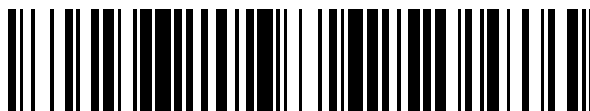


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 697 684**

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/EP2014/062285**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.12.2014 WO14198853**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.06.2014 E 14729896 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.08.2018 EP 3008066**

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

30 Prioridad:

12.06.2013 EP 13171730

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

25.01.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**OEHLRICH, DANIEL;
GIJSEN, HENRICUS JACOBUS MARIA y
SURKYN, MICHEL**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 697 684 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]pirazina como inhibidores de beta-secretasa (BACE)

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a novedosos derivados de 5,6-dihidroimidazo[1,5-a]pirazinilo como inhibidores de beta-secretasa, también conocida como enzima de escisión amiloide del sitio beta, BACE, en particular BACE1 y/o BACE2 (en donde BACE1, también se conoce como Asp2 o memapsina2 y BACE2 también se conoce como Asp1, Memapsina 1 o DRAP). La invención también se dirige composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, a procesos para preparar dichos compuestos y composiciones y al uso de dichos compuestos y composiciones para la prevención y el tratamiento de trastornos en los que participa la beta-secretasa, tales como enfermedad de Alzheimer (AD), deficiencia cognitiva leve, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, síndrome de Down, demencia asociada con accidente cerebrovascular, demencia asociada con enfermedad de Parkinson, demencia tipo Alzheimer, demencia asociada con beta-amiloide. Además de la enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down y enfermedades relacionadas, la inhibición de BACE puede tener un uso 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 relacionada con la edad, síndrome de Sjogren, ataxia espinocerebelar 1, ataxia espinocerebelar 7, enfermedad de Whipple y enfermedad de Wilson, degeneración macular relacionada con la edad, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), trombosis arterial, enfermedades autoinmunes/inflamatorias, enfermedades cardiovasculares tales como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, 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 INVENCION

25 La enfermedad de Alzheimer (AD) es una enfermedad neurodegenerativa y la causa más común de demencia. Los problemas de memoria tempranos y un declive gradual y progresivo de las funciones cognitivas más allá del envejecimiento normal son característicos de la AD. Estudios postmortem han demostrado que los sellos distintivos de la enfermedad incluyen placas amiloides extracelulares que consisten en péptidos de 38 a 43 aminoácidos de longitud denominados péptidos A β y ovillos neurofibrilares intracelulares con proteína TAU hiperfosforilada como el componente característico.

30 Los péptidos A β se generan en la vía amiloidogénica a partir de la proteína precursora amiloide (APP). En esta vía, los péptidos A β se generan mediante la acción secuencial de dos proteasas: β - y γ -secretasa. La actividad de la β -secretasa es ejercida por la enzima de escisión de APP del sitio β 1 (BACE1) y la escisión de APP mediada por BACE1 resulta en el desprendimiento del ectodominio de APP extracelular (sAPP β). El fragmento del extremo C terminal unido a la membrana remanente (C99) es procesado adicionalmente por la γ -secretasa, la cual cataliza una proteólisis inusual con la región transmembrana, lo que resulta en la liberación del dominio intracelular de APP (AICD) en el citosol y la exocitosis de los péptidos A β en el entorno extracelular. La mayoría de la A β producida tiene 40 residuos de aminoácidos de longitud (A β 40). Aunque la forma de 42 residuos (A β 42) es una especie menor, se acumula más fácilmente para proporcionar fibrillas y a la postre placas amiloides.

40 Junto con la patología, estudios genéticos en humanos también sugieren fuertemente que la A β juega un papel central en la patogénesis de la AD. Hoy en día se han encontrado más de 200 mutaciones dominantes autosómicas que provocan la AD familiar (FAD) en los genes para APP y presenilina, la subunidad activa de la β -secretasa. Estas mutaciones invariablemente conducen a un aumento de la relación entre A β 42 y A β 40 o a una sobreproducción de A β total. En particular, las mutaciones de la FAD en la APP se encuentran cerca de los sitios de escisión de β - y γ -secretasa y hacen de la APP un sustrato más eficiente para la endoproteólisis por parte de las secretasas. De particular relevancia aquí son la doble mutación (sueca) K670N/M671L y la mutación A673V que son adyacentes al sitio de escisión de β -secretasa y provocan FAD mediante un aumento del procesamiento de la β -secretasa y la producción total de A β . Curiosamente, se han identificado variantes genéticas que protegen contra la AD. Una mutación de baja frecuencia en APP, la sustitución de codificación de A673T, demostró recientemente estar asociada con un menor riesgo de AD y un declive cognitivo reducido en los adultos mayores (Jonson et al. 2012, Nature 488, 96–99). La APP que alberga la sustitución de A673T, ubicada dos aminoácidos C terminales hacia el sitio de escisión de la β -secretasa, es escindida menos efectivamente por la β -secretasa, lo que conduce a una reducción de ~ 40% en la producción de A β in vitro.

55 La escisión de APP por parte de la enzima de escisión de APP del sitio β 1 (BACE1) es el paso que limita la velocidad en la generación del péptido A β . BACE1 es una aspartil proteasa unida a la membrana que es óptimamente activa con un pH levemente ácido. Si bien la BACE1 se localiza en distintos organelos, se informa que su actividad es máxima en los endosomas y en menor medida en la red del trans Golgi (TGN), por lo que la mayor parte de la APP es escindida por la BACE1 en el compartimiento endocítico. La prueba de que la BACE-1 es la única actividad de β -secretasa actividad en el cerebro fue proporcionada por las observaciones de que ratones con

inactivación de BACE-1 carecieron completamente de actividad de enzima β -secretasa y del producto de la escisión de β , CTF99 (Roberds et al., 2001, Hum. Mol. Genet. 10, 1317–1324, Luo et al., 2001, Nat. Neurosci. 4, 231–232). Estudios clínicos en desarrollo con inhibidores de BACE1 confirman que la BACE1 es la única actividad de β -secretasa en el cerebro humano, dado que la inhibición farmacológica de BACE1 bloquea la producción de A β .

5 Poco después del descubrimiento de la BACE1 se identificó una proteasa aspártica BACE2 relacionada unida a la membrana que comparte una similitud del 64% en los aminoácidos con la BACE1. Si bien la BACE2 puede generar A β in vitro, al parecer no lo hace in vivo, como se mencionó anteriormente. La BACE1 y su homólogo BACE2 son integrantes de la familia de proteasas aspárticas similares a la pepsina (catepsina D y E, pepsina A y C, renina, napsina A). Muestran una estructura bilobular típica con el sitio catalítico ubicado en la interfaz entre el lóbulo N y C
10 terminal (Hong et al, 2000, Science 290, 150–153, Ostermann et al, 2006, Journal of molecular biology, 355, (2), 249-61). BACE1 y 2 están ancladas a la membrana celular a través de un dominio transmembrana que, junto con extensiones de aminoácidos únicas y la disposición de los tres puentes disulfuro (Haniu et al., 2000, J. Biol. Chem. 275, 21099–21106) separa a BACE del resto de la familia de pepsinas y facilita la generación de inhibidores relativamente específicos para BACE1 y 2.

15 Además de la APP, se han descrito varios sustratos de BACE1 del SNC y periféricos y funciones asociadas (Hemming et al. 2009, PLoS ONE 4, e8477, Kuhn et al. 2012, EMBO J. 31, 3157–3168; Zhou et al. 2012, J. Biol. Chem. 287, 25927–25940, Stutzer et al. 2013, J. Biol. Chem. 288, 10536–10547, reseñado en Vassar et al., J. Neurochem. (2014) 10.1111/jnc.12715). Ejemplos de sustratos de BACE1 son L1, CHL1, GLG1, PAM, SEZ6, SEZ6L, Jag1, NRG1, NaV β 2, VEGFR1 y APLP1. Como consecuencia, la BACE1 cuenta con una amplia variedad de
20 posibles funciones fisiológicas incluyendo, a modo no taxativo, en diferenciación celular, inmunorregulación, mielinización, desarrollo sináptico y plasticidad, muerte celular, neurogénesis y orientación axonal (Wang et al. Trends in Pharmacological Sciences, Apr 2013, Vol 34, No. 4, pp. 215-225; Yan y Vassar Lancet Neurol. 2014, Vol. 13, pp. 319-329; Yan et al. J Alzheimers Dis. 2014, Vol. 38, No. 4, pp. 705-718).

25 Por ejemplo, en ratones con BACE1 desactivada, la pérdida de escisión de neurregulina 1 (NRG1) tipo III resultó en una mielinización post-natal defectuosa en el SNP y SNC (Fleck et al. 2012, Curr. Alzheimer Res. 9, 178–183; Willem et al. 2009, Semin. Cell Dev. Biol. 20, 175–182). La pérdida de escisión de NRG1 tipo I resulta en una formación y mantenimiento anormales de husos musculares y defectos asociados en movimiento coordinado (Cheret et al. 2013). El procesamiento de BACE1 de subunidades β de canales de sodio abiertos por voltaje controla la densidad de los canales de NaV en la superficie celular, la excitabilidad neuronal y la susceptibilidad a convulsiones
30 (Kim et al. 2011, J. Biol. Chem. 286, 8106–8116). Se sabe que la escisión de CHL1 dependiente de BACE1 participa en el crecimiento axonal y la supervivencia neuronal (Naus et al. 2004, J. Biol. Chem. 279, 16083–16090). La escisión de Jag1 dependiente de BACE1 regula la neurogénesis y astrogénesis postnatal mediante la modulación de la señalización de Notch 1.

35 Por lo tanto, además de la enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down y enfermedades relacionadas, la inhibición de BACE puede tener un uso 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 relacionada con la edad, síndrome de Sjogren, ataxia espinocerebelar 1, ataxia espinocerebelar 7, enfermedad de Whipple y enfermedad de Wilson, degeneración macular relacionada con la edad, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), trombosis arterial, enfermedades
40 autoinmunes/inflamatorias, enfermedades cardiovasculares tales como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, 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.

45 Asimismo, la BACE2 tiene un amplio perfil de expresión, con niveles de expresión relativamente altos en la mayoría de los tipos de células y órganos diferentes en la periferia y un nivel más bajo de expresión en astrocitos en el cerebro. Tal como se mencionó anteriormente, la BACE2 también tiene un amplio espectro de sustratos, tal como queda demostrado por el estudio en los islotes pancreáticos mencionado anteriormente (Stutzer et al. 2013).

50 La BACE2 se expresa en células β pancreáticas, donde escinde Tmem27 (Esterházy et al. Cell Metabolism 2011). Por lo tanto, la inhibición de BACE2 puede proporcionar un posible mecanismo para resultar en una mayor masa de células β y un posible modo de acción en el tratamiento o la prevención de la diabetes tipo 2.

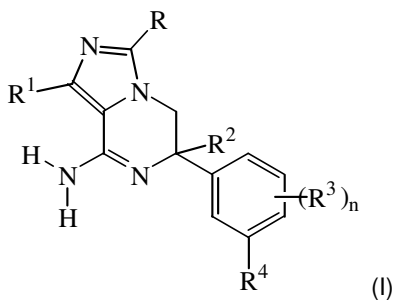
También se sabe que la BACE2 participa en la escisión de APP (Wang et al. Trends in Pharmacological Sciences, abril de 2013, Vol. 34, No. 4, pp. 215-225), IL-1R2 (Kuhn et al. J. Biol. Chem. 2007, Vol. 282, No. 16, pp. 11982-11995) y la proteína melanocítica específica de células de pigmento (PMEL) (Rochin et al. PNAS, 25 de junio de
55 2013, Vol. 110, No. 26, pp. 10658-10663), lo que indica, por lo tanto, una posible aplicación para los inhibidores de BACE2 en el tratamiento de síndrome de Down, hipertensión, melanoma maligno y melanoma múltiple. La BACE2 se regula hacia arriba en cánceres de mama en humanos (Kondoh et al. Breast Cancer Res.Treat., 2003, Vol. 78, pp. 37–44) y, por lo tanto, los inhibidores de BACE2 pueden tener potencial en el tratamiento de cánceres de mama.

Los inhibidores de BACE1 y/o BACE2 pueden, de esta forma, ser útiles para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedad de Alzheimer (AD), deficiencia cognitiva leve, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, síndrome de Down, demencia asociada con accidente cerebrovascular, demencia asociada con enfermedad de Parkinson, demencia tipo Alzheimer, demencia asociada con beta-amiloide. Además de la enfermedad de Alzheimer y enfermedades relacionadas, la inhibición de BACE puede tener un uso 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 relacionada con la edad, síndrome de Sjogren, ataxia espinocerebelar 1, ataxia espinocerebelar 7, enfermedad de Whipple y enfermedad de Wilson, degeneración macular relacionada con la edad, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), trombosis arterial, enfermedades autoinmunes/inflamatorias, enfermedades cardiovasculares tales como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, 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 WO2012/085038 (Jansen Pharmaceutica NV) describe derivados de 5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamina útiles como inhibidores de BACE. El documento WO2012/120023 (Jansen Pharmaceutica NV) describe derivados de 3,4-dihidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ilamina útiles como inhibidores de BACE. El documento WO2012/057247 (Shionogi & Co., Ltd.) describe derivados de aminodihidropirimidina fusionados útiles como inhibidores de BACE.

COMPENDIO DE LA INVENCION

El objeto de la presente invención es proporcionar compuestos de 5,6-dihidroimidazo[1,5-a]pirazinilo con actividad inhibitoria de BACE que muestren un perfil beneficioso, por ejemplo, un perfil de potencia y/o cardiovascular mejorado, en comparación con los compuestos de los documentos WO2012/085038 y WO2012/120023. La presente invención se dirige a derivados de 5,6-dihidroimidazo[1,5-a]pirazinilo de Fórmula (I)



y las formas estereoisoméricas de los mismos, en donde

R se selecciona del grupo de hidrógeno; halo; -CN; alquilo_{C1-4} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de halo, -CN y alquilo_{C1-4}oxi; alquilo_{C1-4}oxi opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de halo y alquilo_{C1-4}oxi; y -(CH₂)_m-NR^x(C=O)R^y, en donde m es un número entero seleccionado del grupo de 0, 1, 2 y 3, R^x se selecciona de H y alquilo_{C1-4} y R^y es alquilo_{C1-4};

R¹ se selecciona del grupo de hidrógeno; halo; alquilo_{C1-4} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes halo; -alquilo_{C1-4}(cicloalquilo_{C3-7}); y cicloalquilo_{C3-7};

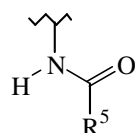
R² se selecciona del grupo de alquilo_{C1-4} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes fluoro, y alquilo_{C1-4}oxi; y cicloalquilo_{C3-7};

R³ es en cada instancia un sustituyente halo seleccionado independientemente;

n es un número entero que se selecciona de 1 y 2;

R⁴ se selecciona de (a) y (b):

(a)



(b)



en donde R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente del grupo de arilo y heteroarilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo de halo, -CN, alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes halo y alquilC₁₋₄Oxi opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes halo;

5 en donde arilo es fenilo;

en donde heteroarilo es un heterociclo aromático de 5 miembros que se selecciona del grupo que consiste en oxazol y pirazol; o es un heterociclo aromático de 6 miembros que se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo;

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

10 Ilustrativa de la invención es una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y cualquiera de los compuestos descritos anteriormente. Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica obtenida mezclando cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un portador farmacéuticamente aceptable. Ilustrativo de la invención es un proceso para obtener una composición farmacéutica que comprende mezclar cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un portador farmacéuticamente
15 aceptable.

Son ejemplos de la invención compuestos usados en métodos para tratar un trastorno mediado por la enzima beta-secretasa que comprenden administrar a un individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritos en la presente.

20 Son ejemplos adicionales de la invención compuestos usados en métodos para inhibir la enzima beta-secretasa que comprenden administrar a un individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritos en la presente.

Un ejemplo de la invención es un compuesto usado en un método para tratar o prevenir un trastorno que se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer (AD), deficiencia cognitiva leve (MCI), trastorno de la memoria, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, demencia con parálisis nuclear progresiva,
25 demencia con degeneración córtico-basal, demencia combinada con Alzheimer y de tipo vascular, trastorno de Alzheimer con enfermedad difusa con cuerpos de Lewy, angiopatía amiloide, angiopatía amiloide cerebral, demencia multiinfarto, síndrome de Down, demencia asociada con enfermedad de Parkinson, demencia tipo Alzheimer, demencia senil 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,
30 demencia debida a enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia frontotemporal, demencia pugilística, demencia asociada con beta-amiloide, amiloidosis del cerebro y otros órganos (relacionada y no relacionada con la edad), hemorragia cerebral hereditaria tipo holandesa con amiloidosis, lesión cerebral traumática (TBI), epilepsia del lóbulo temporal (TLE), hipoxia, isquemia, alteraciones en el metabolismo cerebral, degeneración macular relacionada con la edad, diabetes tipo 2 y otros trastornos metabólicos, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), esclerosis múltiple (MS),
35 trombosis arterial, enfermedades autoinmunes/inflamatorias, cáncer tal como cáncer de mama, enfermedades cardiovasculares tales como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, hipertensión, dermatomiositis, enfermedad por priones (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 macrófaga, 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. Un ejemplo adicional de la invención es un compuesto usado en un método para tratar un trastorno que se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, deficiencia cognitiva leve, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía amiloide cerebral, demencia multiinfarto, síndrome de Down, demencia asociada con accidente cerebrovascular, demencia asociada con enfermedad de Parkinson, demencia tipo Alzheimer y demencia asociada con beta-amiloide, preferiblemente enfermedad de Alzheimer que comprende administrar a un individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritos en la presente.
45

Otro ejemplo de la invención es un compuesto usado en un método para tratar un trastorno neurocognitivo (NCD) que se selecciona de un trastorno neurocognitivo debido a enfermedad de Alzheimer, debido a lesión cerebral traumática (TBI), debido a enfermedad de cuerpos de Lewy, debido a enfermedad de Parkinson o a NCD vascular (tal como NCD vascular presente con múltiples infartos) que comprende administrar a un individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritos en la presente.
50

Otro ejemplo de la invención es cualquiera de los compuestos descritos anteriormente para su uso en el tratamiento de: (a) enfermedad de Alzheimer, (b) deficiencia cognitiva leve, (c) senilidad, (d) demencia, (e) demencia con cuerpos de Lewy, (f) síndrome de Down, (g) demencia asociada con accidente cerebrovascular, (h) demencia asociada con enfermedad de Parkinson, (i) demencia tipo Alzheimer, (j) demencia asociada con beta-amiloide, (k)
55

degeneración macular relacionada con la edad, (k) diabetes tipo 2 y (l) otros trastornos metabólicos, en un sujeto que lo necesite.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

5 La presente invención se dirige a compuestos de Fórmula (I) tal como se definen anteriormente en la presente y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos. Los compuestos de Fórmula (I) son inhibidores de la
 10 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 pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de enfermedad de Alzheimer, deficiencia cognitiva leve, senilidad, demencia, demencia asociada con accidente cerebrovascular, demencia con cuerpos de Lewy, síndrome de Down,
 15 demencia asociada con enfermedad de Parkinson, demencia tipo Alzheimer, demencia asociada con beta-amiloide, degeneración macular relacionada con la edad, diabetes tipo 2 y otros trastornos metabólicos, preferiblemente enfermedad de Alzheimer, deficiencia cognitiva leve o demencia, diabetes tipo 2 y otros trastornos metabólicos, más preferiblemente enfermedad de Alzheimer y/o diabetes tipo 2. Más aun, los compuestos de Fórmula (I) pueden ser
 20 útiles en el tratamiento de trastorno neurocognitivo debido a enfermedad de Alzheimer, debido a lesión cerebral traumática (TBI), debido a enfermedad de 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
 25 útiles en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, deficiencia cognitiva leve, senilidad, demencia, demencia asociada con accidente cerebrovascular, demencia con cuerpos de Lewy, síndrome de Down, demencia asociada con enfermedad de Parkinson, demencia tipo Alzheimer y demencia asociada con beta-amiloide, preferiblemente enfermedad de Alzheimer, deficiencia cognitiva leve o demencia, más preferiblemente enfermedad de Alzheimer. Más aun, los compuestos de Fórmula (I) pueden ser útiles en el tratamiento de trastorno neurocognitivo debido a enfermedad de Alzheimer, debido a lesión cerebral traumática (TBI), debido a enfermedad de 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 tipo Alzheimer, o 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.

