f. (°C)	[M+H] ⁺	R _t	Método de LCMS
6	n.d.	413	1,702	1
7	239,9	481	1,999	1
8	219,9	497	2,113	1
9	n.d.	434	1,763	1
10	235,0	488	1,969	1
11	280,5	494	1,995	1

n.d. significa no determinado

¹H RMN

5 Para un número de compuestos, los espectros de ¹H RMN se registraron en un Bruker 300 MHz Ultrashield con secuencias pulsátiles estándar, funcionando a 300 MHz usando CLOROFORMO-*d* (cloroformo deuterado, CDCl₃) o DMSO-*d*₆ (DMSO deuterado, dimetil-*d*₆ sulfóxido) como disolvente. Los desplazamientos químicos (δ) se presentan en partes por millón (ppm) relativas al tetrametilsilano (TMS), que se usó como patrón interno.

Tabla 3: Resultados de ¹H RMN

Co. Nº	Resultado de ¹ H RMN
1	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,49 (s, 3 H), 3,22 (s, 3 H), 3,66 - 3,91 (m, 2 H), 6,30 (s a, 2 H), 7,11 (s, 1 H), 7,25 (dd, <i>J</i> = 12,0, 8,9 Hz, 1 H), 7,81 (dt, <i>J</i> = 8,5, 3,5 Hz, 1 H), 8,14 (dd, <i>J</i> = 7,4, 2,5 Hz, 1 H), 8,32 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1 H), 8,64 (dd, <i>J</i> = 8,2, 2,0 Hz, 1 H), 9,15 - 9,35 (m, 1 H), 10,81 (s, 1 H).
2	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,70 (s a, 3 H), 3,26 (s, 3 H), 3,92 (d, <i>J</i> = 12,9 Hz, 1 H), 4,36 (s a, 1 H), 7,40 - 7,63 (m, 2 H), 7,81 - 7,99 (m, 2 H), 9,13 (s, 2 H), 9,27 (s, 1 H).
3	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,48 (s, 3 H), 2,57 (s, 3 H), 3,22 (s, 3 H), 3,67 - 3,89 (m, 2 H), 6,24 (s a, 2 H), 7,10 (s a, 1 H), 7,20 (dd, <i>J</i> = 12,0, 8,9 Hz, 1 H), 7,61 - 7,75 (m, 1 H), 8,03 (dd, <i>J</i> = 7,6, 2,5 Hz, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 10,11 (s, 1 H).
4	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,42 (s, 3 H), 3,16 (s, 3 H), 3,69 (d, <i>J</i> = 12,5 Hz, 1 H), 3,79 (d, <i>J</i> = 12,4 Hz, 1 H), 6,14 (s a, 2 H), 7,02 (s, 1 H), 7,18 (dd, <i>J</i> = 12,0, 8,8 Hz, 1 H), 7,75 (dt, <i>J</i> = 8,3, 3,5 Hz, 1 H), 8,06 (dd, <i>J</i> = 7,3, 2,5 Hz, 1 H), 8,14 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 8,20 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,1 Hz, 1 H), 8,79 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1 H), 10,57 (s, 1 H).
5	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,41 (s, 3 H), 3,15 (s, 3 H), 3,61 - 3,83 (m, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 6,10 (s a, 2 H), 7,00 (s, 1 H), 7,16 (dd, <i>J</i> = 12,05, 8,76 Hz, 1 H), 7,66 - 7,75 (m, 1 H), 8,05 (dd, <i>J</i> = 7,20, 2,61 Hz, 1 H), 8,40 (d, <i>J</i> = 1,28 Hz, 1 H), 8,87 (d, <i>J</i> = 1,34 Hz, 1 H), 10,39 (s a, 1 H).