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

30 R se selecciona del grupo de hidrógeno; -CN; y $-(CH_2)_m-NR^x(C=O)R^y$, en donde m es un número entero seleccionado del grupo de 0 y 1, R^x es hidrógeno y R^y es alquilo C_{1-4} ;

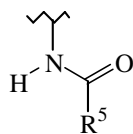
R^1 se selecciona del grupo de hidrógeno; alquilo C_{1-4} sustituido por uno o más sustituyentes halo; y -alquil C_{1-4} (cicloalquilo C_{3-7});

R^2 es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes fluoro;

R^3 es halo;

35 R^4 es (a):

(a)



en donde R^5 es

un heterociclo aromático de 5 miembros que se selecciona del grupo que consiste en oxazol y pirazol; o

un heterociclo aromático de 6 miembros que se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo;

40 en donde cada uno de los heterociclos aromáticos de 5 miembros o 6 miembros puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo de halo, -CN, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes halo y alquil C_{1-4} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes halo;

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

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

R se selecciona del grupo de hidrógeno; -CN; y $-(CH_2)_n-NR^x(C=O)R^y$, en donde R^x es hidrógeno y R^y es alquilo C_{1-4} , en particular metilo;

R^1 se selecciona del grupo de hidrógeno; alquilo C_{1-4} sustituido por uno, dos o tres sustituyentes halo; y -alquil C_{1-4} (cicloalquilo C_{3-7});

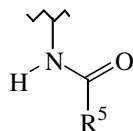
5 R^2 es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes fluoro;

R^3 es fluoro;

n es 1;

10 R^4 es (a):

(a)



en donde R^5 es

un heterociclo aromático de 5 miembros que se selecciona del grupo que consiste en oxazol y pirazol; cada uno de los cuales está sustituido por alquilo C_{1-4} ; o

15 un heterociclo aromático de 6 miembros que se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo; cada uno de los cuales está sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo de halo, -CN, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes halo y alquil C_{1-4} oxi opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes halo;

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

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

R se selecciona del grupo de hidrógeno, -CN y $-CH_2-NH-(C=O)-CH_3$;

R^1 se selecciona del grupo de hidrógeno; alquilo C_{1-4} sustituido por uno, dos o tres sustituyentes halo; y -alquil C_{1-4} (cicloalquilo C_{3-7});

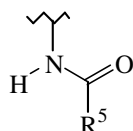
R^2 es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes fluoro;

25 R^3 es fluoro;

n es 1;

R^4 es (a):

(a)



en donde R^5 es

un oxazol sustituido por alquilo C_{1-4} ; o

30 un heterociclo aromático de 6 miembros que se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo; cada uno de los cuales está sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo de halo, -CN, alquilo C_{1-4} y alquil C_{1-4} oxi;

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

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

5 R se selecciona del grupo de hidrógeno; halo; -CN; alquilo_{C1-4} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de halo, -CN y alquil_{C1-4}oxi; y alquil_{C1-4}oxi opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de halo y alquil_{C1-4}oxi;

R¹ se selecciona del grupo de hidrógeno; halo; y alquilo_{C1-4};

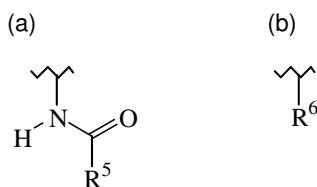
R² se selecciona del grupo de alquilo_{C1-4} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes fluoro, y alquil_{C1-4}oxi; y

10 cicloalquilo_{C3-7};

R³ es en cada instancia un sustituyente halo seleccionado independientemente;

n es un número entero que se selecciona de 1 y 2;

R⁴ se selecciona de (a) y (b):



15 en donde R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente del grupo de arilo y heteroarilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo de halo, -CN, alquilo_{C1-4} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes halo y alquil_{C1-4}oxi opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes halo;

en donde arilo es fenilo;

20 en donde heteroarilo es un heterociclo aromático de 5 miembros que se selecciona del grupo que consiste en oxazol y pirazol; o es un heterociclo aromático de 6 miembros que se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo;

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

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

25 R se selecciona del grupo de hidrógeno; halo; -CN; alquilo_{C1-4} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de halo, -CN y alquil_{C1-4}oxi; y alquil_{C1-4}oxi opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de halo y alquil_{C1-4}oxi;

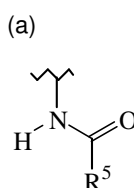
R¹ se selecciona del grupo de hidrógeno; halo; y alquilo_{C1-4};

30 R² es alquilo_{C1-4} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes fluoro y alquil_{C1-4}oxi;

R³ es en cada instancia un sustituyente halo seleccionado independientemente;

n es un número entero que se selecciona de 1 y 2;

R⁴ es



35

en donde R⁵ se selecciona del grupo de arilo y heteroarilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo de halo, -CN, alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes halo y alquilC₁₋₄oxi opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes halo;

5 en donde arilo es fenilo;

en donde heteroarilo es un heterociclo aromático de 5 miembros que se selecciona del grupo que consiste en oxazol y pirazol; o es un heterociclo aromático de 6 miembros que se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo;

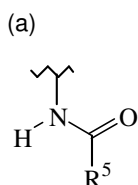
y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 En una realización de la invención, R es hidrógeno y el resto de las variables son tal como se definen en la Fórmula (I) en la presente.

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

En una realización adicional de la invención, R² es alquiloC₁₋₄.

15 En otra realización de la invención, R⁴ es



en donde R⁵ es heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo de halo, -CN, alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes halo y alquilC₁₋₄oxi opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes halo;

20 en donde heteroarilo es un heterociclo aromático de 5 miembros que se selecciona de oxazol y pirazol; o es un heterociclo aromático de 6 miembros que se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo;

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

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

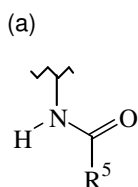
R es hidrógeno;

25 R¹ es hidrógeno;

R² es alquiloC₁₋₄;

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

R⁴ es



30 en donde R⁵ es oxazol, pirazol, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente por uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo de halo, -CN, alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes halo y alquilC₁₋₄oxi opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes halo;

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

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

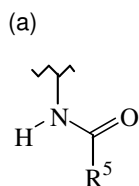
R es hidrógeno;

R¹ es hidrógeno;

5 R² es alquiloC₁₋₄;

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

R⁴ es



10 en donde R⁵ es oxazol, pirazol, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente por uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo de halo, -CN, alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes fluoro y alquilC₁₋₄oxi opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes fluoro;

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

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

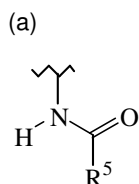
15 R es hidrógeno;

R¹ es hidrógeno;

R² es alquiloC₁₋₄;

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

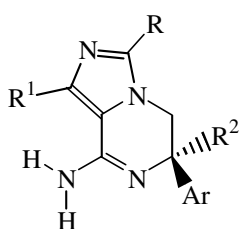
R⁴ es



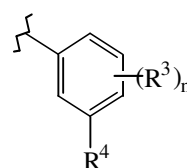
20 en donde R⁵ es oxazol, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente por a sustituyente que se selecciona del grupo de halo, -CN, alquiloC₁₋₄ y alquilC₁₋₄oxi;

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

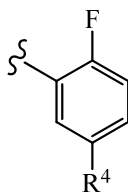
25 En otra realización adicional, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) tal como se definen anteriormente en la presente en donde el átomo de carbono cuaternario sustituido por R² tiene una configuración tal como se describe en la estructura (I') que figura a continuación, en donde el núcleo de 5,6-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-3(2H)-ona se encuentra en el plano del dibujo, R² se proyecta debajo del plano del dibujo (en donde el enlace se muestra con una cuña de líneas paralelas) y Ar se proyecta arriba del plano del dibujo (en donde el enlace se muestra con una cuña en negrita)



en donde Ar es

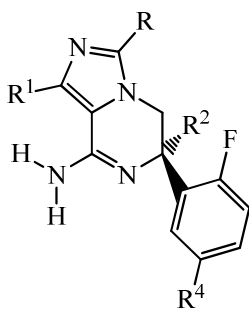


(I'),



en particular Ar es

En una realización adicional, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) tal como se definen en la presente anteriormente que tiene la estructura (I'a)



(I'a) y formas estereoisoméricas de los mismos, en donde

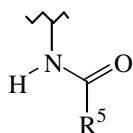
5 R se selecciona del grupo de hidrógeno, -CN y $-(CH_2)-NH-(C=O)CH_3$;

R¹ se selecciona del grupo de hidrógeno, alquiloC₁₋₄ sustituido por uno, dos o tres sustituyentes halo; y ciclopropilmetilo-;

R² es alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes fluoro;

R⁴ es (a):

(a)



10 en donde R⁵ es

un oxazol sustituido por alquiloC₁₋₄; o

un heterociclo aromático de 6 miembros que se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo; cada uno de los cuales está sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo de halo, -CN, alquiloC₁₋₄ y alquilC₁₋₄oxi;

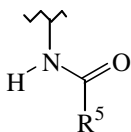
15 y las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización adicional, R¹ se selecciona del grupo de hidrógeno; CHF₂ y ciclopropilmetilo-; y el resto de las variables son tal como se definen en la presente anteriormente.

En una realización adicional, R² es metilo o CHF₂; y el resto de las variables son tal como se definen en la presente anteriormente.

20 En una realización adicional, R⁴ es (a):

(a)



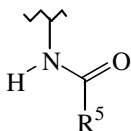
en donde R^5 es

un oxazol sustituido por alquilo C_{1-4} ; o

- 5 un heterociclo aromático de 6 miembros que se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo; cada uno de los cuales está sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo de fluoro, cloro, -CN, metilo y metoxi; y el resto de las variables son tal como se definen en la presente anteriormente.

En una realización adicional, R^4 es (a):

(a)



en donde R^5 es

- (a) un oxazol sustituido por alquilo C_{1-4} ; o
- 10 (b) piridinilo sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo de cloro, ciano y metilo; o
- (c) pirazinilo sustituido por metoxi;
- y el resto de las variables son tal como se definen en la presente anteriormente.

Compuestos específicos de acuerdo con la invención incluyen:

- (6*R*)-6-(2-Fluoro-5-pirimidin-5-ilfenil)-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-8-amina;
- N-{3-[(6*R*)-8-Amino-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-6-il]-4-fluorofenil}-5-cianopiridina-2-carboxamida;
- (6*R*)-6-(2-Fluoro-5-pirimidin-5-ilfenil)-1,6-dimetil-5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-8-amina;
- N-{3-[(6*R*)-8-Amino-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-6-il]-4-fluorofenil}-2-metil-1,3-oxazol-4-carboxamida;
- N-{3-[(6*R*)-8-Amino-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-6-il]-4-fluorofenil}-5-metoxipirazina-2-carboxamida;
- N-{3-[(6*R*)-8-amino-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-6-il]-4-fluorofenil}-5-cloropiridina-2-carboxamida;
- N-{3-[(6*R*)-8-amino-6-metil-5H-imidazo[1,5-*a*]pirazin-6-il]-4-fluoro-fenil}-5-ciano-3-metil-piridina-2-carboxamida;
- N-{3-[(6*R*)-8-amino-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-6-il]-4-fluorofenil}-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
- N-{3-[(6*R*)-8-amino-3-ciano-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-6-il]-4-fluorofenil}-5-cianopiridina-2-carboxamida;
- N-{3-[(6*R*)-8-amino-3-(difluorometil)-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-6-il]-4-fluorofenil}-5-cianopiridina-2-carboxamida;
- N-{3-[(6*R*)-8-amino-3-(difluorometil)-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-6-il]-4-fluorofenil}-5-cloropiridina-2-carboxamida;
- N-{3-[(6*R*)-8-amino-3-(difluorometil)-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-6-il]-4-

fluorofenil}-5-metoxipirazina-2-carboxamida;

(*rac*)-*N*-{3-[8-amino-6-(fluorometil)-5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-6-il]-4-fluorofenil}-5-metoxipirazina-2-carboxamida;

N-{3-[8-amino-6-(fluorometil)-5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-6-il]-4-fluorofenil}-5-metoxipirazina-2-carboxamida (*R* o *S*);

N-{3-[8-amino-6-(fluorometil)-5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-6-il]-4-fluorofenil}-5-metoxipirazina-2-carboxamida (*S* o *R*);

N-{3-[(6*R*)-8-amino-3-(ciclopropilmetil)-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-6-il]-4-fluorofenil}-5-cianopiridina-2-carboxamida;

N-{3-[(6*R*)-3-(acetilamino)metil]-8-amino-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-6-il]-4-fluorofenil}-5-cianopiridina-2-carboxamida;

N-{3-[(6*R*)-3-(acetamidometil)-8-amino-6-metil-5H-imidazo[1,5-*a*]pirazin-6-il]-4-fluoro-fenil}-5-metoxi-pirazina-2-carboxamida;

y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

En otra realización, compuestos específicos de acuerdo con la invención incluyen:

sal clorhidrato de ((6*R*)-6-(2-Fluoro-5-pirimidin-5-ilfenil)-1,6-dimetil-5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-8-amina.

DEFINICIONES

5 "Alquilo C₁₋₄", tal como se utiliza en la presente solo o como parte de otro grupo, define un radical hidrocarburo saturado, recto 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. "Alqui C₁₋₄ oxi" denotará un radical éter en donde alquilo C₁₋₄ es tal como se define en la presente. "Halo" denotará fluoro, cloro y bromo.

"Cicloalquilo C₃₋₇" denotará ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

10 Siempre que se utiliza en la presente invención, el término "sustituido" hace referencia, a menos que se indique lo contrario o sea claro a partir del contexto, a que uno o más hidrógenos, preferiblemente de 1 a 3 hidrógenos o de 1 a 2 hidrógenos o 1 hidrógeno, en el átomo o radical indicado en la expresión que utiliza el término "sustituido" son reemplazados por una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal y que la sustitución resulte en un compuesto químicamente estable, es decir, un compuesto que es lo suficientemente fuerte como para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y la formulación en un agente terapéutico.

15 El término "sujeto", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, más preferentemente un ser humano, que es o que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimentación.

20 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se utiliza en la presente, se refiere a una cantidad de compuesto o agente farmacéutico activo que estimula la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o humano, la cual un investigador, veterinario, médico u otro profesional sanitario desea obtener, que incluye aliviar los síntomas de la enfermedad o trastorno que se esté tratando.

Se pretende que el término "composición", tal como se utiliza en la presente, abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como también cualquier producto que sea el resultado, directo o indirecto, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

25 Anteriormente y en lo sucesivo en la presente, se pretende que la expresión "compuesto de fórmula (I)" incluya las sales de adición, los solvatos y los estereoisómeros del mismo.

Las expresiones "estereoisómeros" o "formas estereoquímicamente isoméricas" anteriormente o en lo sucesivo en la presente se utilizan indistintamente.

30 La invención incluye todos los estereoisómeros del compuesto de Fórmula (I), ya sea como un estereoisómero puro o como una mezcla de dos o más estereoisómeros.

Los enantiómeros son estereoisómeros que son imágenes de espejo entre sí que no se pueden superponer. 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, que no están relacionados como imágenes especulares. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereoisómeros, racematos,

La configuración absoluta se especifica de acuerdo con el sistema de Cahn-Ingold-Prelog. La configuración en un átomo asimétrico es especificada por R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta no se conoce pueden ser designados por medio de (+) o (-), dependiendo de la dirección en la que rotan la luz polarizada en el plano.

- 5 Cuando se identifica un estereoisómero específico, esto quiere decir que dicho estereoisómero está sustancialmente exento, es decir, asociado con menos de un 50%, preferentemente menos de un 20%, más preferentemente menos de un 10%, aun más preferentemente menos de un 5%, en particular menos de un 2% y aun más preferentemente menos de un 1%, de los otros isómeros. De esta forma, cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como (R), esto significa que el compuesto está básicamente libre del isómero (S).
- 10 Más aun, algunas de las formas cristalinas para los compuestos de la presente invención pueden existir como polimorfos y como tales se pretende que se incluyan 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 también se pretende que dichos solvatos estén dentro del alcance de esta invención.

- 15 Para uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Otras sales pueden, sin embargo, ser útiles en la preparación de compuestos de acuerdo con la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de esta invención incluyen sales de adición de ácido que pueden, por ejemplo, formarse mezclando una solución del compuesto de la invención 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. Más aun, cuando los compuestos de la invención tienen un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas del mismo pueden incluir sales de metal alcalino, por ejemplo sales de sodio o potasio; sales de metal alcalinotérreo, por ejemplo sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo sales de amonio cuaternario.

- 25 Ácidos representativos que pueden utilizarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, a modo no taxativo, los siguientes: ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido benenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido cilámico, 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 (±)-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 sebáico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluorometilsulfónico y ácido undecilénico. Bases representativas que pueden utilizarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, a modo no taxativo, las siguientes: amoníaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, dimetiletanolamina, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietil-amino)-etanol, etanolamina, etilen-diamina, N-metil-glucamina, hidrabamina,

- 40 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, piperazina, hidróxido de potasio, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, amina secundaria, hidróxido de sodio, trietanolamina, trometamina e hidróxido de zinc.

- Los nombres de los compuestos de la presente invención se generaron de acuerdo con las reglas de la nomenclatura acordadas por el Chemical Abstracts Service (CAS) usando software de Advanced Chemical Development, Inc. (ACD/Name versión de producto 10.01; compilación 15494, 1^º de diciembre de 2006, o ACD/ChemSketch versión de producto 12.5; compilación 47877, 20 de abril de 2011) o de acuerdo con las reglas de nomenclatura acordadas por la International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) usando software de Advanced Chemical Development, Inc., (ACD/Name versión de producto 10.01.0.14105, octubre de 2006). En el caso de formas tautoméricas, se generó el nombre de la forma tautomérica representada de la estructura. También se pretende que la otra forma tautomérica no descrita se incluya dentro del alcance de la presente invención.

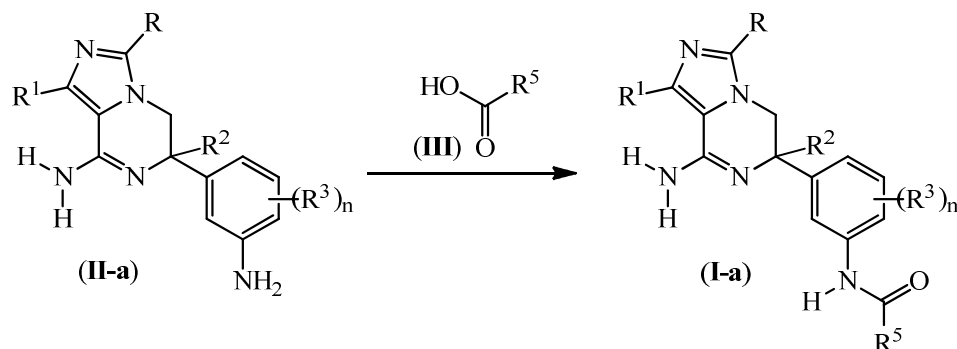
50 PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS

A. Preparación de los compuestos finales

Procedimiento experimental 1

- Los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I) en donde R⁴ es -NHCOR⁵, en la presente denominados (I-a), pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto intermediario de Fórmula (II) con un intermediario de fórmula (III) (Esquema de reacción 1). Dicha reacción puede llevarse a cabo 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-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMTMM) o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato en condiciones de reacción adecuadas tales como a una temperatura conveniente, típicamente TA, durante un período de tiempo para

asegurarse de que la reacción se complete. Un compuesto intermediario de Fórmula (III) puede obtenerse comercialmente o sintetizarse de acuerdo con procedimientos descritos en la literatura. En el Esquema de reacción 1, todas las variables se definen como en la Fórmula (I).

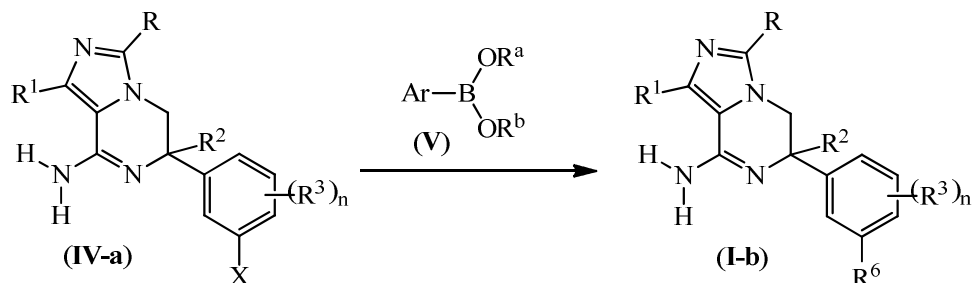


5

Esquema de reacción 1

Procedimiento experimental 2

De forma alternativa los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I) en donde R^4 es $-R^6$, en la presente denominados (I-b), pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto intermediario de Fórmula (IV) con un intermediario de fórmula (V) (Esquema de reacción 2). La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano, en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de sodio (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, en condiciones de reacción adecuadas tales como a una temperatura conveniente, típicamente $100^\circ C$, durante un período de tiempo para asegurarse de que la reacción se complete. Un compuesto intermediario de Fórmula (V) puede obtenerse comercialmente o sintetizarse de acuerdo con procedimientos descritos en la literatura. En el Esquema de reacción 2, X es halo, Ar es R^6 o un precursor apropiado del mismo, R^a y R^b puede ser hidrógeno o alquilo C_{1-4} , o pueden tomarse 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).

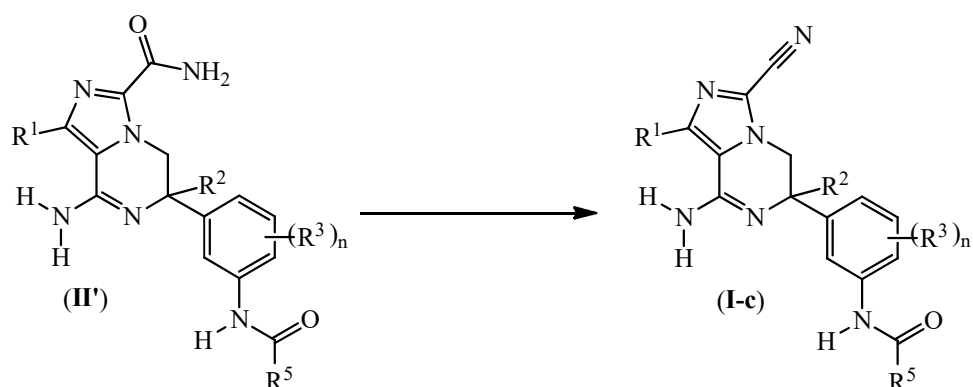


Esquema de reacción 2

Procedimiento experimental 3

De forma alternativa los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I) en donde R^4 es $-NHCOR^5$, en la presente denominados (I-c), pueden prepararse comenzando a partir de un compuesto de fórmula (II') (Esquema de reacción 3). La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado, tal como DCM, en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina y de un anhídrido ácido adecuado tal como, anhídrido trifluoroacético, en condiciones de reacción adecuadas tales como a una temperatura conveniente, típicamente $5-10^\circ C$, durante un período de tiempo para asegurarse de que la reacción se complete. Un compuesto intermediario en donde $R = -(C=O)NH_2$ en la presente denominado compuesto de Fórmula (II') puede sintetizarse a partir de un compuesto intermediario de Fórmula (II-a) de acuerdo con el procedimiento experimental 1 (Esquema de reacción 1). En el Esquema de reacción 3, todas las variables se definen como en la Fórmula (I).

15

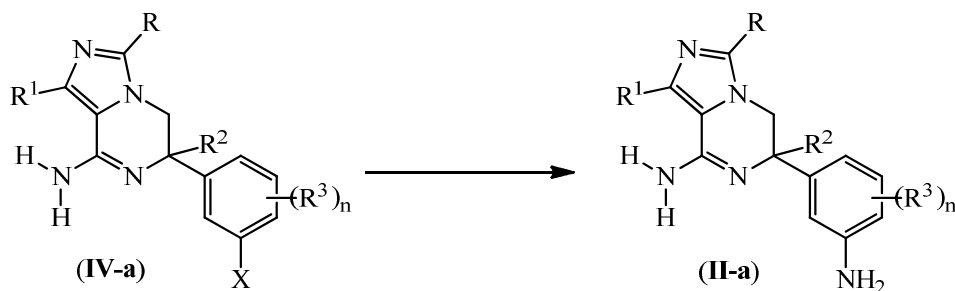


Esquema de reacción 3

B. Preparación de los compuestos intermediarios

Procedimiento experimental 4

- 5 El compuesto intermediario de Fórmula (II-a) puede prepararse mediante una reacción de acoplamiento catalizada con cobre de un compuesto intermediario de Fórmula (IV) con azida de sodio 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 Na_2CO_3 y en un disolvente adecuado, tal como dimetilsulfóxido (DMSO).
 10 La desgasificación de la mezcla de reacción con un gas inerte tal como N_2 o argón y el calentamiento de la mezcla de reacción hasta temperaturas altas tales como 110°C , pueden mejorar el resultado de la reacción. En el Esquema de reacción 4, X es halo y todas las otras variables se definen como en la Fórmula (I).

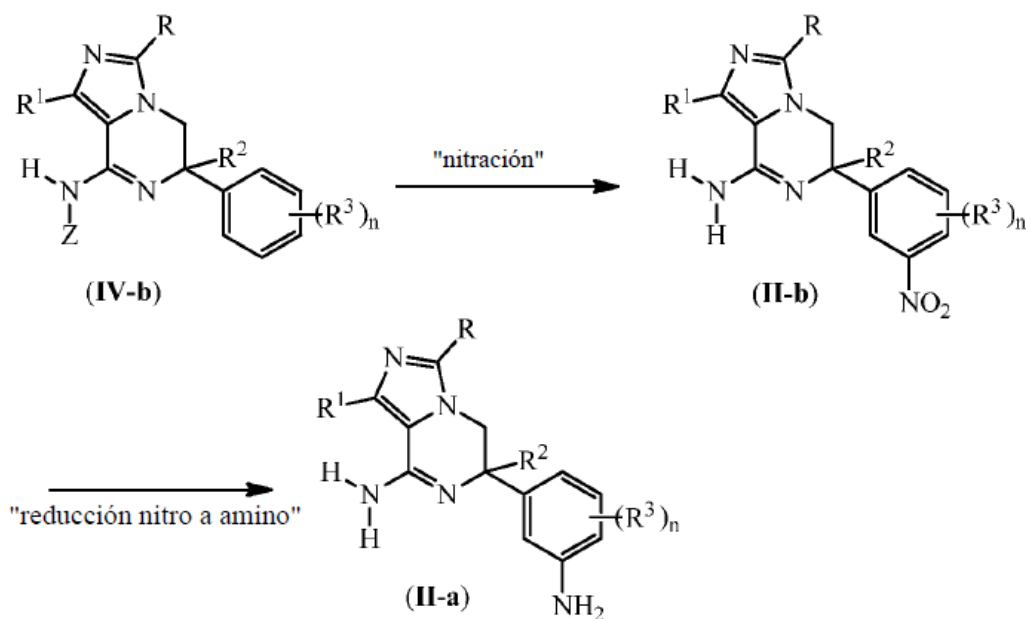


Esquema de reacción 4

Procedimiento experimental 5

- 15 Adicionalmente, el compuesto intermediario de Fórmula (II-a) puede prepararse a partir de los intermediarios correspondientes de fórmula (II-b) siguiendo procedimientos de reducción nitro a amino conocidos en la técnica de acuerdo con el Esquema de reacción 5. Dicha reducción puede llevarse a cabo convenientemente mediante tratamiento del correspondiente intermediario de fórmula (II-b) con metal de hierro en presencia de sales de adición adecuadas tales como cloruro de amonio en un disolvente adecuado, tal como MeOH/agua, en condiciones de
 20 reacción adecuadas tales como a una temperatura conveniente, típicamente 70°C durante un período de tiempo para asegurarse de que la reacción se complete. De forma alternativa, la reducción puede llevarse a cabo convenientemente siguiendo procedimientos de hidrogenación catalítica. Por ejemplo, dicha reducción puede llevarse a cabo agitando los reactivos bajo una atmósfera de hidrógeno y en presencia de un catalizador apropiado tal como, por ejemplo, paladio sobre carbón, platino sobre carbón, níquel Raney® y catalizadores similares.
 25 Disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes, por ejemplo metanol, etanol y similares, ésteres, por ejemplo acetato de etilo y similares. Para mejorar la tasa de dicha reacción de reducción puede ser ventajoso elevar la temperatura y/o la presión de la mezcla de reacción. La hidrogenación indeseada de ciertos grupos funcionales en los reactivos y los productos de la reacción puede prevenirse mediante la adición de un veneno para catalizador tal como, por ejemplo, tiofeno y similares, a la mezcla de reacción.
- 30 Los compuestos intermediarios de Fórmula (II-b) pueden prepararse a partir de los intermediarios correspondientes de fórmula (IV-b) siguiendo procedimientos de nitración conocidos en la técnica de acuerdo con el Esquema de reacción 5. Dicha nitración puede llevarse a cabo convenientemente mediante tratamiento de los correspondientes compuestos intermediarios de Fórmula (IV-b) con un agente de nitración tal como, por ejemplo, ácido nítrico en presencia de un agente adecuado de protonación tal como, por ejemplo, ácido sulfúrico en presencia o en ausencia
 35 de ácido trifluoroacético a temperatura moderada tal como, por ejemplo, 0°C , por ejemplo durante 1 hora.

En el Esquema de reacción 5, Z es hidrógeno o un grupo protector y todas las otras variables se definen como en la Fórmula (I).



Esquema de reacción 5

5 Procedimiento experimental 6

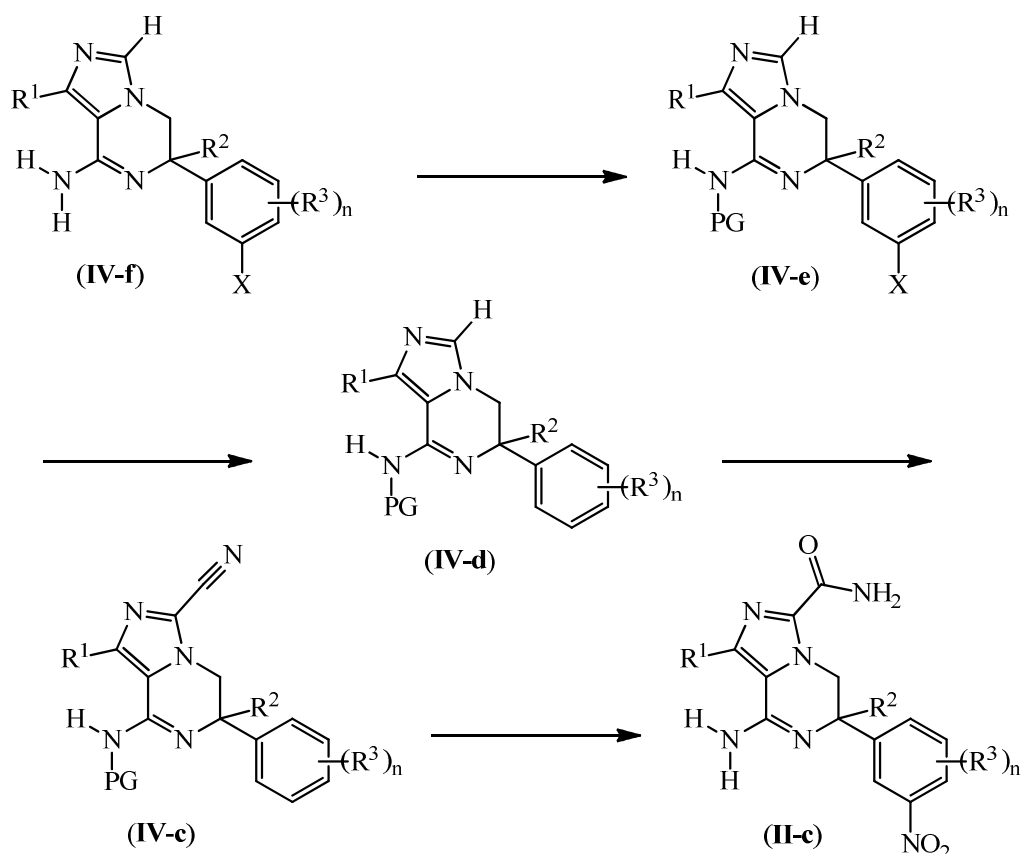
Los compuestos intermediarios de Fórmula (II-c) pueden prepararse a partir de los intermediarios correspondientes de fórmula (IV-c) siguiendo procedimientos de nitración conocidos en la técnica de acuerdo con el Esquema de reacción 6. Dicha nitración puede llevarse a cabo convenientemente mediante tratamiento de los correspondientes compuestos intermediarios de Fórmula (IV-c) con un agente de nitración tal como, por ejemplo, ácido nítrico en presencia de un agente adecuado de protonación tal como, por ejemplo, ácido sulfúrico a temperatura moderada tal como, por ejemplo, 0°C, por ejemplo durante 1 hora.

Compuestos intermediarios de Fórmula (IV-c) pueden prepararse a partir de los intermediarios correspondientes de fórmula (IV-d) mediante procedimientos de litiación conocidos en la técnica con posterior cianación electrófila de acuerdo con el Esquema de reacción 6. Dicha litiación puede llevarse a cabo convenientemente mediante tratamiento de los correspondientes compuestos intermediarios de Fórmula (IV-d) con un agente de litiación tal como, por ejemplo, butillitio en un disolvente inerte adecuado tal como, por ejemplo, THF y similares a una temperatura baja tal como, por ejemplo, -78°C, por ejemplo durante 20 min. La cianación electrófila se lleva a cabo mediante adición de un agente de cianación electrófila, tal como por ejemplo, cianuro de *p*-toluenosulfonilo a una temperatura adecuada, típicamente a -78°C hasta completar la reacción, por ejemplo 30 minutos.

El compuesto intermediario de Fórmula (IV-d) puede prepararse a partir del correspondiente compuesto intermediario de Fórmula (IV-e) siguiendo procedimientos de deshalogenación reductiva conocidos en la técnica. Dicha deshalogenación puede llevarse a cabo agitando un compuesto intermediario de Fórmula (IV-e) bajo una atmósfera de hidrógeno y en presencia de un catalizador apropiado tal como, por ejemplo, paladio sobre carbón y catalizadores similares. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, agua, alcoholes, por ejemplo metanol, etanol y similares, en condiciones de reacción adecuadas tales como a una temperatura conveniente, típicamente TA durante un período de tiempo para asegurarse de que la reacción se complete.

El compuesto intermediario de Fórmula (IV-e) puede prepararse a partir del correspondiente compuesto intermediario de Fórmula (IV-f) siguiendo procedimientos de protección conocidos en la técnica. Por ejemplo, dicha protección puede llevarse a cabo convenientemente mediante tratamiento del compuesto intermediario de Fórmula (IV-f) con di-*tert* butil dicarbonato en un disolvente inerte de reacción adecuado, tal como DCM, en condiciones de reacción adecuadas tales como a una temperatura conveniente, típicamente TA, durante un período de tiempo para asegurarse de que la reacción se complete.

En el Esquema de reacción 6, PG es un grupo protector, por ejemplo Boc y todas las otras variables se definen como en la Fórmula (I).

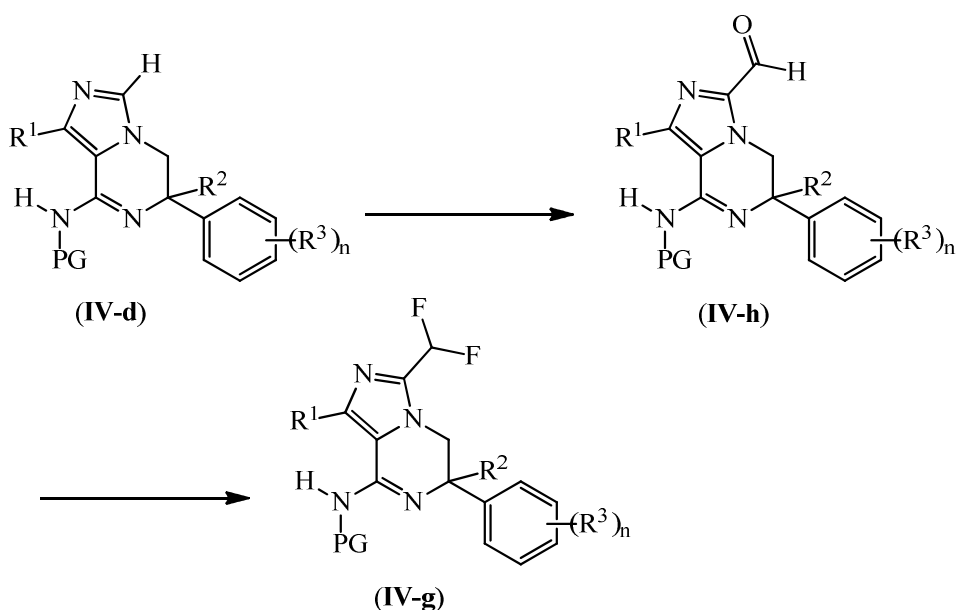


Esquema de reacción 6

Procedimiento experimental 7

- 5 El compuesto intermediario de Fórmula (IV-g) puede prepararse a partir del correspondiente compuesto intermediario de Fórmula (IV-h) siguiendo procedimientos de fluoración conocidos en la técnica. Dicha fluoración puede llevarse a cabo mediante tratamiento del compuesto intermediario de Fórmula (IV-h) con un agente de fluoración tal como, por ejemplo, trifluoruro de (dietilamino)azufre en un disolvente inerte de reacción adecuado, tal como por ejemplo, DCM a una temperatura conveniente, típicamente entre -10°C y TA durante un período de tiempo para asegurarse de que la reacción se complete.
- 10 Los compuestos intermediarios de Fórmula (IV-h) pueden prepararse a partir de los intermediarios correspondientes de fórmula (IV-d) mediante procedimientos de formilación conocidos en la técnica de acuerdo con el Esquema de reacción 7. Por ejemplo, compuestos intermediarios de Fórmula (IV-d) pueden tratarse convenientemente con un agente de litiación tal como, por ejemplo, butillitio en un disolvente inerte adecuado tal como, por ejemplo, THF y similares a una temperatura baja tal como, por ejemplo, -78°C , por ejemplo durante 20 min con posterior adición de un agente de formilación, tal como por ejemplo, dimetilformamida a una temperatura adecuada, típicamente a -78°C hasta completar la reacción, por ejemplo 30 minutos.
- 15

En el Esquema de reacción 7, PG es un grupo protector y todas las otras variables se definen como en la Fórmula (I).

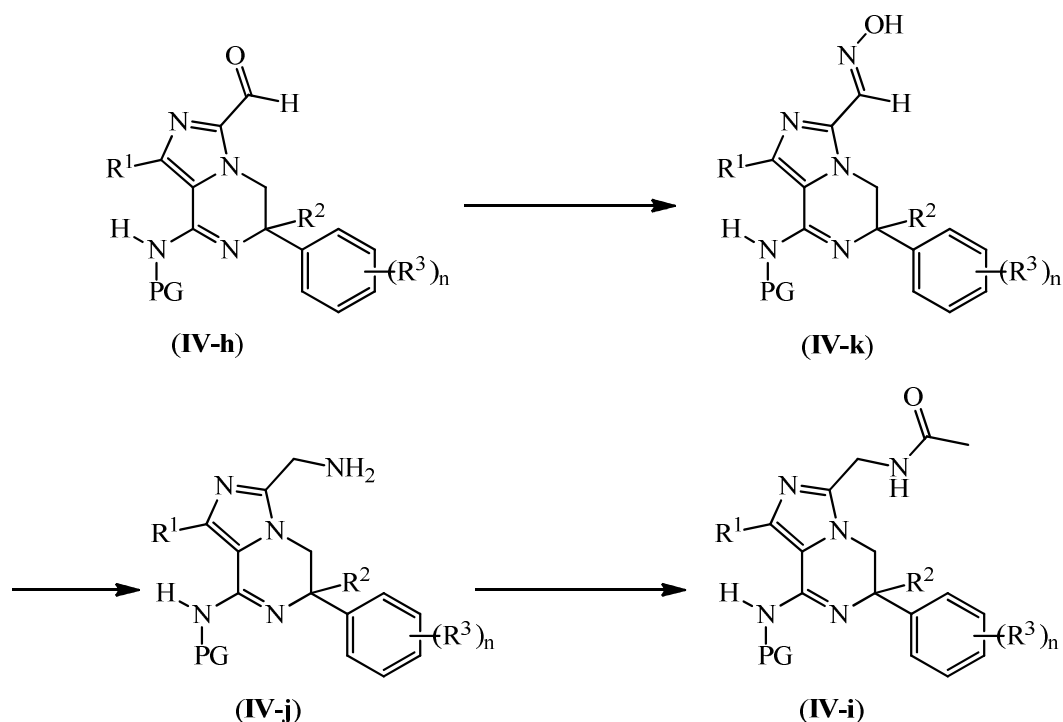


Esquema de reacción 7

Procedimiento experimental 8

- 5 El compuesto intermediario de Fórmula (IV-i) puede prepararse a partir del correspondiente compuesto intermediario de Fórmula (IV-j) siguiendo procedimientos de acilación conocidos en la técnica. Dicha acilación puede llevarse a cabo mediante tratamiento del compuesto intermediario de Fórmula (IV-j) con anhídrido acético en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo, trietilamina y un catalizador adecuado, tal como por ejemplo, 4-dimetilaminopiridina, en un disolvente inerte de reacción adecuado, tal como por ejemplo, DCM a una temperatura conveniente, típicamente TA durante un período de tiempo para asegurarse de que la reacción se complete.
- 10 El compuesto intermediario de Fórmula (IV-j) puede prepararse a partir del correspondiente compuesto intermediario de Fórmula (IV-k) siguiendo procedimientos de reducción de oximas conocidos en la técnica. Por ejemplo, compuestos intermediarios de Fórmula (IV-k) pueden tratarse convenientemente con un agente reductor tal como, por ejemplo, borohidruro de sodio en presencia de un aditivo adecuado tal como, por ejemplo, cloruro de níquel, en un disolvente inerte adecuado tal como, por ejemplo, metanol, etanol y similares o mezclas de los mismos, a una
- 15 temperatura adecuada, típicamente entre 0°C y TA, hasta completar la reacción, por ejemplo 24 horas.
- El compuesto intermediario de Fórmula (IV-k) puede prepararse a partir del correspondiente compuesto intermediario de Fórmula (IV-h) siguiendo procedimientos de formación de oximas conocidos en la técnica. Por ejemplo, compuestos intermediarios de Fórmula (IV-h) pueden tratarse convenientemente con hidroxilamina clorhidrato en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo, carbonato de sodio, en un disolvente
- 20 adecuado, tal como etanol en condiciones de reacción adecuadas tales como a una temperatura conveniente, típicamente reflujo, durante un período de tiempo para asegurarse de que la reacción se complete.