6	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,41 (s, 3 H), 3,15 (s, 3 H), 3,66 (d, <i>J</i> = 12,10 Hz, 1 H), 3,79 (d, <i>J</i> = 12,10 Hz, 1 H), 6,10 (s a, 2 H), 7,00 (s, 1 H), 7,16 (dd, <i>J</i> = 11,9s, 8,74 Hz, 1 H), 7,68 - 7,78 (m, 1 H), 7,97 (td, <i>J</i> = 8,70, 2,86 Hz, 1 H), 8,05 (dd, <i>J</i> = 7,47, 2,58 Hz, 1 H), 8,21 (dd, <i>J</i> = 8,71, 4,72 Hz, 1 H), 8,73 (d, <i>J</i> = 2,58 Hz, 1 H), 10,49 (s a, 1 H).
7	(300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 1,64 (s, 3 H), 3,94 - 4,11 (m, 2 H), 4,13 - 4,43 (m, 2 H), 7,02 (s, 1 H), 7,10 (dd, <i>J</i> = 11,58, 8,70 Hz, 1 H), 7,59 (td, <i>J</i> = 8,33, 2,76 Hz, 1 H), 7,78 - 7,88 (m, 2 H), 8,32 (dd, <i>J</i> = 8,73, 4,55 Hz, 1 H), 8,45 (d, <i>J</i> = 2,73 Hz, 1 H), 9,80 (s, 1 H).
8	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,57 (s a, 3 H), 3,77 - 3,94 (m, 1 H), 3,97 - 4,23 (m, 1 H), 4,58 (c, <i>J</i> = 9,32 Hz, 2 H), 7,23 (dd, <i>J</i> = 12,15, 8,74 Hz, 1 H), 7,49 (s a, 1 H), 7,71 - 7,87 (m, 1 H), 8,00 (dd, <i>J</i> = 7,40, 2,20 Hz, 1 H), 8,13 (d, <i>J</i> = 8,30 Hz, 1 H), 8,20 (dd, <i>J</i> = 8,40, 2,20 Hz, 1 H), 8,78 (d, <i>J</i> = 2,32 Hz, 1 H), 10,70 (s, 1 H).
9	(300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 1,58 (s, 3 H), 2,86 (s, 3 H), 3,32 (s, 3 H), 3,87 (d, <i>J</i> = 12,78 Hz, 1 H), 4,11 (d, <i>J</i> = 12,73 Hz, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 7,09 (dd, <i>J</i> = 11,53, 8,84 Hz, 1 H), 7,73 (dd, <i>J</i> = 6,98, 2,76 Hz, 1 H), 7,88 - 7,98 (m, 2 H), 8,72 (d, <i>J</i> = 1,10 Hz, 1 H), 9,99 (s, 1 H).
10	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,45 (s, 3 H), 3,60 - 4,15 (m, 2 H), 4,54 (c, <i>J</i> = 9,35 Hz, 2 H), 6,27 (s a, 2 H), 7,10 - 7,28 (m, 2 H), 7,73 - 7,81 (m, 1 H), 8,03 - 8,12 (m, 1 H), 8,22 - 8,31 (m, 1 H), 8,57 (dd, <i>J</i> = 8,18, 2,01 Hz, 1 H), 9,17 - 9,20 (m, 1 H), 10,76 (s, 1 H).
11	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,45 (s a, 3 H), 3,63 - 3,94 (m, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 4,47 - 4,60 (m, 2 H), 5,79 - 6,70 (m, 2 H), 7,18 (m, <i>J</i> = 12,14, 8,70 Hz, 2 H), 7,70 - 7,77 (m, 1 H), 8,02 - 8,10 (m, 1 H), 8,41 (d, <i>J</i> = 1,39 Hz, 1 H), 8,87 (d, <i>J</i> = 1,34 Hz, 1 H), 10,42 (s a, 1 H).

Ejemplos farmacológicos

Los compuestos proporcionados en la presente invención son inhibidores de la enzima que escinde APP en el sitio beta 1 (BACE1). Se cree que la inhibición de BACE1, una proteasa aspártica, es apropiada para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (AD). Se cree que la producción y la acumulación de péptidos de amiloide beta (Abeta) a partir de la proteína precursora de amiloide beta APP) representa un papel clave en el comienzo y la progresión de la AD. Abeta se produce a partir de la proteína precursora de amiloide (APP) mediante escisión secuencial en los extremos N y C del dominio de Abeta mediante beta-secretasa y gamma-secretasa, respectivamente.

Se espera que los compuestos de Fórmula (I) tengan su efecto sustancialmente en BACE1 en virtud de su capacidad para inhibir la actividad enzimática. El comportamiento de estos inhibidores probado usando un ensayo bioquímico basado en transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (FRET) y un ensayo celular de α Lisa en células SKNBE2 descritos posteriormente y que son adecuados para la identificación de estos compuestos, y más particularmente los compuestos según la Fórmula (I), se muestra en la Tabla 3 y la Tabla 4.

Ensayo bioquímico basado en FRET para BACE 1

Este ensayo es un ensayo basado transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (FRET). El sustrato para este ensayo es un péptido de 13 aminoácidos derivado de APP que contiene la mutación Lys-Met/Asn-Leu "sueca" del sitio de escisión de beta-secretasa de proteína precursora de amiloide (APP). Este sustrato también contiene dos fluoróforos: el ácido (7-metoxicumarin-4-il)acético (Mca) es un donante fluorescente con longitud de onda de excitación a 320 nm y emisión a 405 nm y el 2,4-dinitrofenilo (Dnp) es un aceptor desactivador patentado. La distancia entre esos dos grupos se ha seleccionado de modo que, durante la excitación lumínica, la energía de fluorescencia del donante sea desactivada significativamente por el aceptor, a través de la transferencia de energía de resonancia. Durante la escisión por BACE1, el fluoróforo Mca se separa del grupo desactivador Dnp, restaurando el rendimiento de fluorescencia completo del donante. El incremento en la fluorescencia está relacionado linealmente con la velocidad de proteinólisis.

Brevemente, en una formato de 384 pocillos, proteína BACE1 recombinante en una concentración final de 0,04 μ g/ml se incubaba durante 450 minutos a temperatura ambiente con sustrato 20 μ M en tampón de incubación (tampón de citrato 50 mM pH 5,0, 0,05% de PEG) en presencia de compuesto o DMSO. Posteriormente, la cantidad de proteinólisis se mide directamente mediante medida de la fluorescencia (excitación a 320 nm y emisión a 405 nm) a diferentes tiempos de incubación (0, 30, 60, 90, 120 y 450 min). Para cada experimento, se usa una curva de tiempo (cada 30 min entre 0 min y 120 min) para determinar el tiempo en el que se encuentra la señal basal inferior del control alto. La señal en este momento (Tx) se usa para sustraerla de la señal en 450 min. Los resultados se expresan en RFU, como diferencia entre T450 y Tx.

Una curva de ajuste óptimo se ajusta mediante un método de la suma mínima de cuadrados a la gráfica de % de control min frente a concentración del compuesto. A partir de esto, se puede obtener un valor de IC₅₀ (concentración inhibidora que provoca 50% de inhibición de la actividad).

LC = Mediana de los valores de control bajo

= Control bajo: Reacción sin enzima

HC = Mediana de los valores de control alto

= Control alto: Reacción con enzima

$$\% \text{ Efecto} = 100 - [(muestra - LC) / (HC - LC) * 100]$$

$$\% \text{ Control} = (muestra / HC) * 100$$

$$\% \text{ Control min} = (muestra - LC) / (HC - LC) * 100$$

Los siguientes compuestos ejemplificados se probaron esencialmente como se describe anteriormente y exhibían la siguiente actividad:

Tabla 4:

Co. N°	Ensayo bioquímico basado en FRET
	pIC ₅₀
2	6,31
3	8,02
1	8,53
4	8,4
5	8,02
6	7,82
7	7,91
8	8,33
9	8,11
10	8,25
11	8,06

Ensayo celular de α Lisa en células SKNBE2

- 5 En dos ensayos de α Lisa, se cuantificaron los niveles de Abeta total y Abeta 1-42 producidos y secretados en el medio de células SKNBE2 de neuroblastoma humano. En ensayo se basa en las SKNBE2 de neuroblastoma humano que expresan la proteína precursora de amiloide silvestre (hAPP695). Los compuestos se diluyen y se añaden a estas células, se incuban durante 18 horas y a continuación se toman medidas de Abeta 1-42 y Abeta total. Abeta total y Abeta 1-42 se miden mediante α Lisa tipo sándwich. α Lisa es un ensayo tipo sándwich que usa anticuerpo AbN/25 biotinilado ligado a cuentas revestidas con estreptavidina y cuentas aceptoras conjugadas a anticuerpo Ab4G8 o cAb42/26 para la detección de Abeta total y Abeta 1-42, respectivamente. En presencia de Abeta total o Abeta 1-42, las cuentas se acercan mucho. La excitación de las cuentas donantes provoca la liberación de moléculas de oxígeno singlete que desencadenan una cascada de transferencia de energía en las cuentas aceptoras, dando como resultado emisión de luz. La emisión de luz se mide después de 1 hora de incubación (excitación a 650 nm y emisión 615 nm).