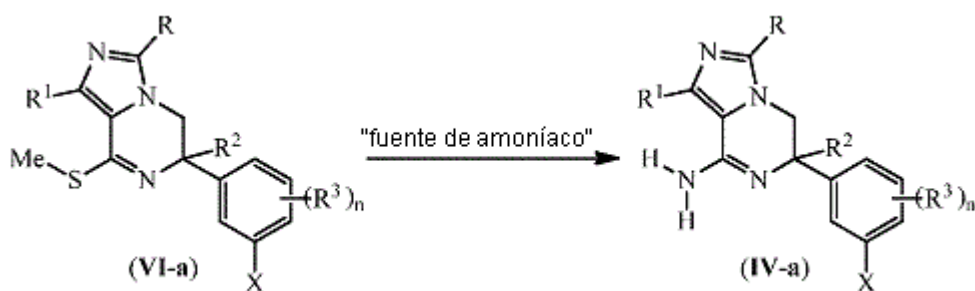
En el Esquema de reacción 8, PG es un grupo protector, por ejemplo Boc y todas las otras variables se definen como en la Fórmula (I).



Esquema de reacción 8

Procedimiento experimental 9

- 5 El compuesto intermediario de Fórmula (IV-a) en donde X es halo, puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto intermediario de Fórmula (VI-a) con una fuente apropiada de amoníaco tal como, por ejemplo, cloruro de amonio y/o amoníaco en MeOH (Esquema de reacción 9). Dicha reacción puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado, tal como MeOH, en condiciones de reacción adecuadas tales como a una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre 60°C y 100°C, durante un período de tiempo para asegurarse de que la reacción se complete. En el Esquema de reacción 9, X es halo y todas las otras variables se definen como en la Fórmula (I).

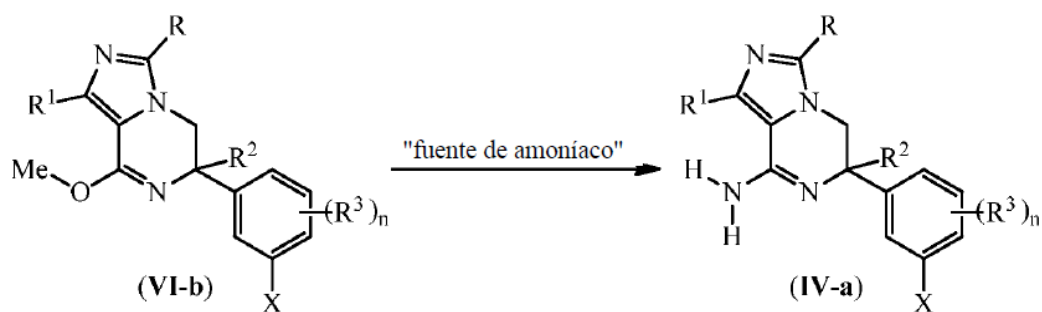


10

Esquema de reacción 9

Procedimiento experimental 10

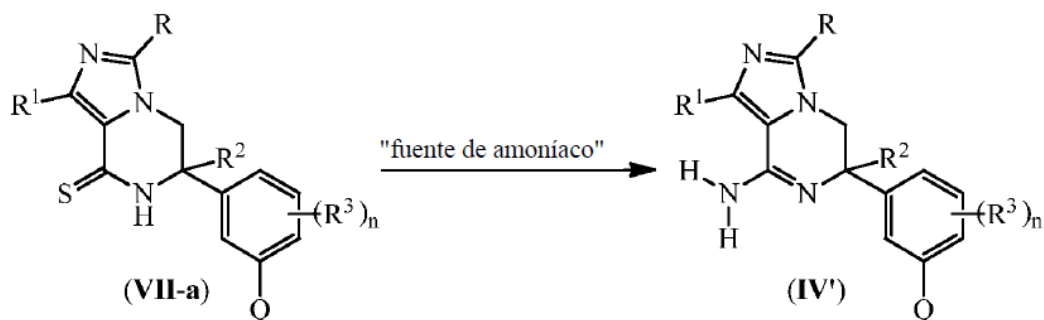
- 15 De forma alternativa, el compuesto intermediario de Fórmula (IV-a) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto intermediario de Fórmula (VI-b) con una fuente apropiada de amoníaco tal como, por ejemplo, cloruro de amonio y/o amoníaco en MeOH (Esquema de reacción 10). Dicha reacción puede llevarse a cabo en un disolvente inerte de reacción adecuado, tal como agua o MeOH, en condiciones de reacción adecuadas tales como a una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre 60°C y 100°C, durante un período de tiempo para asegurarse de que la reacción se complete. 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

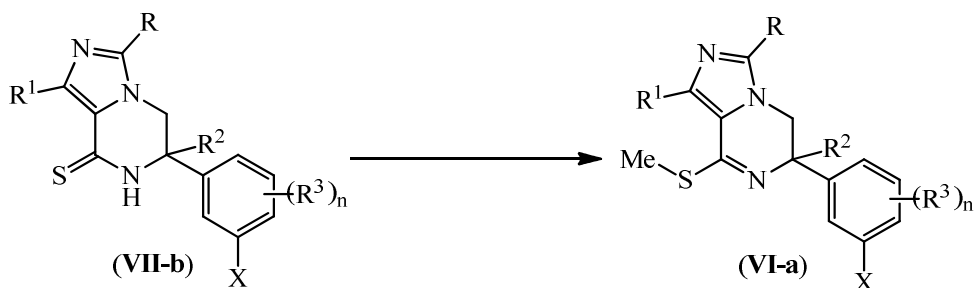
- 5 Los compuestos intermediarios de Fórmula (IV') en donde Q es hidrógeno o halo, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto intermediario de Fórmula (VII-a) con una fuente apropiada de amoníaco tal como, por ejemplo, una solución de amoníaco en MeOH o solución de hidróxido de amonio o cloruro de amonio, o con una combinación de diferentes fuentes de amoníaco (Esquema de reacción 11). Dicha reacción puede llevarse a cabo en presencia o en ausencia de un aditivo, tal como zinc acetato, en un disolvente inerte de reacción adecuado, tal como MeOH, en condiciones de reacción adecuadas tales como a una temperatura conveniente, típicamente en el rango
- 10 entre 50°C y 95°C, durante un período de tiempo para asegurarse de que la reacción se complete. En el Esquema de reacción 11, Q es hidrógeno o halo y todas las otras variables se definen como en la Fórmula (I).



Esquema de reacción 11

Procedimiento experimental 12

- 15 Los compuestos intermediarios de Fórmula (VI-a) en donde X es halo, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto intermediario de Fórmula (VII-b) con yoduro de metilo en un disolvente inerte de reacción, tal como por ejemplo, acetona, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de potasio, en condiciones de reacción adecuadas tales como a una temperatura conveniente, típicamente TA, durante un período de tiempo para asegurarse de que la reacción se complete. En el Esquema de reacción 12, X es halo y todas las otras
- 20 variables se definen como en la Fórmula (I).

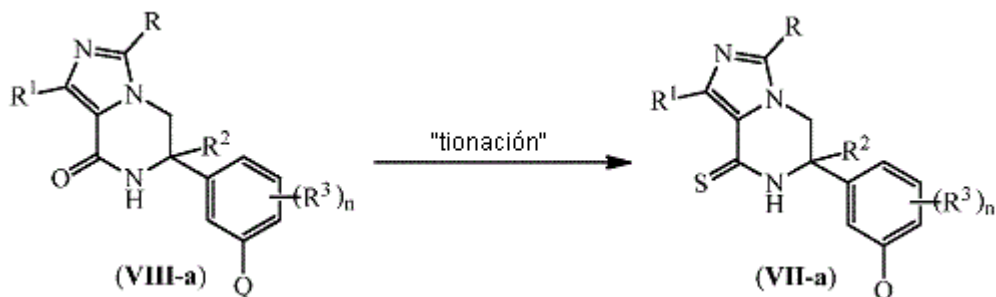


Esquema de reacción 12

Procedimiento experimental 13

- 25 Los compuestos intermediarios de Fórmula (VII-a) en donde X es halo, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto intermediario de Fórmula (VIII-a) con un reactivo de donación de azufre adecuado para la síntesis de tioamidas tales como, por ejemplo, pentasulfuro de fósforo. Dicha reacción puede llevarse a cabo en un disolvente

inerte de reacción, tal como por ejemplo, piridina, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, piridina, en condiciones de reacción adecuadas tales como a una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre 90°C y 120°C, durante un período de tiempo para asegurarse de que la reacción se complete. En el Esquema de reacción 13, Q es hidrógeno o halo y todas las otras variables se definen como en la Fórmula (I).



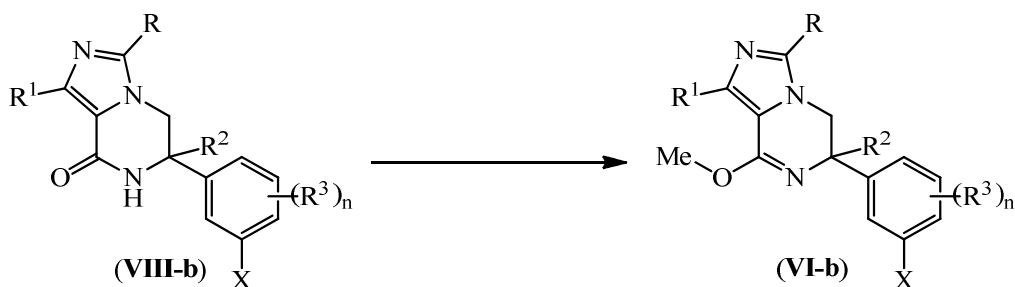
5

Esquema de reacción 13

Procedimiento experimental 14

Los compuestos intermediarios de Fórmula (VI-b) en donde X es halo pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto intermediario de Fórmula (VIII-b) con un reactivo de alquilación adecuado, tal como tetrafluorborato de trietiloxonio. Dicha reacción puede llevarse a cabo en un disolvente inerte de reacción, tal como por ejemplo, diclorometano (DCM), en condiciones de reacción adecuadas tales como a una temperatura conveniente, típicamente TA, durante un período de tiempo para asegurarse de que la reacción se complete. En el Esquema de reacción 14, X es halo y todas las otras variables se definen como en la Fórmula (I).

10



15

Esquema de reacción 14

Procedimiento experimental 15

Los compuestos intermediarios de Fórmula (VIII-b) pueden prepararse a partir de un compuesto intermediario de Fórmula (IX-a) siguiendo procedimientos de ciclización conocidos en la técnica. Dicha ciclización puede llevarse a cabo convenientemente mediante tratamiento de un compuesto intermediario de Fórmula (IX-a) con una base adecuada, tal como metóxido de sodio en MeOH, un disolvente de reacción adecuado, tal como por ejemplo MeOH en condiciones de reacción adecuadas tales como a una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre 50°C y 70°C, durante un período de tiempo para asegurarse de que la reacción se complete.

20

De forma alternativa, dicho ciclización puede llevarse a cabo convenientemente en dos pasos. Primero mediante tratamiento de un compuesto intermediario de Fórmula (IX-a) con una base adecuada, tal como hidróxido de litio, un disolvente de reacción adecuado, tal como por ejemplo una mezcla de tetrahidrofurano (THF)/agua con posterior tratamiento con un agente de condensación, tal como *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HBTU), en presencia de una base, tal como *N,N*-diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida (DMF), en condiciones de reacción adecuadas tales como a una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre TA y 90°C, durante un período de tiempo para asegurarse de que la reacción se complete.

25

30

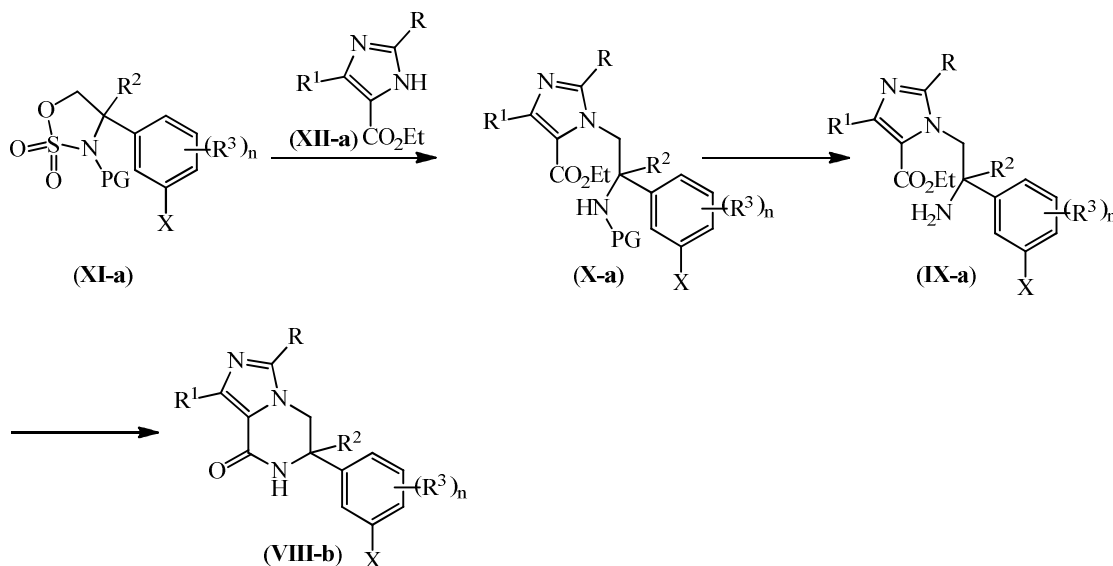
Los compuestos intermediarios de Fórmula (IX-a) pueden prepararse a partir de un compuesto intermediario de Fórmula (X-a) mediante eliminación del grupo protector llevada a cabo de acuerdo con procesos conocidos en la técnica.

35

Los compuestos intermediarios de Fórmula (X-a) pueden prepararse a partir de un compuesto intermediario de Fórmula (XI-a), en donde PG es un grupo protector de aminas tales como, por ejemplo, el grupo terc-butoxicarbonilo, siguiendo procedimientos de alquilación conocidos en la técnica. Dicha alquilación puede llevarse a cabo convenientemente mediante tratamiento de (XI-a) con un compuesto intermediario de Fórmula (XII-a) con una base

adecuada tal como, por ejemplo, 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno (DBU), en un disolvente inerte adecuado tal como, acetonitrilo, en condiciones de reacción adecuadas tales como a una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre 80°C y 100°C, durante un período de tiempo para asegurarse de que la reacción se complete.

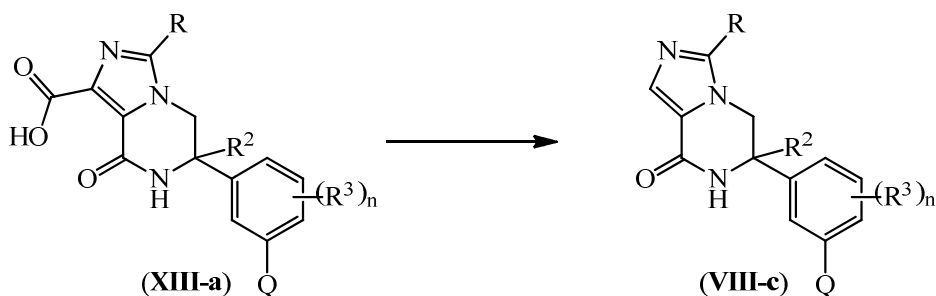
- 5 Un compuesto intermediario de Fórmula (XII-a) puede obtenerse comercialmente o sintetizarse de acuerdo con procedimientos descritos en la literatura. En el Esquema de reacción 15, X es halo, PG es un grupo protector, por ejemplo Boc y todas las otras variables se definen como en la Fórmula (I).



Esquema de reacción 15

Procedimiento experimental 16

- 10 Los compuestos intermediarios de Fórmula (VIII) en donde R¹ es hidrógeno y X es halo, en la presente denominados (VIII-c), pueden prepararse agitando un compuesto intermediario de Fórmula (XIII-a) en un disolvente inerte de reacción adecuado, tal como por ejemplo, DMSO o Dowtherm® A, en condiciones de reacción adecuadas tales como a una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre 150°C y 190°C, durante un período de tiempo para asegurarse de que la reacción se complete. En el Esquema de reacción 16, Q es hidrógeno o halo y todas las otras variables se definen como en la Fórmula (I).
- 15



Esquema de reacción 16

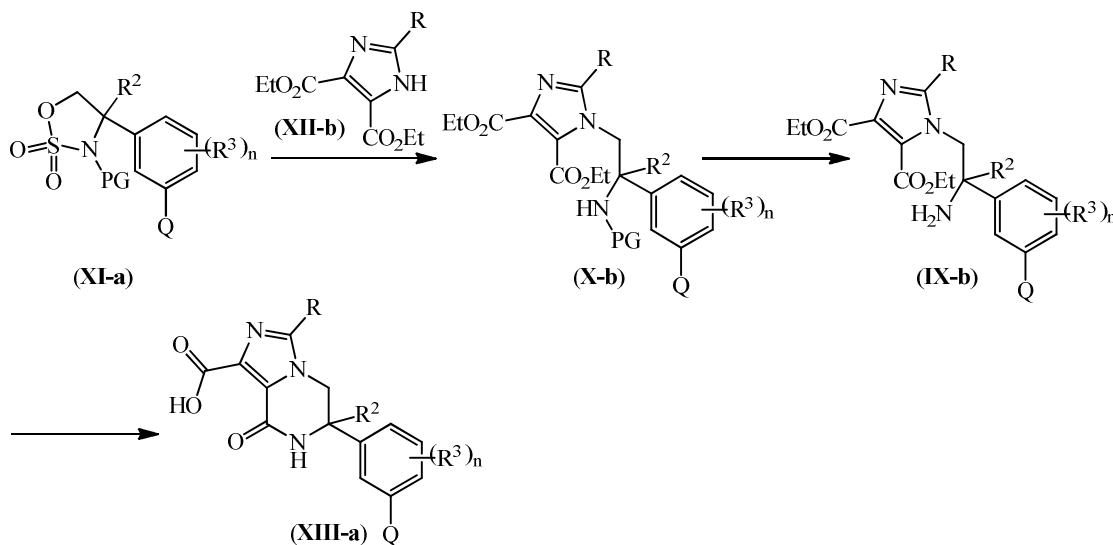
Procedimiento experimental 17

- 20 Los compuestos intermediarios de Fórmula (XIII-a) pueden prepararse a partir de un compuesto intermediario de Fórmula (IX-b) siguiendo procedimientos de ciclización conocidos en la técnica. Dicha ciclización puede llevarse a cabo convenientemente mediante tratamiento de un compuesto intermediario de Fórmula (IX-b) con una base adecuada, tal como metóxido de sodio en MeOH, un disolvente de reacción adecuado, tal como por ejemplo MeOH en condiciones de reacción adecuadas tales como a una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre 50°C y 70°C, con posterior tratamiento con una base tal como una solución de hidróxido de sodio acuoso, en condiciones de reacción adecuadas tales como a una temperatura conveniente, típicamente TA, durante un período de tiempo para asegurarse de que la reacción se complete.
- 25

Los compuestos intermediarios de Fórmula (IX-b) pueden prepararse a partir del correspondiente compuesto intermediario de Fórmula (X-b) mediante eliminación del grupo protector llevada a cabo de acuerdo con procesos conocidos en la técnica.