Una curva de ajuste óptimo se ajusta mediante un método de la suma mínima de cuadrados a la gráfica de % de control min frente a concentración del compuesto. A partir de esto, se puede obtener un valor de IC₅₀ (concentración inhibidora que provoca 50% de inhibición de la actividad).

- 20 LC = Mediana de los valores de control bajo
= Control bajo: células preincubadas sin compuesto, sin Ab biotinilado en el α Lisa

HC = Mediana de los valores de control alto
= Control alto: Células preincubadas sin compuesto

$$\% \text{ Efecto} = 100 - [(muestra - LC) / (HC - LC) * 100]$$

- 25 % Control = (muestra / HC) * 100

$$\% \text{ Control min} = (muestra - LC) / (HC - LC) * 100$$

Los siguientes compuestos ejemplificados se probaron esencialmente como se describe anteriormente y exhibían la siguiente actividad:

Tabla 5:

Co. N°	Ensayo celular de α Lisa en células SKNBE2 Abeta 42 PIC ₅₀	Ensayo celular de α Lisa en células SKNBE2 Abeta total PIC ₅₀
2	5,9	5,99
3	7,24	7,28
1	7,88	7,94
4	8,2	8,22
5	7,44	7,53
6	7,06	7,05
7	7,73	7,78
8	8,25	8,32
9	7,41	7,48
10	7,9	7,97
11	7,91	8

Ensayo bioquímico basado en FRET para BACE2

5 Este ensayo es un ensayo basado transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (FRET). El sustrato para este ensayo contiene la mutación Lys-Met/Asn-Leu "sueca" del sitio de escisión de beta-secretasa de proteína precursora de amiloide (APP). Este sustrato también contiene dos fluoróforos: el ácido (7-metoxicumarin-4-il)acético (Mca) es un donante fluorescente con longitud de onda de excitación a 320 nm y emisión a 405 nm y el 2,4-dinitrofenilo (Dnp) es un aceptor desactivador patentado. La distancia entre esos dos grupos se ha seleccionado de modo que, durante la excitación lumínica, la energía de fluorescencia del donante sea desactivada significativamente por el aceptor, a través de la transferencia de energía de resonancia. Durante la escisión por la beta-secretasa, el fluoróforo Mca se separa del grupo desactivador Dnp, restaurando el rendimiento de fluorescencia completo del donante. El incremento en la fluorescencia está relacionado linealmente con la velocidad de proteinólisis.

15 Brevemente, en una formato de 384 pocillos, proteína BACE2 recombinante en una concentración final de 0,4 μ g/ml se incuba durante 450 minutos a temperatura ambiente con sustrato 10 μ M en tampón de incubación (tampón de citrato 50 mM pH 5,0, 0,05% de PEG, sin DMSO) en ausencia o presencia de compuesto. Posteriormente, la cantidad de proteinólisis se mide directamente mediante medida de la fluorescencia a T=0 y T=450 (excitación a 320 nm y emisión a 405 nm). Los resultados se expresan en RFU (unidades de fluorescencia relativas), como diferencia entre T450 y T0.

20 Una curva de ajuste óptimo se ajusta mediante un método de la suma mínima de cuadrados a la gráfica de % de control min frente a concentración del compuesto. A partir de esto, se puede obtener un valor de IC₅₀ (concentración inhibidora que provoca 50% de inhibición de la actividad).

25 LC = Mediana de los valores de control bajo

= Control bajo: Reacción sin enzima

HC = Mediana de los valores de control alto

= Control alto: Reacción con enzima

30 % Efecto= $100 - [(muestra - LC) / (HC - LC) * 100]$

% Control= $(muestra / HC) * 100$

% Control min = $(muestra - LC) / (HC - LC) * 100$

Los siguientes compuestos ejemplificados se probaron esencialmente como se describe anteriormente y exhibían la siguiente actividad:

Tabla 6:

Co. Nº	Ensayo bioquímico basado en FRET para BACE2
	pIC ₅₀
1	7,71
2	5,15
3	8,18
4	8,36
5	7
6	7,88
7	8,13
8	8,18
9	7,64
10	7,92
11	7,26

5

n. p. significa no probado

Demostración de la eficacia in vivo

Los agentes reductores de A β de la invención se pueden usar para tratar AD en mamíferos tales como seres humanos o alternativamente demostrando eficacia en modelos animales tales como, pero no limitados a, el ratón, la rata o la cobaya. El mamífero puede no estar diagnosticado de AD, o puede no tener una predisposición genética para AD, pero puede ser transgénico de modo que sobreproduzca y finalmente deposite A β de un modo similar al que se observa en seres humanos afectados de AD.

10

Los agentes reductores de A β se pueden administrar en cualquier forma estándar usando cualquier método estándar. Por ejemplo, pero no limitado a, los agentes reductores de A β pueden estar en la forma de un líquido, comprimidos o cápsulas que se toman oralmente o mediante inyección. Los agentes reductores de A β se pueden administrar en cualquier dosis que sea suficiente para reducir significativamente los niveles de A β en la sangre, el plasma sanguíneo, el suero, el fluido cerebroespinal (CSF) o el cerebro.

15

Para determinar si la administración aguda de un agente reductor de A β reducía los niveles de A β in vivo, se usaron roedores no transgénicos, p. ej. ratones o ratas. Animales tratados con el agente reductor de A β se examinaron y se compararon con los no tratados o tratados con vehículo y se cuantificaron los niveles cerebrales de A β ₄₂, A β ₄₀, A β ₃₈ y A β ₃₇ solubles mediante tecnología de detección electroquimioluminiscente de Meso Scale Discovery. Los períodos de tratamiento variaban de horas (h) a días y se ajustaron basándose en los resultados de la disminución de A β una vez que se hubo establecido un transcurso del tiempo de comienzo del efecto.

20

Se muestra un protocolo típico para medir la disminución de A β in vivo pero sólo es una de las muchas variaciones que se podrían usar para optimizar los niveles de A β detectable. Por ejemplo, los compuestos que reducen A β se formularon en 20% de Captisol® (un éter sulfobutílico de β -ciclodextrina) en agua o 20% de hidroxipropil- β -ciclodextrina. Los agentes reductores de A β se administraron como una sola dosis oral o mediante cualquier ruta de administración aceptable a animales mantenidos en ayunas durante la noche. Después de 4 h, los animales fueron sacrificados y se analizaron los niveles de A β .

30

Se recogió sangre mediante decapitación y las exsanguinaciones en tubos de recogida tratados con EDTA. La sangre se centrifugó a 1.900 g durante 10 minutos (min) a 4°C y el plasma se recuperó y se congeló instantáneamente para el análisis posterior. El cerebro se extirpó del cráneo y el rombencéfalo. El cerebelo se extirpó y se separaron el hemisferio izquierdo y derecho. El hemisferio izquierdo se almacenó a -18°C para el análisis cuantitativo de los niveles de compuesto de prueba. El hemisferio derecho se enjuagó con tampón de solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se congeló inmediatamente sobre hielo seco y se almacenó a -80°C hasta la homogeneización para ensayos bioquímicos.

35

Cerebros de ratón procedentes de animales no transgénicos se resuspendieron en 8 volúmenes de DEA (dietilamina) al 0,4%/NaCl 50 mM que contenían inhibidores de proteasa (Roche-11873580001 o 04693159001) por

40

5 gramo de tejido, p. ej. para 0,158 g de cerebro, añádanse 1,264 ml de DEA al 0,4%. Todas las muestras se homogeneizaron en el sistema FastPrep-24 (MP Biomedicals) usando matriz de lisis D (MPBio #6913-100) a 6 m/s durante 20 segundos. Los homogenados se centrifugaron a 20.800 x g durante 5 min y los sobrenadantes se recogieron. Los sobrenadantes se centrifugaron a 221.300 x g durante 50 min. A continuación, los sobrenadantes de alta velocidad resultantes se transfirieron a tubos de Eppendorf recientes. Nueve partes de sobrenadante se neutralizaron con 1 parte de Tris-HCl 0,5 M pH 6,8 y se usaron para cuantificar A β .