5 Los compuestos intermediarios de Fórmula (X-b) pueden prepararse a partir de un compuesto intermediario de Fórmula (XI-a), en donde PG es un grupo protector de aminas tales como, por ejemplo, el grupo terc-butoxicarbonilo, siguiendo procedimientos de alquilación conocidos en la técnica. Dicha alquilación puede llevarse a cabo convenientemente mediante tratamiento de (XI-a) con compuestos intermediarios de Fórmula (XII-b) con una base adecuada tal como, por ejemplo, DBU, en un disolvente inerte adecuado tal como, acetonitrilo, en condiciones de reacción adecuadas tales como a una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre 80°C y 100°C, durante un período de tiempo para asegurarse de que la reacción se complete.

10 Un compuesto intermediario de Fórmula (XII-b) puede obtenerse comercialmente o sintetizarse de acuerdo con procedimientos descritos en la literatura. En el Esquema de reacción 17, Q es hidrógeno o halo, PG es un grupo protector, por ejemplo Boc, y todas las otras variables se definen como en la Fórmula (I).



15

Esquema de reacción 17

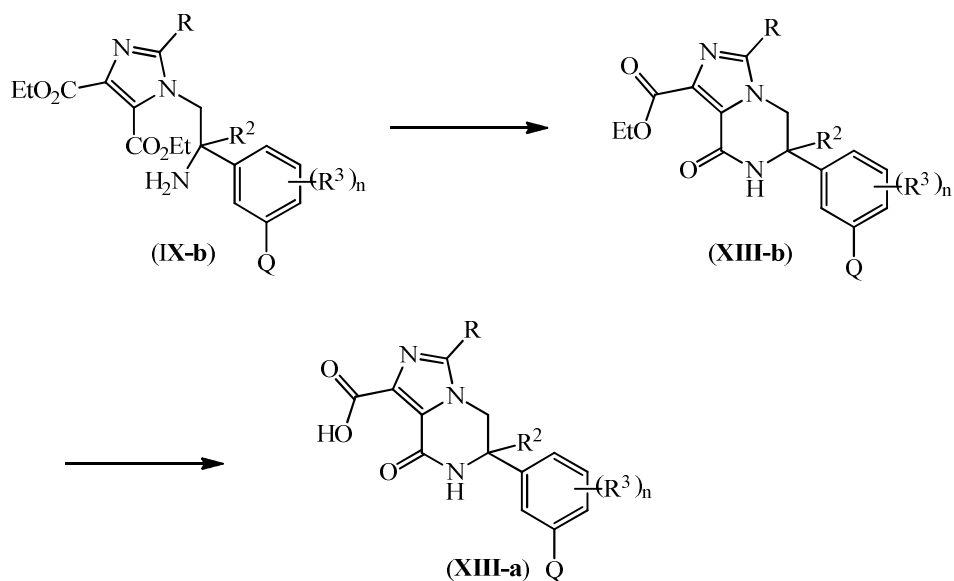
Procedimiento experimental 18

De forma alternativa compuestos intermediarios de Fórmula (XIII-a) pueden prepararse a partir de un compuesto intermediario de Fórmula (XIII-b) siguiendo procedimientos de hidrólisis de éster a ácido conocidos en la técnica. Dicha hidrólisis puede llevarse a cabo convenientemente mediante tratamiento de compuestos intermediarios de Fórmula (XIII-b) con una base adecuada tal como, por ejemplo, hidróxido de litio, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano y similares, o mezclas de disolventes tal como, por ejemplo tetrahidrofurano y agua. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura moderada tal como, por ejemplo TA durante 2 horas.

20 Los compuestos intermediarios de Fórmula (XIII-b) pueden prepararse a partir de un compuesto intermediario de Fórmula (IX-b) siguiendo procedimientos de ciclización conocidos en la técnica. Dicha ciclización puede llevarse a cabo convenientemente mediante tratamiento de un compuesto intermediario de Fórmula (IX-b) con un aditivo adecuado, tal como acetato de potasio, un disolvente de reacción adecuado, tal como por ejemplo MeOH en condiciones de reacción adecuadas tales como a una temperatura conveniente, típicamente en el rango entre 80°C y 90°C, durante un período de tiempo para asegurarse de que la reacción se complete.

25

En el Esquema de reacción 18, Q es hidrógeno o halo y todas las otras variables se definen como en la Fórmula (I).



Esquema de reacción 18

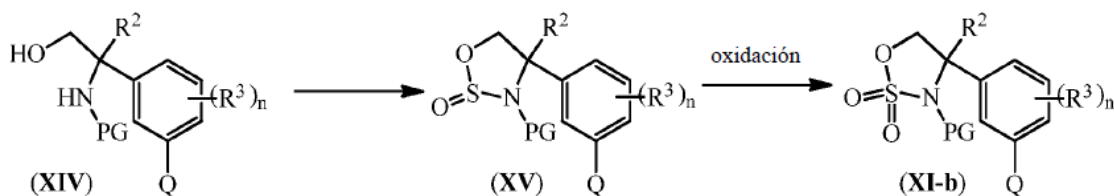
Procedimiento experimental 19

5 Los compuestos intermediarios de Fórmula (XI-b) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto intermediario de Fórmula (XV) siguiendo procedimientos de oxidación conocidos en la técnica. Dicha oxidación puede llevarse a cabo convenientemente mediante tratamiento del compuesto intermediario de Fórmula (XV) con un agente de oxidación tal como, por ejemplo, metaperiodato de sodio en un disolvente inerte adecuado tal como, por ejemplo, acetonitrilo/agua, en presencia de cloruro de rutenio (III), en condiciones de reacción adecuadas tales como a una temperatura conveniente, típicamente TA, durante un período de tiempo para asegurarse de que la reacción se complete.

10 Los compuestos intermediarios de Fórmula (XV) pueden prepararse haciendo reaccionar los compuestos intermediarios de Fórmula (XVI) siguiendo procedimientos de formación de sulfamidato conocidos en la técnica. Dicha transformación puede llevarse a cabo convenientemente mediante tratamiento del compuesto intermediario de Fórmula (XIV) con cloruro de tionilo, en presencia de una base tal como, por ejemplo, piridina, en un disolvente inerte de reacción adecuado, tal como por ejemplo, acetonitrilo, a una temperatura baja tal como, por ejemplo, -40°C, por ejemplo durante 30 min y luego a una temperatura moderadamente alta tal como, por ejemplo, 25°C, por ejemplo durante 24 a 72 h.

15 Los compuestos intermediarios de Fórmula (XIV) en donde X es halo y PG es un grupo protector de aminas tales como, por ejemplo, el grupo terc-butoxicarbonilo, generalmente pueden prepararse siguiendo procedimientos de tipo Strecker conocidos en la técnica descritos en la literatura.

20 En el Esquema de reacción 19, Q es hidrógeno o halo, PG es un grupo protector, por ejemplo Boc y todas las otras variables se definen como en la Fórmula (I).



Esquema de reacción 19

25 **FARMACOLOGÍA**

Los compuestos de la presente invención y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos inhiben la BACE (BACE1 y/o BACE2) y por lo tanto pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer (AD), deterioro cognitivo leve (MCI), deterioro de la memoria, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewis, demencia con parálisis nuclear progresiva, demencia con degeneración córtico-basal, demencia combinada con Alzheimer y de tipo vascular, trastorno de Alzheimer con enfermedad de Cuerpos de Lewy difusos, angiopatía amiloide, angiopatía amiloide cerebral, demencia por infarto múltiple, síndrome de Down, demencia

asociada con enfermedad de Parkinson, demencia tipo Alzheimer, demencia senil tipo Alzheimer, demencia vascular, demencia debida a enfermedad de VIH, demencia debida a un traumatismo craneoencefálico, 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 beta-amiloide, amiloidosis del cerebro y otros órganos (relacionada y no relacionada con la edad), hemorragia cerebral hereditaria tipo holandesa con amiloidosis, lesión cerebral traumática (TBI), epilepsia del lóbulo temporal (TLE), hipoxia, isquemia, alteraciones en el metabolismo cerebral, degeneración macular relacionada con la edad, diabetes tipo 2 y otros trastornos metabólicos, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), esclerosis múltiple (MS), trombosis arterial, enfermedades autoinmunes/inflamatorias, cáncer tal como cáncer de mama, enfermedades cardiovasculares tales como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, hipertensión, dermatomiositis, enfermedad por priones (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.

Tal como se utiliza en la presente, el término "tratamiento" se refiere a todos los procesos, en donde puede haber una ralentización, interrupción, detención o finalización del avance de la enfermedad o un alivio de los síntomas, pero no necesariamente indica una eliminación total de todos los síntomas.

La presente invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), una forma estereoisomérica del mismo o una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.

La invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), una forma estereoisomérica del mismo o una sal de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizar 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 Lewis, demencia con parálisis nuclear progresiva, demencia con degeneración córtico-basal, demencia combinada con Alzheimer y de tipo vascular, trastorno de Alzheimer con enfermedad de Cuerpos de Lewy difusos, angiopatía amiloide, angiopatía amiloide cerebral, demencia por infarto múltiple, síndrome de Down, demencia asociada con enfermedad de Parkinson, demencia tipo Alzheimer, demencia senil tipo Alzheimer, demencia vascular, demencia debida a enfermedad de VIH, demencia debida a un traumatismo craneoencefálico, 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 beta-amiloide, amiloidosis del cerebro y otros órganos (relacionada y no relacionada con la edad), hemorragia cerebral hereditaria tipo holandesa con amiloidosis, lesión cerebral traumática (TBI), epilepsia del lóbulo temporal (TLE), hipoxia, isquemia, alteraciones en el metabolismo cerebral, degeneración macular relacionada con la edad, diabetes tipo 2 y otros trastornos metabólicos, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), esclerosis múltiple (MS), trombosis arterial, enfermedades autoinmunes/inflamatorias, cáncer tal como cáncer de mama, enfermedades cardiovasculares tales como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, hipertensión, dermatomiositis, enfermedad por priones (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 amiloide cerebral, demencia por infartos múltiples, síndrome de Down, demencia asociada con enfermedad de Parkinson, demencia tipo Alzheimer y demencia asociada con beta-amiloide.

Un experto en la técnica estará familiarizado con nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para las enfermedades o afecciones a las que se hace referencia en la presente. Por ejemplo, la quinta edición del Manual de Diagnóstico y Estadística de Trastornos Mentales (DSM-5TM) de la Asociación Psiquiátrica de los Estados Unidos utiliza términos como trastornos neurocognitivos (NCD) (tanto importantes como leves), en particular, trastornos neurocognitivos debido a enfermedad de Alzheimer, debido a lesión cerebral traumática (TBI), debido a enfermedad de cuerpos de Lewy, debido a enfermedad de Parkinson y a NCD vascular (tal como NCD vascular presente con múltiples infartos). Dichos términos pueden ser utilizados por el experto en la técnica como una nomenclatura alternativa para algunas de las enfermedades o afecciones a las que se hace referencia en la presente.

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

La invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), una forma estereoisomérica del mismo o una sal de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizar en el tratamiento, prevención, mejora, control o 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 Lewis, demencia con parálisis nuclear progresiva, demencia con degeneración córtico-basal, demencia combinada con Alzheimer y de tipo vascular, trastorno de Alzheimer con enfermedad de Cuerpos de Lewy difusos, angiopatía amiloide, angiopatía amiloide cerebral, demencia por infarto múltiple, síndrome de Down, demencia asociada con enfermedad de Parkinson, demencia tipo Alzheimer, demencia senil tipo Alzheimer, demencia vascular, demencia debida a enfermedad de VIH, demencia debida a un traumatismo craneoencefálico, 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 beta-amiloide, amiloidosis del cerebro y otros órganos (relacionada y no relacionada con la edad), hemorragia cerebral hereditaria tipo holandesa con amiloidosis, lesión cerebral traumática (TBI), epilepsia del lóbulo temporal (TLE), hipoxia, isquemia, alteraciones en el metabolismo cerebral, degeneración macular relacionada con la edad, diabetes tipo 2 y otros trastornos metabólicos, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), esclerosis múltiple (MS), trombotosis arterial, enfermedades autoinmunes/inflamatorias, cáncer tal como cáncer de mama, enfermedades cardiovasculares tales como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, hipertensión, dermatomiositis, enfermedad por priones (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 macrófaga, 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 amiloide cerebral, demencia por infartos múltiples, síndrome de Down, demencia asociada con enfermedad de Parkinson, demencia tipo Alzheimer y demencia asociada con beta-amiloide o para usar en el tratamiento, prevención, control o reducción del riesgo de enfermedades o afecciones seleccionadas de trastornos neurocognitivos debido a enfermedad de Alzheimer, debido a lesión cerebral traumática (TBI), debido a enfermedad de cuerpos de Lewy, debido a enfermedad de Parkinson o a NCD vascular (tal como NCD vascular presente con múltiples infartos).

Tal como se mencionó anteriormente, el término "tratamiento" no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas, pero puede hacer referencia también a un tratamiento sintomático en cualquiera de los trastornos mencionados anteriormente. En vista de la utilidad del compuesto de Fórmula (I), se proporciona un compuesto para su uso en un método para el tratamiento de sujetos tales como animales de sangre caliente, incluidos humanos, que padecen, o un compuesto para su uso en un método para prevenir en sujetos tales como animales de sangre caliente, incluidos humanos, que padecen cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente.

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

Por lo tanto, la invención también se refiere a un compuesto para su uso en un método para la prevención y/o tratamiento de cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención a un sujeto que lo necesite.

Un compuesto para su uso en un método de tratamiento también puede incluir administrar el principio activo en un régimen comprendido entre una y cuatro tomas al día. En estos métodos de tratamiento, los compuestos de acuerdo con la invención se formulan preferentemente antes de la administración. Tal como se describe a continuación en la presente, las formulaciones farmacéuticas adecuadas se preparan mediante procedimientos conocidos utilizando ingredientes conocidos y de los que se puede disponer fácilmente.

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

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

La presente invención también proporciona composiciones para prevenir enfermedades en las que la inhibición de beta-secretasa es beneficiosa, tal como enfermedad de Alzheimer (AD), deterioro cognitivo leve (MCI), deterioro de la memoria, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewis, demencia con parálisis nuclear progresiva, demencia con degeneración córtico-basal, demencia combinada con Alzheimer y de tipo vascular, trastorno de Alzheimer con enfermedad de Cuerpos de Lewy difusos, angiopatía amiloide, angiopatía amiloide cerebral, demencia por infarto múltiple, síndrome de Down, demencia asociada con enfermedad de Parkinson, demencia tipo

Alzheimer, demencia senil tipo Alzheimer, demencia vascular, demencia debida a enfermedad de VIH, demencia debida a demencia debida a enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia frontotemporal, demencia pugilística, demencia asociada con beta-amiloide, amiloidosis del cerebro y otros órganos (relacionada y no relacionada con la edad), hemorragia cerebral hereditaria tipo holandesa con amiloidosis, lesión cerebral traumática (TBI), epilepsia del lóbulo temporal (TLE), hipoxia, isquemia, alteraciones en el metabolismo cerebral, degeneración macular relacionada con la edad, diabetes tipo 2 y otros trastornos metabólicos, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), esclerosis múltiple (MS), trombosis arterial, enfermedades autoinmunes/inflamatorias, cáncer tal como cáncer de mama, enfermedades cardiovasculares tales como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, hipertensión, dermatomiositis, enfermedad por priones (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 accidente cerebrovascular, demencia asociada con enfermedad de Parkinson, demencia tipo Alzheimer y demencia asociada con beta-amiloide. De acuerdo con nomenclaturas alternativas, la presente invención proporciona composiciones para prevenir o tratar enfermedades en las que la inhibición de beta-secretasa es beneficiosa, tal como trastornos neurocognitivos debido a enfermedad de Alzheimer, debido a lesión cerebral traumática (TBI), debido a enfermedad de cuerpos de Lewy, debido a enfermedad de Parkinson o a NCD vascular (tal como NCD vascular presente con múltiples infartos). Dichas composiciones que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Aunque es posible administrar el principio activo solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica. Por consiguiente, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la presente invención, junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. El portador o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no nocivos para los receptores de los mismos.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden prepararse mediante cualquier método bien conocido en la técnica farmacéutica. Una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto particular, en forma de base o sal de adición, como el principio activo se combina mezclándose bien con un portador farmacéuticamente aceptable, pudiendo adquirir dicho portador una gran variedad de formas, dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas están deseablemente en forma de dosificación unitaria, preferiblemente, para administración sistémica tal como administración oral, percutánea o parenteral; o administración tópica tal como por inhalación, un spray nasal, gotas oculares o por medio de una crema, gel, champú o similar. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral puede emplearse 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 portadores sólidos tales como, por ejemplo, almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el portador normalmente comprenderá agua estéril, al menos en gran parte, a pesar de que también pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo para ayudar en la solubilidad. Se pueden preparar soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprenda solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos, agentes de suspensión y similares que sean adecuados. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectable adecuado, opcionalmente combinados con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, donde los aditivos no provocan ningún efecto perjudicial significativo en 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 varias formas, por ejemplo, como un parche transdérmico, como una unción puntual o como una pomada.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de unidad de dosificación para facilitar la administración y la uniformidad de la dosis. Forma de unidad de dosificación, tal como se utiliza en la presente, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, asociada con el portador farmacéutico requerido. Ejemplos de dichas formas de unidad de dosificación son comprimidos (incluidos comprimidos marcados o recubiertos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvo, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas, cucharadas y similares y múltiples segregados de los mismos.

La dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de fórmula (I) utilizado, la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección que se esté tratando, la edad, el peso, el sexo, el alcance del trastorno y el estado físico general del paciente particular, así como también de otra medicación que el

individuo pueda estar tomando, como bien sabrán los expertos en la técnica. Además, es obvio que dicha cantidad diaria eficaz se puede reducir o incrementar, dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescriba los compuestos de la presente invención.

5 Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá entre un 0.05 y un 99% en peso, preferentemente entre un 0.1 y un 70% en peso, más preferentemente entre un 0.1 y un 50% en peso del principio activo, y entre un 1 y un 99.95% en peso, preferentemente entre un 30 y un 99.9% en peso, más preferentemente entre un 50 y un 99.9% en peso de un portador farmacéuticamente aceptable, estando todos los porcentajes basados en el peso total de la composición.

10 Los presentes compuestos pueden utilizarse para administración sistémica, tal como administración oral, percutánea o parenteral; o administración tópica, tal como por inhalación, un spray nasal, gotas oculares o por medio de una crema, gel, champú o similar. Preferiblemente, los compuestos se administran oralmente. La dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de acuerdo con la fórmula (I) utilizado, la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección que se esté tratando, la edad, el peso, el sexo, el alcance del trastorno y el estado físico general del paciente particular, así como también de otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como bien sabrán los expertos en la técnica. Además, es obvio que dicha cantidad diaria eficaz se puede reducir o incrementar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescriba los compuestos de la presente invención.

15 La cantidad de un compuesto de Fórmula (I) que se puede combinar con un material portador para producir una única forma farmacéutica variará dependiendo de la enfermedad tratada, la especie de mamífero y el modo particular de administración. Sin embargo, como norma general, las dosis unitarias adecuadas para los compuestos de la presente invención pueden contener, por ejemplo, preferentemente entre 0.1 mg y aproximadamente 1000 mg del compuesto activo. Una dosis unitaria preferida consiste en 1 mg a aproximadamente 500 mg. Una dosis unitaria más preferida consiste en 1 mg a aproximadamente 300 mg. Una dosis unitaria aun más preferida consiste en 1 mg a aproximadamente 100 mg. Dichas dosis unitarias pueden administrarse 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 forma que la dosificación total para un adulto de 70 kg se encuentra en el rango de a 0.001 a aproximadamente 15 mg por peso del sujeto en kg por administración. Una dosis preferida es aquella comprendida entre 0.01 y aproximadamente 1.5 mg por kg de peso del sujeto por administración, y dicha terapia se puede prolongar durante varias semanas o meses y, en algunos casos, años. Sin embargo, se sobreentenderá que el nivel posológico específico para cualquier administración, y dicha terapia se puede prolongar durante varias semanas o meses y, en algunos casos, años. Sin embargo, se sobreentenderá que el nivel posológico específico para cualquier paciente particular dependerá de varios factores, incluidos la actividad del compuesto específico empleado; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la dieta del individuo que esté siendo tratado; el tiempo y la vía de administración; la tasa de excreción; otros fármacos que hayan sido administrados previamente; y la gravedad de la enfermedad particular que se esté tratando, como bien sabrán los expertos en la técnica.