10 Para cuantificar la cantidad de A β 42, A β 40, A β 38 y A β 37 en la fracción soluble de los homogenados de cerebro, se realizó la detección específica simultánea de A β 42, A β 40, A β 38 y A β 37 usando tecnología de detección múltiple electroquimioluminiscente de MSD. En este ensayo, anticuerpos monoclonales purificados para Abeta37 (JRD/A β 37/3), Abeta38 (J&JPRD/A β 38/5), Abeta40 (JRF/cA β 40/28) y Abeta42 (JRF/cA β 42/26) se revistieron sobre placas cuádruples de MSD. Brevemente, los patrones (una dilución de A β 42, A β 40, A β 38 y A β 37 sintéticos) se prepararon en un tubo de Eppendorf de 1,5 ml en Ultraculture, variando las concentraciones finales de 10.000 a 0,3 pg/m. Las muestras y los patrones se coincubaron con anticuerpo JRF/rA β /2 marcado con Sulfo-tag para el extremo N de A β como anticuerpo detector. A continuación, se añadieron 50 μ l de mezclas de conjugado/muestra o conjugado/patrones a la placa revestida con anticuerpo. La placa se dejó incubar durante la noche a 4°C a fin de permitir la formación del complejo anticuerpo-amiloide. Después de esta incubación y las etapas de lavado posteriores, el ensayo se finalizó al añadir tampón de lectura según las instrucciones del fabricante (Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD).

20 La SULFO-TAG emite luz durante la estimulación electroquímica iniciada en el electrodo. Se usó el instrumento MSD Sector SI6000 para la lectura de señales.

25 En este modelo, una reducción de A β en comparación con los animales no tratados sería ventajosa, en particular una reducción de A β con al menos 10%, más en particular una reducción de A β con al menos 20%.

Resultados

Los resultados se muestran en la Tabla 7 (el valor para animales no tratados como control (Ctrl) se fijó en 100):

Co. N°	A β 40 (% frente a Ctrl)_Media	A β 42 (% frente a Ctrl)_Media	Dosis	Vía de administración	Tiempo después de la administración
1	105	105	10	s.c.	2 h
1	132	109	10	s.c.	4 h
3	94	97	10	p.o.	4 h
4	121	125	10	s.c.	4 h

30 s.c. significa subcutáneo; p.o. significa oral

Ejemplos de composición proféticos

"Ingrediente activo", según se usa en todos estos ejemplos, se refiere a un compuesto final de Fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, los solvatos y las formas estereoquímicamente isómeras del mismo.

35 Ejemplos típicos de recetas para la formulación de la invención son como sigue:

1. Comprimidos

Ingrediente activo	5 a 50 mg
Fosfato dicálcico	20 mg
Lactosa	30 mg
Talco	10 mg
Estearato magnésico	5 mg
Almidón de patata	hasta 200 mg

40 En este Ejemplo, el ingrediente activo se puede reemplazar por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos según la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos ejemplificados.

2. Suspensión

Se prepara una suspensión acuosa para administración oral de modo que cada 1 mililitro contenga de 1 a 5 mg de uno de los compuestos activos, 50 mg de carboximetilcelulosa sódica, 1 mg de benzoato sódico, 500 mg de sorbitol y agua hasta 1 ml.

5 3 . Solución inyectable

Se prepara una composición parenteral al agitar 1,5% en peso de ingrediente activo de la invención en propilenglicol al 10% en volumen en agua.

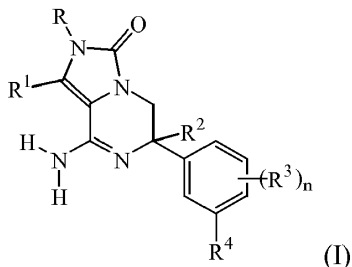
4. Pomada

Ingrediente activo	5 a 1.000 mg
Alcohol estearílico	3 g
Lanolina	5 g
Vaselina filante	15 g
Agua	hasta 100 g

10 En este Ejemplo, el ingrediente activo se puede reemplazar por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos según la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos ejemplificados.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



5

o una forma estereoisómera del mismo, en donde

R se selecciona del grupo de alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halo, -CN, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo, y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; y cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halo, -CN, y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

10

R¹ se selecciona del grupo de hidrógeno; halo; y alquilo C₁₋₄;

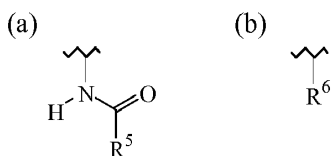
R² se selecciona del grupo de alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de fluoro y alquilo C₁₋₄; y cicloalquilo C₃₋₇;

15

R³ es en cada caso un sustituyente halo seleccionado independientemente;

n es un número entero seleccionado de 1 y 2;

R⁴ se selecciona de (a) y (b):



20

en donde R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente del grupo de arilo y heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo de halo, -CN, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo, y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

en donde el arilo es fenilo;

25

en donde el heteroarilo es un heterociclo aromático de 5 miembros seleccionado del grupo que consiste en oxazol y pirazol; o es a heterociclo aromático de 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo y piracinilo;

30

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

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R es alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes halo, y el resto de variables son como se definen en la reivindicación 1.

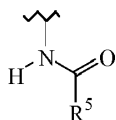
35

3. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que R¹ es hidrógeno o halo, y el resto de variables son como se definen en la reivindicación 1.

4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R² es alquilo C₁₋₄ y el resto de variables son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

5. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R⁴ es

(a)

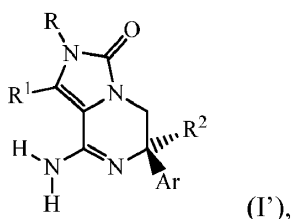


5 en donde R⁵ es heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo de halo, -CN, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo, y alquilo C₁₋₄;

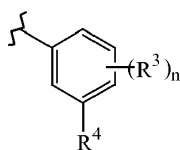
10 en donde el heteroarilo es un heterociclo aromático de 5 miembros seleccionado de oxazol y pirazol; o es un heterociclo aromático de 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo y piracinilo; y el resto de variables son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que tiene la configuración mostrada en la Fórmula (I')

15



en donde Ar es



20

y en donde n, R, R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

7. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

8. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica según la reivindicación 7, caracterizada por que un excipiente farmacéuticamente aceptable se mezcla íntimamente con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una composición farmacéutica según la reivindicación 7, para el uso como un medicamento.

10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una composición farmacéutica según la reivindicación 7, para el uso en el tratamiento o la prevención de enfermedad de Alzheimer (AD), deterioro cognitivo leve (MCI), deterioro de la memoria, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, demencia con parálisis nuclear progresiva, demencia con degeneración corticobasal, demencia mixta con tipo Alzheimer y vascular, trastorno de Alzheimer con enfermedad por cuerpos de Lewy difusa, angiopatía amilácea, angiopatía amilácea cerebral, demencia por múltiples infartos, síndrome de Down, demencia asociada con enfermedad de Parkinson, demencia de tipo Alzheimer, demencia senil de tipo Alzheimer, demencia vascular, demencia debida a enfermedad por VIH, demencia debida a traumatismo craneal, demencia debida a enfermedad de Huntington, demencia debida a enfermedad de Pick, demencia debida a enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia frontotemporal, demencia pugilística, demencia asociada con amiloide beta, amiloidosis del cerebro y otros órganos (asociada y no asociada a la edad), tipo holandés de hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, lesión cerebral traumática (TBI), epilepsia del lóbulo temporal (TLE), hipoxia, isquemia, alteraciones en el metabolismo cerebral, degeneración macular asociada a la edad, diabetes tipo 2 y otros trastornos metabólicos, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), esclerosis múltiple (MS), trombosis arterial, enfermedades autoinmunitarias/inflamatorias, cáncer tal como cáncer de mama, enfermedades cardiovasculares tales como infarto de miocardio y apoplejía, hipertensión, dermatomiositis, enfermedad priónica (enfermedad de Creutzfeldt-Jakob), enfermedades gastrointestinales, glioblastoma multiforme, enfermedad de Graves, enfermedad de Huntington, miositis por cuerpos de inclusión (IBM), reacciones inflamatorias,

sarcoma de Kaposi, enfermedad de Kostmann, lupus eritematoso, miofascitis macrofágica, artritis idiopática juvenil, artritis granulomatosa, melanoma maligno, mieloma múltiple, artritis reumatoide, síndrome de Sjogren, ataxia espinocerebelar 1, ataxia espinocerebelar 7, enfermedad de Whipple y enfermedad de Wilson.

5 11. Un compuesto para el uso según la reivindicación 10, en el que el trastorno es enfermedad de Alzheimer o diabetes tipo 2.

10 12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una composición farmacéutica según la reivindicación 7 para el uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección seleccionada de un trastorno neurocognitivo debido a enfermedad de Alzheimer, un trastorno neurocognitivo debido a lesión cerebral traumática, un trastorno neurocognitivo debido a enfermedad por cuerpos de Lewy, un trastorno neurocognitivo debido a enfermedad de Parkinson, un trastorno neurocognitivo vascular y diabetes tipo 2.

15 13. Un compuesto para el uso según la reivindicación 12, en el que la enfermedad o afección es un trastorno neurocognitivo debido a enfermedad de Alzheimer o diabetes tipo 2.