20 Una dosificación típica puede ser 1 mg a aproximadamente 100 mg de comprimido o 1 mg a aproximadamente 300 mg que se toman una vez al día, o múltiples veces al día, o una cápsula o comprimido de liberación única que se toma una vez al día y que contiene un contenido proporcionalmente más alto de principio activo. El efecto de liberación lenta se puede obtener con materiales capsulares que se disuelven a valores de pH diferentes, con cápsulas que se liberan lentamente por acción de la presión osmótica, o mediante cualquier otro método conocido de liberación controlada.

Puede ser necesario emplear dosis que no estén comprendidas en estos rangos en algunos casos, como será evidente para los expertos en la técnica. Además, cabe señalar que el profesional sanitario o médico tratante sabrá cómo y cuándo comenzar, interrumpir, ajustar o terminar la terapia junto con la respuesta del paciente individual.

45 Para las composiciones y métodos que se proporcionaron anteriormente, un experto en la técnica comprenderá que los compuestos preferidos para usar en cada uno son aquellos compuestos que se indicaron como preferidos anteriormente. Otros compuestos más preferidos para las composiciones y métodos son aquellos que se proporcionan en los ejemplos a continuación.

PARTE EXPERIMENTAL

50 Se pretende que los siguientes ejemplos ilustren el alcance de la presente invención, pero sin limitarla.

Química

En los siguientes Ejemplos se ilustran diversos métodos para preparar los compuestos de esta invención. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se obtuvieron a partir de proveedores comerciales y se utilizaron sin purificación adicional.

55 En adelante, "Boc" significa *tert*-butiloxicarbonilo; "Cl" significa ionización química, "DAD" significa detector de arreglo de diodos; "DBU" significa 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno; "DCM" significa diclorometano; "DIPE" significa diisopropiléter; "DMF" significa *N,N*-dimetilformamida; "DMSO" significa dimetilsulfóxido; "Et₂O" significa

dietiléter; "EtOAc" significa acetato de etilo; cromatografía líquida "EtOH"; "HRMS" significa espectros/espectrometría de masa de alta resolución; "MeOH" significa metanol; "NH₄Ac" significa acetato de amonio; "eq" significa equivalente; "RP" significa fase inversa; "RS" significa racémico; "ta" significa temperatura ambiente; "P.f." significa punto de fusión; "min" significa minutos; "s" significa segundo(s); "TOF" significa tiempo de vuelo; "sat." significa saturado; "SFC" significa cromatografía de fluido supercrítico; "sol." significa solución, "TEA" significa trietilamina; "THF" significa tetrahidrofurano, "DMTMM" significa clorhidrato de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio, "AIBN" significa 2,2'-Azobis(2-metilpropionitrilo), 2-(azo(1-ciano-1-metiletil))-2-metilpropano nitrilo, "TFA" significa ácido trifluoroacético, "DMAP" significa 4-dimetilaminopiridina, "*R" y "*S" junto a un carbono asimétrico significa que la estereoquímica absoluta es indeterminada aunque el compuesto en sí mismo haya sido aislado como estereoisómero único y sea enantioméricamente puro.

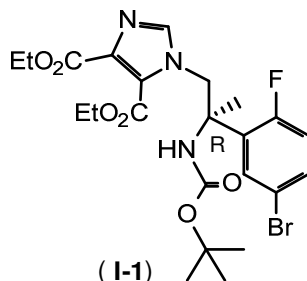
La cromatografía de capa fina (TLC) se llevó a cabo en placas de gel de sílice 60 F254 (Merck) utilizando disolventes aptos para el uso como reactivos. La cromatografía en columna abierta se realizó sobre gel de sílice, tamaño de partícula 60 Å, malla = 230-400 (Merck) usando técnicas estándar. La fase normal de cromatografía de columna instantánea automatizada se realizó utilizando Biotage® isolera™ 4 o Biotage® SP-1. La fase inversa de cromatografía de columna instantánea automatizada se realizó utilizando (a) un Sistema Semipreparativo GILSON®, operado por el software Trilution®, equipado con una columna Phenomenex Gemini® C18 100A (100 mm de largo x 30 mm I.D.; partículas de 5 µm) a 25°C, con una tasa de flujo de 40 mL/min o (b) un Sistema Semipreparativo GILSON®, operado por el software Unipoint, equipado con una columna Phenomenex Gemini® C18 100A (100 mm de largo x 21.2 mm I.D.; partículas de 5 µm) a 25°C, con una tasa de flujo de 20 mL/min.

Para intermediarios clave, así como algunos compuestos finales, la configuración absoluta de los centros quirales (indicada como *R* y/o *S*) se estableció por medio de la comparación con muestras de configuración conocida, o el uso de técnicas analíticas adecuadas para la determinación de configuración absoluta, tal como VCD (dicroísmo circular vibracional) o cristalografía de rayos X.

Síntesis de compuestos intermediarios

25 Intermediario 1 (I-1)

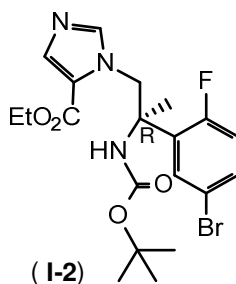
Éster 5-metílico de éster 4-etílico de ácido (*R*)-1-[2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-propil]-1H-imidazol-4,5-dicarboxílico (I-1)



Se agregó DBU (11.3 mL, 76 mmol) a una sol. agitada de éster 1,1-dimetiletílico de 2,2-dióxido de ácido (4*R*)-4-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-metil-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxílico [CAS 1398113-03-5] (18.7 g, 45.6 mmol) y dietil 1*H*-imidazol-4,5-dicarboxilato (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 una sol. de HCl 1N. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; EtOAc/hexano 0/100 a 40/60). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar el intermediario I-1 (21.7 g, 88%).

Intermediario 2 (I-2)

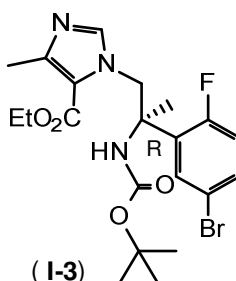
Éster metílico de ácido (*R*)-3-[2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-propil]-3H-imidazol-4-carboxílico (I-2)



El compuesto intermediario **I-2** se sintetizó siguiendo un abordaje similar al descrito para el intermediario **I-1**. Comenzando a partir de etil 1H-imidazol-4-carboxilato (393 mg, 2.8 mmol), el compuesto intermediario **I-2** se obtuvo como un aceite incoloro (145 mg, 74% de pureza, 12%).

5 Intermediario 3 (I-3)

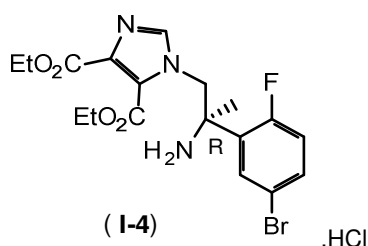
Éster etílico de ácido (*R*)-3-[2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-propil]-5-metil-3H-imidazol-4-carboxílico (**I-3**)



10 El compuesto intermediario **I-3** se sintetizó siguiendo un abordaje similar al descrito para el intermediario **I-1**. Comenzando a partir de etil 4-metil-5-imidazolcarboxilato (432 mg, 2.8 mmol), se obtuvo el compuesto intermediario **I-3** (263 mg, 22%).

Intermediario 4 (I-4)

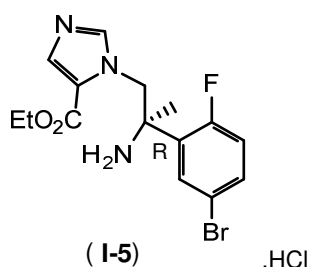
Éster 5-metílico de éster 4-etílico de ácido (*R*)-1-[2-amino-2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-propil]-1H-imidazol-4,5-dicarboxílico (**I-4**)



15 Se agregó sol. de HCl 4M en 1,4-dioxano (40.2 mL, 160.8 mmol) a una sol. del compuesto intermediario **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 al vacío. Se agregó tolueno y la mezcla se evaporó al vacío para proporcionar el intermediario **I-4** (19.2 g, rendimiento cuant.) que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

20 Intermediario 5 (I-5)

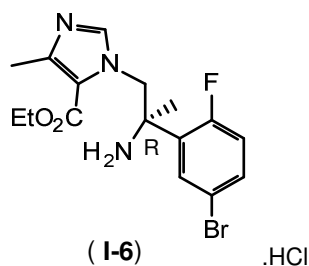
Éster metílico de ácido (*R*)-3-[2-amino-2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-propil]-3H-imidazol-4-carboxílico (**I-5**)



El compuesto intermediario **I-5** se sintetizó siguiendo un abordaje similar al descrito para el intermediario **I-4**. Comenzando a partir del compuesto intermediario **I-2** (145 mg, 0.31 mmol), se obtuvo el intermediario **I-5** (114 mg, rendimiento cuant.).

5 Intermediario 6 (I-6)

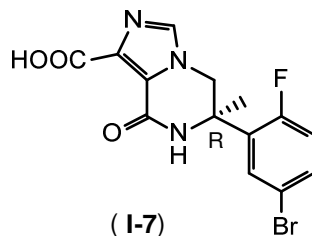
Éster etílico de ácido (*R*)-3-[2-amino-2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-propil]-5-metil-3H-imidazol-4-carboxílico (**I-6**)



El compuesto intermediario **I-6** se sintetizó siguiendo un abordaje similar al descrito para el intermediario **I-4**. Comenzando a partir del compuesto intermediario **I-3** (263 mg, 0.54 mmol), se obtuvo el intermediario **I-6** (208 mg, rendimiento cuant.).

10 Intermediario 7 (I-7)

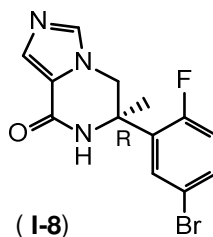
Ácido (*R*)-6-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-6-metil-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazina-1-carboxílico (**I-7**)



Se agregó metóxido de sodio (30% p en MeOH, 0.16 mL, 0.9 mmol) a una sol. agitada del compuesto intermediario **I-4** (254 mg, 0.5 mmol) en MeOH (5 mL) a TA. La mezcla se agitó a 55°C durante 18 h. Luego, se agregó sol. de NaOH 1M (0.53 mL, 0.53 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 2 h. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se trató con una sol. HCl 1M hasta alcanzar pH 4. El sólido se filtró para proporcionar el intermediario **I-7** (195 mg, rendimiento cuant.) que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

20 Intermediario 8 (I-8)

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



Método 1:

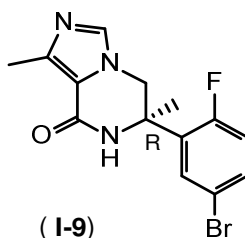
Se agregó metóxido de sodio (30% p en MeOH, 0.16 mL, 0.9 mmol) a una sol. agitada del compuesto intermediario **I-5** (254 mg, 0.5 mmol) en MeOH (5 mL) a TA. La mezcla se agitó a 55°C durante 18 h. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se trató con una sol. de NH₄Cl sat. ac. y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; DCM-MeOH (20:1, v/v) en DCM 0/100 a 70/30). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar el intermediario **I-8** (125 mg, 65%) como un aceite.

Método 2:

El compuesto intermediario **I-7** (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 al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; DCM-MeOH (10:1, v/v) en DCM 0/100 a 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar el intermediario **I-8** (1.22 g, 99%).

Intermediario 9 (I-9)

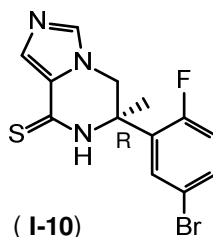
(*R*)-6-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-1,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona (**I-9**)



Se agregó hidróxido de litio (45 mg, 1.1 mmol) en porciones a una sol. agitada del compuesto intermediario **I-6** (208 mg, 0.54 mmol) en THF (4 mL) y H₂O (1 mL) a TA. La mezcla se agitó a 80°C durante 16 h. Los disolventes se evaporaron al vacío. Luego, el producto bruto se disolvió en DMF (5 mL). Se agregaron HBTU (206 mg, 0.54 mmol) y DIPEA (0.27 mL, 1.63 mmol) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 3 h y el disolvente se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; EtOAc/hexano 0/100 a 100/0). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar el intermediario **I-9** como un sólido blanco (93 mg, 51%).

Intermediario 10 (I-10)

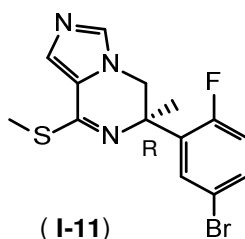
(*R*)-6-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-6-metil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,5-a]pirazina-8-tiona (**I-10**)



Se agregó pentasulfuro de fósforo (21.8 g, 49.1 mmol) a una sol. del compuesto intermediario **I-8** (8.84 g, 24.5 mmol) en piridina (61 mL) y la mezcla se agitó a 100°C durante 16 h. El disolvente se evaporó al vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; EtOAc/hexano 0/100 a 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar el intermediario **I-10** (7.88 g, 94%).

Intermediario 11 (I-11)

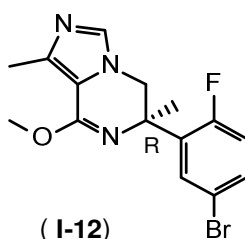
(*R*)-6-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-6-metil-8-metilsulfanil-5,6-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazina (**I-11**)



5 Se agregó yoduro de metilo (0.074 mL, 1.2 mmol) a una mezcla del compuesto intermediario **I-10** (203 mg, 0.6 mmol) y carbonato de potasio (0.17 g, 1.2 mmol) en acetona (3 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 al vacío para proporcionar el intermediario **I-11** (212 mg, rendimiento cuant.) que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Intermediario 12 (I-12)

(R)-6-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-8-metoxi-1,6-dimetil-5,6-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazina (I-12)

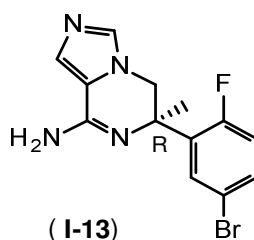


10 Se agregó tetrafluoroborato de trietiloxonio (257 mg, 1.74 mmol) en porciones a una sol. del compuesto intermediario **I-9** (147 mg, 0.43 mmol) en DCM bajo una atmósfera de nitrógeno a 0°C. La mezcla se agitó a TA durante 24 h. Luego se agregó una sol. de amoníaco 7M en MeOH (0.12 mL, 0.87 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 22 h. Se agregaron DCM y una sol. de NaHCO₃ sat. ac. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; DCM-MeOH (20:1, v/v) en DCM 0/100 a 80/20). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar el intermediario **I-12** (43 mg, 28%) como un aceite.

15

Intermediario 13 (I-13)

(R)-6-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-6-metil-5,6-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina (I-13)

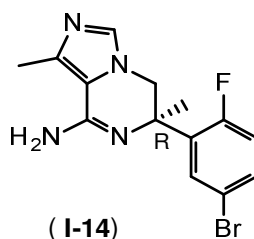


20 Se agregó cloruro de amonio (75 mg, 1.4 mmol) en porciones a una sol. del compuesto intermediario **I-11** (83 mg, 0.24 mmol) en una sol. 7M de amoníaco en MeOH (1 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 80°C durante 48 h. Se agregaron una sol. de amoníaco 7M en MeOH (1 mL) y cloruro de amonio (75 mg, 1.4 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 72 h. Se agregaron DCM y una sol. de NaHCO₃ sat. ac. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar el intermediario **I-13** (76 mg, rendimiento cuant.) que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

25

Intermediario 14 (I-14)

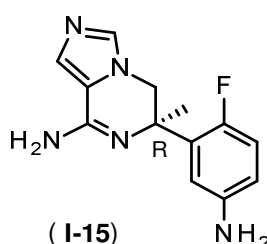
(R)-6-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-1,6-dimetil-5,6-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina (I-14)



El compuesto intermediario **I-14** se sintetizó siguiendo un abordaje similar al descrito para el intermediario **I-13**. Comenzando a partir del compuesto intermediario **I-12** (43 mg, 0.12 mmol), se obtuvo el intermediario **I-14** (41 mg, rendimiento cuant.).

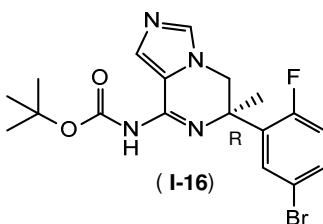
5 Intermediario 15 (I-15)

(*R*)-6-(5-amino-2-fluoro-fenil)-6-metil-5,6-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina (**I-15**)



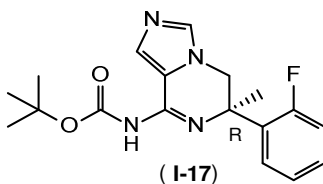
Se agregaron azida de sodio (65 mg, 1 mmol), yoduro de cobre(I) (199 mg, 1.04 mmol) y Na₂CO₃ (177 mg, 1.67 mmol) a una sol. del compuesto intermediario **I-13** (270 mg, 0.84 mmol) en DMSO seco (8 mL). Después de que la mezcla se desgasificó bien, se agregó *N,N'*-dimetiletilendiamina (0.16 mL, 1.46 mmol). La mezcla se agitó a 110°C durante 4 h, luego se lavó con una sol. de NH₃ acuoso diluido, se separó y se secó sobre MgSO₄. Los disolventes se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (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 al vacío para proporcionar el intermediario **I-15** (216 mg, rendimiento cuant.).

15 Intermediario 16 (I-16)



Se agregó di-*tert*-butil dicarbonato (0.35 mL, 1.65 mmol) a una solución del intermediario **I-13** (0.355 g, 1.10 mmol) en DCM (5 mL) y la mezcla se agitó a TA durante 12 horas. Se agregó sol. de NaHCO₃ sat. ac. y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice; EtOAc/heptanos 0/100 a 100/0). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar el intermediario **I-16** (0.265 g, 60%).

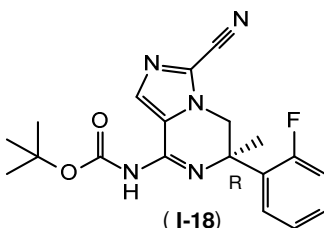
Intermediario 17 (I-17)



Se agregó Pd-C (10% p, 120 mg) a una sol. del intermediario **I-16** (1.2 g, 2.84 mmol) y trietilamina (0.4 mL, 2.84 mmol) en MeOH (15 mL) bajo N₂. La mezcla se agitó bajo atmósfera de H₂ (1 atm) a TA durante 4 h y luego se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y los disolventes se concentraron al vacío. La mezcla se diluyó

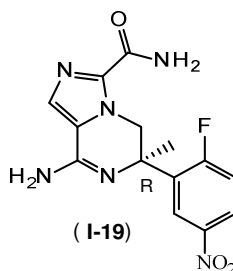
con sol. de NaHCO₃ sat. ac. y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice; EtOAc/heptanos 0/100 a 100/0). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar el intermediario **I-17** (0.84 g, 86%).

5 **Intermediario 18 (I-18)**



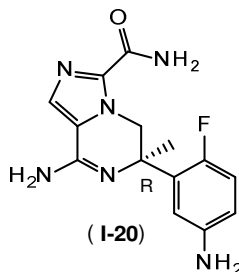
10 Se agregó n-butilitio (2.5 M en hexano, 5.2 mL, 13.07 mmol) por goteo a una sol. agitada del intermediario **I-17** (0.9 g, 2.6 mmol) en THF seco (5 mL) a -78°C. La mezcla se agitó durante 20 min a la misma temperatura. Luego se agregó por goteo cianuro de *p*-toluenosulfonilo (3.55 g, 19.60 mmol) en THF seco (5 mL) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y luego se dejó entibiar hasta TA. La mezcla de reacción se aplacó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con sol. de NaHCO₃ sat. ac., se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El material bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; EtOAc/heptanos 0/100 a 20/80). Las fracciones deseadas se recogieron y concentraron al vacío para proporcionar el intermediario **I-18** (370 mg, 38%).

15 **Intermediario 19 (I-19)**



20 Se agregó ácido nítrico (fumante 90%, 0.08 mL, 1.80 mmol) a una sol. del intermediario **I-18** (370 mg, 1.00 mmol) en H₂SO₄ (2.6 mL) a 0°C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h. La mezcla se vertió en hielo y Na₂CO₃ se agregó en porciones hasta alcanzar un pH básico. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se concentraron al vacío para proporcionar el intermediario **I-19** (370 mg, rendimiento cuant.), que se utilizó como tal en el siguiente paso de la reacción.

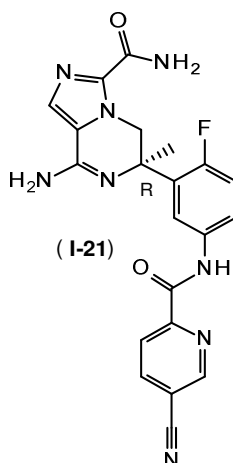
Intermediario 20 (I-20)



25 Se agregó Pd-C (10% p, 100 mg) a una sol. del intermediario **I-19** (370 mg, 1.06 mmol) en MeOH (17 mL) bajo N₂. La mezcla se agitó bajo atmósfera de H₂ (1 atm) a TA durante 6 h y luego se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y los disolventes se concentraron al vacío. La mezcla se trató con una sol. de NaHCO₃ sat. ac. y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (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 al vacío para proporcionar el intermediario **I-20** (319 mg, 99%).

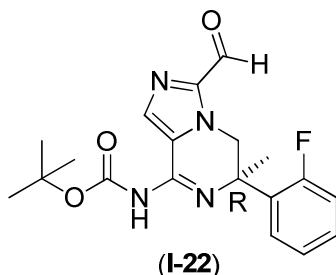
30

Intermediario 21 (I-21)



5 Se agregó ácido 5-cianopiridina-2-carboxílico (mg, 0.31 mmol) a una sol. agitada de DMTMM (109 mg, 0.39 mmol) en MeOH (15 mL). Después de 5 min, el compuesto intermediario **I-20** (85 mg, 0.28 mmol) en MeOH (5 mL) se agregó a 0°C. La mezcla se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se trató con sol. de Na₂CO₃ sat. ac. y se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (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 al vacío para proporcionar final intermediario **I-21** (40 mg, 33%).

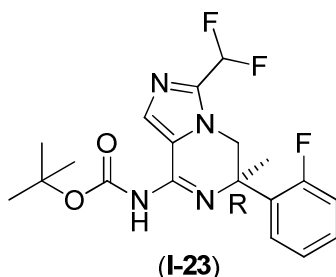
Intermediario 22 (I-22)



10 Se agregó n-butillitio (2.5 M en hexano, 3.1 mL, 7.70 mmol) por goteo a una sol. agitada del intermediario **I-17** (0.53 g, 1.54 mmol) en THF seco (40 mL) at -78°C. La mezcla se agitó durante 20 min a la misma temperatura. Luego se agregó por goteo dimetilformamida (0.9 mL, 11.54 mmol) en THF seco (5 mL) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y luego se dejó entibiar hasta TA 15 min. La mezcla de reacción se aplacó con sol. de NH₄Cl sat. ac. y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con sol. de NaHCO₃ sat. ac., se secaron sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el intermediario **I-22** (0.57 g, 100%), que se utilizó como tal en el siguiente paso de la reacción.

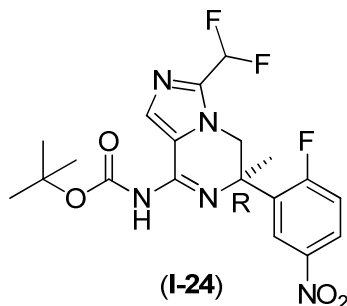
15

Intermediario 23 (I-23)

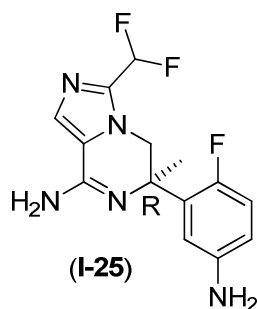


20 Se agregó trifluoruro de (dietilamino)azufre (0.6 mL, 4.52 mmol) por goteo a una sol. del intermediario **I-22** (0.573 g, 1.54 mmol) en DCM seco (25 mL) a -10°C bajo N₂ atm. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h en un recipiente cerrado y luego durante 12 h a TA. Sol. de NaHCO₃ sat. ac. se agregó y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice; EtOAc/heptanos 0/100 a 40/60). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar el intermediario **I-23** (0.474 g, 78%) como un sólido amarillo pegajoso.

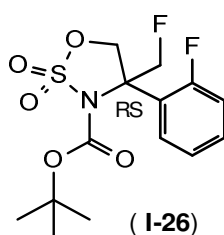
25

Intermediario 24 (I-24)

Se agregó H₂SO₄ (1.2 mL, 22.84 mmol) a una sol. del intermediario **I-23** (474 mg, 1.20 mmol) en TFA (1.7 mL) a 0°C. Se agregó lentamente ácido nítrico (fumante 90%, 0.1 mL, 2.16 mmol) y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h. La mezcla se vertió en hielo y Na₂CO₃ se agregó en porciones hasta alcanzar un pH básico. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice; DCM/MeOH (10:1(v/v) en DCM 0/100 a 30/70). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar el intermediario **I-24** (395 mg, 96%) como un sólido amarillo pegajoso.

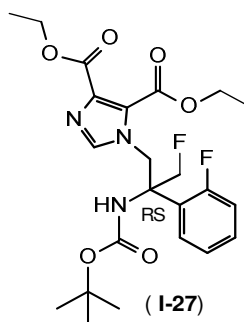
10 **Intermediario 25 (I-25)**

El intermediario **I-25** se preparó siguiendo un procedimiento sintético similar al descrito para la síntesis del intermediario **I-20**. Comenzando a partir del intermediario **I-24** (395 mg, 1.16 mmol) se obtuvo intermediario **I-25**.

Intermediario 26 (I-26)

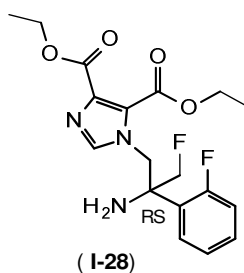
15 El intermediario **I-26** se preparó siguiendo una secuencia sintética similar a la descrita para la síntesis de éster 1,1-dimetiletilico de ácido (4*R*)-4-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-metil-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxílico [CAS 1398113-03-5, WO2012/120023] comenzando a partir de 2-fluoro-1-(2-fluorofenil)etanona [CAS 1402412-84-3].

Intermediario 27 (I-27)



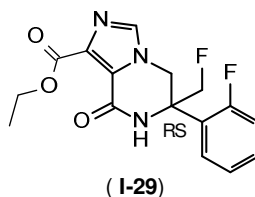
- 5 Se agregó carbonato de cesio (18.65 g, 57.25 mmol) a una sol. agitada del intermediario **I-26** (10 g, 28.62 mmol) y dietil 4,5-imidazol-1H-4,5-dicarboxilato (g, 31.49 mmol) en acetonitrilo (186 mL) a TA. La mezcla se agitó a 60°C durante 24 h. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con una sol. de HCl 1N. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; MeOH en DCM 0/100 a 2/98). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar el intermediario **I-27** (10 g, 73%).

Intermediario 28 (I-28)



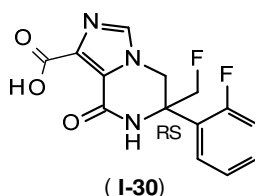
- 10 El compuesto intermediario **I-28** se sintetizó siguiendo un abordaje similar al descrito para el intermediario **I-4**. Comenzando a partir del compuesto intermediario **I-27** (10 g, 20.77 mmol), se obtuvo el intermediario **I-28**.

Intermediario 29 (I-29)



- 15 Se agregó acetato de potasio (6.18 g, 63 mmol) a una sol. agitada del intermediario **I-28** (8.01 g, 21 mmol) en MeOH (87 mL) a TA. La mezcla se agitó a 90°C durante 1 h en un tubo sellado. La mezcla se enfrió y se evaporó al vacío. Lo bruto se suspendió en DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó al vacío para proporcionar el intermediario **I-29** (6 g, 85%), que se utilizó como tal en el siguiente paso de la reacción.

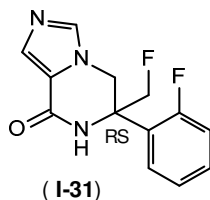
Intermediario 30 (I-30)



- 20 Se agregó hidróxido de litio (1.29 g, 53.68 mmol) en agua (29.8 mL) a una sol. agitada del intermediario **I-29** (6 g, 17.89 mmol) en THF (59 mL) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 2 h. una sol. de HCl 1N. se agregó hasta alcanzar pH 2. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄),

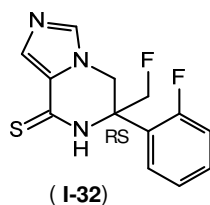
se filtró y el disolvente se evaporó al vacío para proporcionar el intermediario **I-30** (5 g, 91%), que se utilizó como tal en el siguiente paso de la reacción.

Intermediario 31 (I-31)



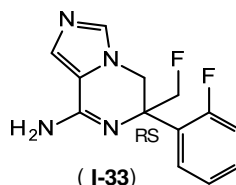
- 5 Se disolvió el intermediario **I-30** (4.5 g, 14.65 mmol) en una mezcla eutéctica de 26.5% difenilo y 73.5% óxido de difenilo (Dowtherm[®] A, 36 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 170°C durante 3 h. Se agregó heptano y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, proporcionando el intermediario **I-31** (2.4 g, 62%).

Intermediario 32 (I-32)



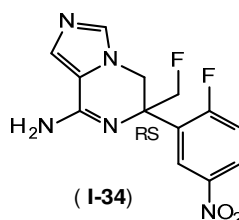
- 10 El compuesto intermediario **I-32** se sintetizó siguiendo un abordaje similar al descrito para el intermediario **I-10**. Comenzando a partir del compuesto intermediario **I-31** (2.4 g, 9.12 mmol), se obtuvo intermediario **I-32** (2.3 g, 90%).

Intermediario 33 (I-33)



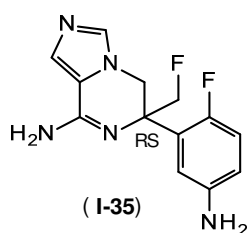
- 15 El intermediario **I-32** (2.3 g, 8.23 mmol) y acetato de zinc (1.99 g, 9.06 mmol) se disolvieron en una sol. de amoníaco 7M en MeOH (194 mL). La mezcla de reacción se agitó a 95°C durante 20 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; amoníaco 7M en MeOH en DCM 0/100 a 3/97). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar el intermediario **I-33** (0.58 mg, 27%)
- 20

Intermediario 34 (I-34)



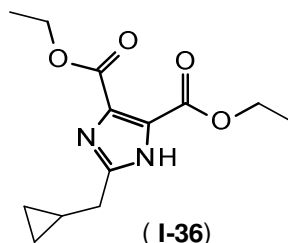
- 25 El intermediario **I-34** se preparó siguiendo un procedimiento sintético similar al descrito para la síntesis del intermediario **I-24**. Comenzando a partir del intermediario **I-33** (0.58 g, 2.21 mmol) se obtuvo el intermediario **I-34** (0.38 g, 56%).

Intermediario 35 (I-35)



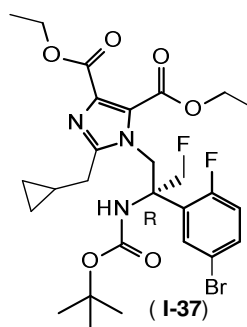
El intermediario **I-34** (0.38 g, 1.24 mmol) se disolvió en MeOH (42 mL) y agua (11 mL). Se agregaron hierro (0.57 g, 10.21 mmol) y cloruro de amonio (0.54 g, 10.09 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 1 h. Luego se agregaron más hierro (0.55 g, 9.92 mmol) y cloruro de amonio (2.11 g, 39.44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante otras 2 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y se lavó con MeOH y DCM. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se disolvió en DCM y MeOH. El sólido se eliminó mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; amoníaco 7M en MeOH en DCM 0/100 a 5/95). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar el intermediario **I-35** (270 mg, 79%).

Intermediario 36 (I-36)

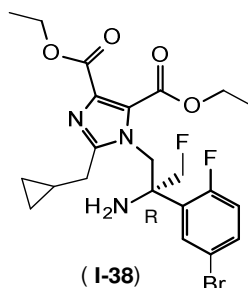


Se agregaron 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (3.18 g, 11.11 mmol) y AIBN (17 mg, 0.1 mmol) a una sol. del (+)-diethyl L-tartrato (1.07 g, 5.17 mmol) en EtOAc (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a 55°C durante 3 h. Se agregó ácido acético (10 mL) a 5-10°C y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min. Se agregaron lentamente acetaldehído de ciclopropilo (4 g, 23.78 mmol) y acetato de amonio (9.16 g, 118.64 mmol) a 5-10°C. La mezcla de reacción se agitó a 55°C durante 3 h y a TA durante toda la noche. La mezcla de reacción se agregó a una mezcla bifásica de EtOAc y sol. de NaHCO₃ sat. ac. Se agregó Na₂CO₃ sólido hasta alcanzar pH 8. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; MeOH en DCM 0/100 a 2/98). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar el intermediario **I-36** (0.88 g, 60%).

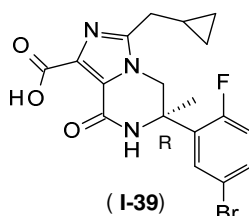
Intermediario 37 (I-37)



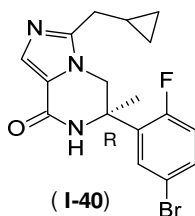
El intermediario **I-37** se preparó siguiendo un procedimiento sintético similar al descrito para la síntesis del intermediario **I-1**. Comenzando a partir del intermediario **I-36** (1.88 g, 4.57 mmol) se obtuvo el intermediario **I-37** (1.02 g, 37%).

Intermediario 38 (I-38)

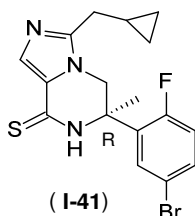
5 El compuesto intermediario **I-38** se sintetizó siguiendo un abordaje similar al descrito para el intermediario **I-4**. Comenzando a partir del compuesto intermediario **I-37** (1.65 g, 2.76 mmol), se obtuvo el intermediario **I-38** (rendimiento cuant.).

Intermediario 39 (I-39)

10 El compuesto intermediario **I-39** se sintetizó siguiendo un abordaje similar al descrito para el intermediario **I-7**. Comenzando a partir del compuesto intermediario **I-38** (1.47 g, 2.76 mmol), se obtuvo el intermediario **I-39** (0.86 g, 74%).

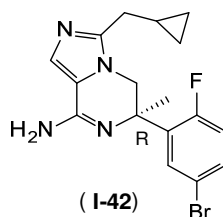
Intermediario 40 (I-40)

15 El compuesto intermediario **I-40** se sintetizó siguiendo un abordaje similar al descrito para el intermediario **I-8** (método 2). Comenzando a partir del compuesto intermediario **I-39** (0.86 g, 2.05 mmol), se obtuvo el intermediario **I-40** (0.44 g, 57%).

Intermediario 41 (I-41)

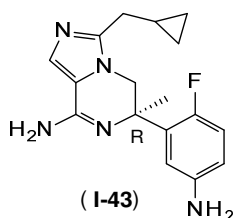
20 El compuesto intermediario **I-41** se sintetizó siguiendo un abordaje similar al descrito para el intermediario **I-10**. Comenzando a partir del compuesto intermediario **I-40** (0.44 g, 1.17 mmol), se obtuvo el intermediario **I-41** (0.31 g, 66%).

Intermediario 42 (I-42)



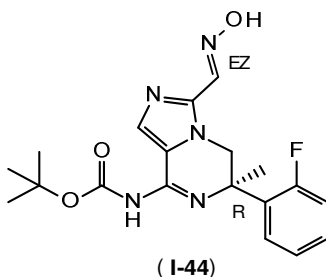
5 El intermediario **I-41** (305 mg, 0.77 mmol) se disolvió en 32% hidróxido de amonio ac. (3 mL) y sol. de amoníaco 7M. en MeOH (5 mL) en un tubo sellado. La mezcla de reacción se agitó a 105°C durante 48 h. Se agregaron 32% hidróxido de amonio ac. (1.5 mL) y sol. de amoníaco 7M. en MeOH (2.5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 105°C durante 48 h. Después de una adición final de 32% hidróxido de amonio ac. (1.5 mL) y una sol. de amoníaco 7M en MeOH (2.5 mL), la mezcla de reacción se agitó a 105°C durante otras 24 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; MeOH en DCM 0/100 a 10/90). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar el intermediario **I-42** (198 mg, 68%).

10 **Intermediario 43 (I-43)**



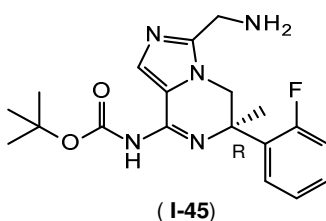
El compuesto intermediario **I-43** se sintetizó siguiendo un abordaje similar al descrito para el intermediario **I-15**. Comenzando a partir del compuesto intermediario **I-42** (198 mg, 0.53 mmol), se obtuvo el intermediario **I-43** (160 mg, 97%).

15 **Intermediario 44 (I-44)**



20 El intermediario **I-22** (541 mg, 1.45 mmol) se disolvió en EtOH (10 mL). Se agregaron hidroxilamina clorhidrato (104 mg, 1.49 mmol) y carbonato de sodio (75 mg, 0.71 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 3 h. Después de enfriar, se agregaron la mezcla de reacción dividida en agua y EtOAc y la capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; DCM-MeOH (10:1, v/v) en DCM 0/100 a 100/0). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar el intermediario **I-44** (450 mg, 80%).

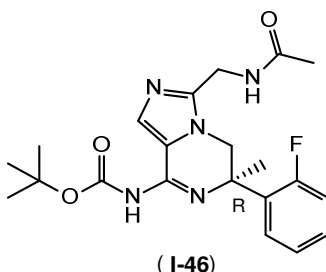
Intermediario 45 (I-45)



25 Se agregó borohidruro de sodio (88 mg, 2.32 mmol) en porciones a una solución del intermediario **I-44** (450 mg, 1.16 mmol) e hidrato de cloruro de níquel(II) (172 mg, 1.162 mmol) en EtOH (10 mL) y MeOH (10 mL) a 0°C durante un

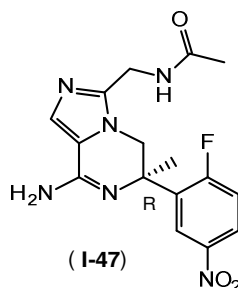
período de 1 hora. La mezcla de reacción luego se dejó entibiar hasta TA y se continuó agitando a TA durante 24 h. Se agregaron sol. de NH₃ ac. (2.3 mL) y agua (7 mL) a la mezcla de reacción que luego se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó al vacío para proporcionar el intermediario **I-45** como un producto bruto (366 mg, 84%), que se utilizó como tal en el siguiente paso de la reacción.

5 Intermediario 46 (I-46)



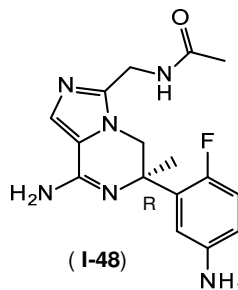
10 Se agregaron anhídrido acético (0.1 mL, 1.08 mmol), trietilamina (0.4 mL, 2.94 mmol) y DMAP (12 mg, 0.10 mmol) a una solución del intermediario **I-45** (366 mg, 0.98 mmol) en DCM (15 mL) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche. La mezcla de reacción se lavó con sol. de NaHCO₃ sat. ac. y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y el disolvente se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; DCM-MeOH (10:1, v/v) en DCM 0/100 a 20/80). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar el intermediario **I-46** (105 mg, 25%).

Intermediario 47 (I-47)



15 El intermediario **I-47** se preparó siguiendo un procedimiento sintético similar al descrito para la síntesis del intermediario **I-24**. Comenzando a partir del intermediario **I-46** (0.22 g, 0.53 mmol) se obtuvo el intermediario **I-47** (138 mg, 72%).

Intermediario 48 (I-48)

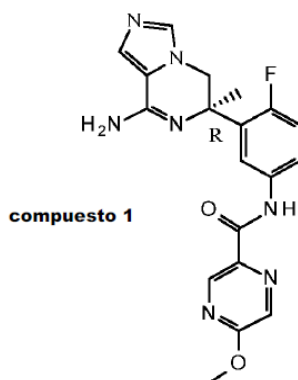


20 El intermediario **I-48** se preparó siguiendo un procedimiento sintético similar al descrito para la síntesis del intermediario **I-20**. Comenzando a partir del intermediario **I-47** (138 mg, 0.383 mmol) se obtuvo el intermediario **I-48** (126 mg, 100%).

Compuestos finales

25 Ejemplo E1

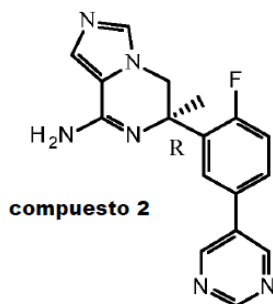
N-{3-[(6*R*)-8-Amino-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-6-il]-4-fluorofenil}-5-metoxipirazina-2-carboxamida (**compuesto 1**)



- 5 Se agregó ácido 5-metoxipirazina-2-carboxílico (141 mg, 0.92 mmol) a una sol. agitada de DMTMM (60% de pureza, 461 mg, 1 mmol) en MeOH (14 mL). Después de 5 min, el compuesto intermediario **I-15** (216 mg, 0.83 mmol) en MeOH (2 mL) se agregó a 0°C. La mezcla se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se trató con una sol. de Na₂CO₃ sat. y se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (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 al vacío. El sólido se trituroó con Et₂O y se filtró para proporcionar el compuesto final **1** como un sólido (181 mg, 54%).

Ejemplo E2

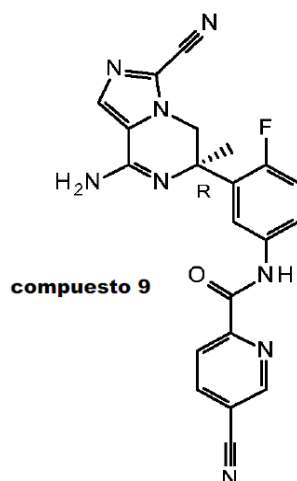
- 10 (6*R*)-6-(2-Fluoro-5-pirimidin-5-ilfenil)-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-8-amina (**compuesto 2**)



- 15 Una sol. del compuesto intermediario **I-13** (269 mg, 0.83 mmol), ácido pirimidina-5-borónico (113 mg, 0.9 mmol) y sol. 1M de Na₂CO₃ ac. (1.67 mL, 1.67 mmol) en 1,4-dioxano (8 mL) se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. Luego, se agregó complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)dicloruro diclorometano (34 mg, 0.04 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h a 100°C. Se agregaron agua y DCM. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (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 al vacío. El producto se trituroó con DIPE para proporcionar el compuesto final **2** como un sólido marrón claro (41 mg, 15%).

20 Ejemplo E3

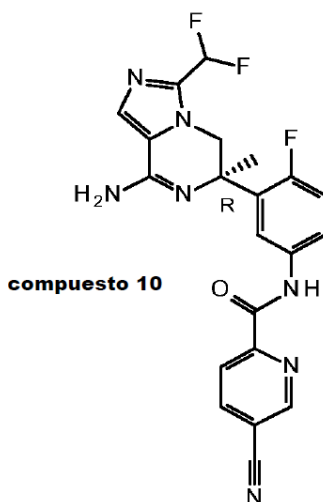
N-{3-[(6*R*)-8-Amino-3-ciano-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-6-il]-4-fluorofenil}-5-cianopiridina-2-carboxamida (**compuesto 9**)



Se agregaron anhídrido trifluoroacético (14 μ L, 0.1 mmol) y trietilamina (14 μ L, 0.1 mmol) a una sol. del intermediario **I-21** (21 mg, 0.049 mmol) en DCM (4 mL) a 5°C bajo atm de N₂ en un recipiente cerrado. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 48 horas, luego se enfrió hasta alcanzar 5°C y se agregaron anhídrido trifluoroacético adicional (40 μ L, 0.288 mmol) y trietilamina (40 μ L, 0.286 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche. La mezcla se trató con sol. de Na₂CO₃ sat. ac. y se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto bruto se disolvió en acetonitrilo (5 mL) y se trató con 25% sol. de NH₃ ac. (0.5 mL). La mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; EtOAc/DCM 0/100 a 100/0). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto final **9** como un sólido (10 mg, 47%).

Ejemplo E4

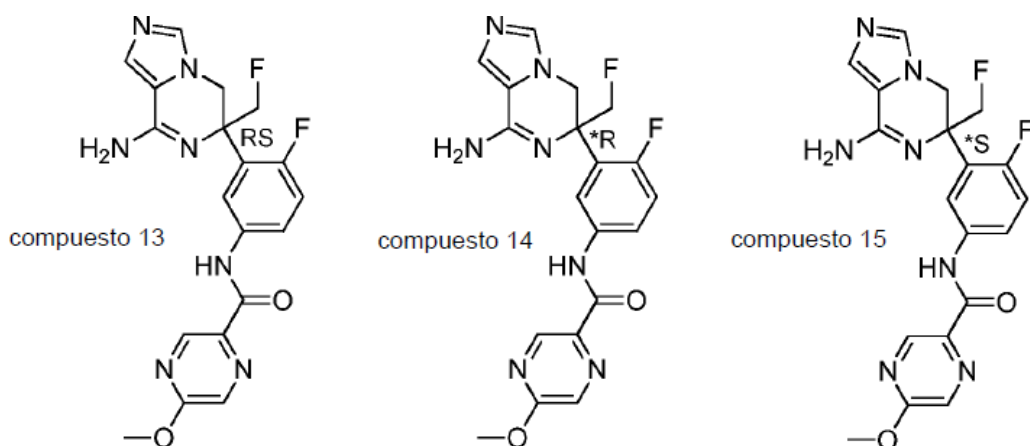
N-{3-[(6*R*)-8-amino-3-(difluorometil)-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-6-il]-4-fluorofenil}-5-cianopiridina-2-carboxamida (**compuesto 10**)



Se agregó ácido 5-cianopiridina-2-carboxílico (mg, 0.734 mmol) a una sol. agitada de DMTMM (284 mg, 1.03 mmol) en MeOH seco (20 mL). Después de 60 min, el compuesto intermediario **I-25** (227 mg, 0.73 mmol) en MeOH (10 mL) se agregó a 0°C. La mezcla se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se trató con sol. de Na₂CO₃ sat. ac. y se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; EtOAc/heptanos 0/100 a 95/5). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío. El sólido se trituroó en DIPE y se filtró para proporcionar el compuesto final **10** como un sólido (89 mg, 28%).

Ejemplo E5

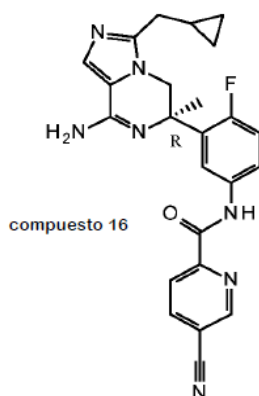
(*rac*)-*N*-{3-[8-Amino-6-(fluorometil)-5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-6-il]-4-fluorofenil}-5-metoxipirazina-2-carboxamida (**compuesto 13**), *N*-{3-[8-amino-6-(fluorometil)-5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-6-il]-4-fluorofenil}-5-metoxipirazina-2-carboxamida (*R* o *S*) (**compuesto 14**) y (*S* o *R*) (**compuesto 15**)



Se agregó sol. de HCl 6M en 2-propanol (0.2 mL, 1.08 mmol) al compuesto intermediario **I-35** (200 mg, 0.72 mmol) en MeOH (5 mL) a TA. Luego se agregaron ácido 5-metoxipirazina-2-carboxílico (mg, 0.79 mmol) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato (180 mg, 0.94 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 10 min, luego durante otros 15 min. Se agregó DCM y la mezcla se lavó con sol. de Na₂CO₃ sat. ac. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se retiró por filtración y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (sílice; amoníaco 7M en MeOH en DCM 0/100 a 7/93). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto **13** (140 mg, 47%). Este producto luego se purificó mediante SFC preparativa en Chiralpak Diacel AD (30 x 250 mm), fase móvil (CO₂, MeOH con 0.2% iPrNH₂), proporcionando el compuesto **14** (58 mg, 19%) y el compuesto **15** (60 mg, 20%).

Ejemplo E6

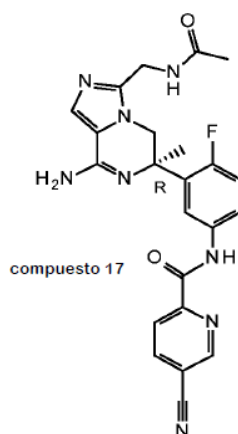
N-{3-[(6*R*)-8-Amino-3-(ciclopropilmetil)-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-6-il]-4-fluorofenil}-5-cianopiridina-2-carboxamida (**compuesto 16**)



Se agregó ácido 5-cianopiridina-2-carboxílico (mg, 0.562 mmol) a una sol. agitada de DMTMM (180 mg, 0.613 mmol) en MeOH (4 mL). Después de 5 min, se agregó el compuesto intermediario **I-43** (160 mg, 0.511 mmol) en MeOH (1 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a TA durante 24 h. La mezcla se trató con sol. de Na₂CO₃ sat. ac. y se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante fase inversa (a partir de 95% H₂O (0.1% HCOOH)-5% MeCN-MeOH a 63% H₂O (0.1% HCOOH)-37% MeCN-MeOH). Las fracciones deseadas se recogieron y los disolventes se evaporaron al vacío. El sólido se trituroó con Et₂O y se filtró para proporcionar el compuesto final **16** como un sólido blanco (19 mg, 9%).

Ejemplo E7

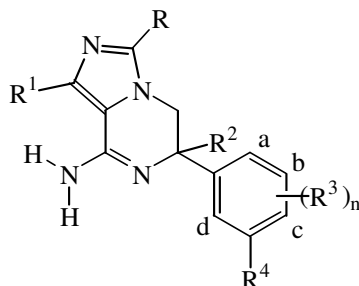
N-{3-[(6*R*)-3-[(Acetilamino)metil]-8-amino-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-6-il]-4-fluorofenil}-5-cianopiridina-2-carboxamida (**compuesto 17**)



- 5 Se agregó ácido 5-cianopiridina-2-carboxílico (mg, 0.333 mmol) a una sol. agitada de DMTMM (125 mg, 0.424 mmol) en MeOH (16 mL). Después de 30 min, se agregó el compuesto intermediario **I-48** (100 mg, 0.303 mmol) en MeOH (4 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a TA durante 24 h. La mezcla se trató con sol. de Na₂CO₃ sat. ac. y se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y los disolventes se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (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 al vacío. El sólido se trituroó con DIPE y se filtró para proporcionar el compuesto final **17** (68 mg, 47%).

La Tabla 1 a continuación enumera compuestos adicionales de Fórmula (I).

- 10 **Tabla 1.** Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo los métodos ejemplificados en la Parte Experimental (Ej. No.). Los compuestos ejemplificados y descritos en la parte experimental se marcan con un asterisco *.



Co. No.	Ej. No.	R ¹	R	R ²	R ³	R ⁴	Forma de sal
1	E1*	H	H	Me (R)	a-F		
2	E2*	H	H	Me (R)	a-F		
3	E1	H	H	Me (R)	a-F		
4	E1	H	H	Me (R)	a-F		
5	E1	H	H	Me (R)	a-F		

Co. No.	Ej. No.	R ¹	R	R ²	R ³	R ⁴	Forma de sal
6	E2	Me	H	Me (R)	a-F		.HCl
7	E1	H	H	Me (R)	a-F		
8	E1	H	H	Me (R)	a-F		
9	E3*	H	CN	Me (R)	a-F		
10	E4*	CHF ₂	H	Me (R)	a-F		
11	E4	CHF ₂	H	Me (R)	a-F		
12	E4	CHF ₂	H	Me (R)	a-F		
13	E5*	H	H	CH ₂ F (RS)	a-F		
14	E5*	H	H	CH ₂ F (*R)	a-F		
15	E5*	H	H	CH ₂ F (*S)	a-F		
16	E6*		H	Me (R)	a-F		
17	E7*	H		Me(R)	a-F		
18	E7	H		Me(R)	a-F		

Parte analítica

Puntos de fusión (pf)

5 Los calores son valores pico o rangos de fusión, y se obtienen con incertidumbres experimentales que están comúnmente asociadas con este método analítico.

- Para varios compuestos, los puntos de fusión se determinaron en tubos capilares abiertos en un aparato Mettler Toledo MP50 (a) o con un Mettler Toledo FP 62 (b). Los puntos de fusión se midieron con una temperatura en gradiente de 3 o 10°C/minuto. La temperatura máxima fue de 300°C. El punto de fusión se leyó en una pantalla digital. Alternativamente, para varios compuestos, los puntos de fusión se determinaron con un DSC823e (Mettler-Toledo) (c). Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 30°C/minuto. La temperatura máxima fue de 400°C.

LCMS (cromatografía líquida y espectrometría de masas)

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

- 10 La medición de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) se llevó a cabo utilizando una bomba de LC, un haz de diodos (DAD) o un detector de UV y una columna, según se especifica en los métodos respectivos. Cuando fue necesario, se incluyeron detectores adicionales (remitirse a la tabla de métodos a continuación).

- 15 El flujo procedente de la columna se introdujo en un espectrómetro de masas (MS), el cual se configuró con una fuente de iones a presión atmosférica. Un experto en la técnica será capaz de fijar los parámetros ajustados (p. ej., intervalo de barrido, tiempo de permanencia...) para obtener iones que permitan la identificación del peso molecular monoisotópico nominal del compuesto (PM). La adquisición de datos se llevó a cabo con el software adecuado. Los compuestos se describen según sus tiempos de retención experimentales (R_t) e iones. Si no se especifica de otro modo en la tabla de datos, el ión molecular descrito corresponde a $[M+H]^+$ (molécula protonada). En el caso de que el compuesto no se pueda ionizar directamente, se especifica el tipo aducto (es decir, $[M+NH_4]^+$, $[M+HCOO]^-$, etc...).
20 Para moléculas con múltiples patrones isotópicos (Br, Cl), el valor informado es el que se obtiene para la masa de isótopos más baja. Todos los resultados se obtuvieron con incertidumbres experimentales que se asocian habitualmente con el método utilizado.

- En adelante, "SQD" significa detector de cuadrúpolo único, "MSD" detector selectivo de masa, "TA" temperatura ambiente, etilsiloxano con puente/híbrido de sílice, "DAD" detector de arreglo de diodos, "HSS" sílice de alta resistencia, "Q-ToF" espectrómetros de masas cuadrúpolo-tiempo de vuelo, "CLND", detector de nitrógeno quimioluminiscente, "ELSD" detector de escaneo de luz evaporativa.

Tabla 2a. Códigos del método LCMS (Flujo expresado en mL/min; temperatura de columna (T) en °C; Tiempo de ejecución en minutos).

Código de método	Instrumento	Columna	Fase móvil	Gradiente	Flujo	
					Col T	Tiempo de ejecución
1	Agilent 1100 - DAD-MSD G1956A	YMC-pack ODS-AQ C18 (50 x 4.6 mm, 3 μ m)	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
2	Waters: Acquity® UPLC® - DAD y SQD	Waters : HSS T3 (1.8 μ m, 2.1*100mm)	A: 10mM CH ₃ COONH ₄ en 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN B: CH ₃ CN	De 100% A a 5% A en 2.10min, a 0% A en 0.90min, a 5% A en 0.5min	0.7 ----- 55	3.5

Código de método	Instrumento	Columna	Fase móvil	Gradiente	Flujo ----- Col T	Tiempo de ejecución
3	Waters: Acquity® UPLC® -DAD y SQD	Waters : HSS T3 (1.8µm, 2.1*100mm)	A: 10mM CH3COONH4 en 95% H2O + 5% CH3CN B: CH3CN	De 100% A a 5% A en 2.10min, a 0% A en 0.90min, a 5% A en 0.5min	0.7 ----- 55	3.5

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

No.	P.f. (°C)	[M+H] ⁺	R _t	Método LCMS
1	213.2(a)	396	1.879	1
2	158.0(a)	323	1.32	1
3	199.8(a)	399	2.133	1
4	239.6(b)	369	1.528	1
5	202.1(a)	399	1.842	1
6	s.d.	337	1.381	1
7	277.6 (a)	404	1.996	1
8	213.2 (a)	383	1.673	1
9	s.d.	415	1.969	1
10	141.9	440	1.913	1
11	202.9	449	2.167	1
12	219.9	446	1.927	1
13	r.a. (c)	414	1.31	2
14	s.d.	414	1.29	3
15	s.d.	414	1.29	3
16	s.d.	444	2.113	1
17	238.5	461	1.661	1
18	279.2	467	1.721	1

s.d. significa sin determinar, r.a. significa rango amplio

5 **Métodos de SFCMS:**

Procedimiento general A para los métodos de SFC-MS

La medición de SFC se realizó utilizando un sistema de SFC Analítico de Berger Instruments (Newark, DE, EE.UU.) que comprende un módulo de control de bomba dual (FCM-1200) para entrega de dióxido de carbono (CO₂) y

- modificador, un módulo de control térmico para calentamiento de columna (TCM2100) con control de temperatura en el rango de 1-150°C y válvulas de selección de columna (Valco, VICI, Houston, TX, EE.UU.) para seis columnas diferentes. El detector de arreglo de fotodiodos (Agilent 1100, Waldbronn, Alemania) se equipó con una celda de flujo de alta presión (hasta 400 bars) y se configuró con un automuestreador CTC LC Mini PAL (Leap Technologies, Carrboro, NC, EE.UU.). Un espectrómetro de masas ZQ (Waters, Milford, MA, EE.UU.) con una interfaz de electropulverización Z ortogonal se acopló con el sistema SFC. El control de instrumentos, la recolección y el procesamiento de datos se realizaron con una plataforma integrada que consistió en el software SFC ProNT0 y el software Masslynx.

Método 1:

- 10 Además del procedimiento general A: La separación quiral en SFC se llevó a cabo en una columna CHIRALCEL AD-H (4.6 x 250 mm) a 40°C con una tasa de flujo de 5.0 ml/min. La fase móvil es CO₂, 30% de EtOH (que contiene 0.2% de iPrNH₂) mantenida 4.0 min, hasta 50% de EtOH (que contiene 0.2% de iPrNH₂) mantenido 2.0 min.

- 15 **Tabla 3: Datos de SFC analíticos** – R_t significa tiempo de retención (en minutos), [M+H]⁺ significa la masa protonada del compuesto, método se refiere al método utilizado para análisis de (SFC)MS de compuestos enantioméricamente puros.

Co. Nr.	R _t	[M+H] ⁺	% Área UV	Método	Orden de elución de isómeros
14	3.89	414	100	1	B
15	2.83	414	100	1	A

Orden de elución de isómeros: A significa el isómero que eluye en primer lugar; B significa el isómero que eluye en segundo lugar.

¹H RMN

- 20 Para varios compuestos, los espectros de ¹H RMN se registraron en un Bruker DPX-360 o un Bruker 300 MHz Ultrashield con secuencias de pulso estándar, que operan a 360 MHz y 300 MHz, respectivamente, utilizando 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) con respecto a tetrametilsilano (TMS), que se utilizó como patrón interno.

- 25 **Tabla 4:** Resultados de ¹H RMN

Co. No.	Resultado de ¹ H RMN
1	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) □ ppm 1.40 (s, 3 H), 4.03 (s, 3 H), 4.17 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 1 H), 4.32 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1 H), 6.29 (s a, 2 H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 12.0, 8.9 Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.72 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 3.5, 3.4 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 8.12 (dd, <i>J</i> = 7.2, 2.1 Hz, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 10.41 (s, 1 H).
2	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) □ ppm 1.44 (s, 3 H), 4.21 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 1 H), 4.41 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1 H), 6.41 (s a, 2 H), 7.28 - 7.45 (m, 2 H), 7.69 - 7.80 (m, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 8.11 (dd, <i>J</i> = 7.4, 1.5 Hz, 1 H), 9.02 (s, 2 H), 9.20 (s, 1 H).
3	RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) □ ppm 1.41 (s, 3 H), 4.18 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1 H), 4.33 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1 H), 6.35 (s a, 2 H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 11.8, 8.9 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.77 (dd, <i>J</i> = 8.7, 3.6 Hz, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.99 - 8.32 (m, 3 H), 8.69 - 8.89 (m, 1 H), 10.58 (s, 1 H).
4	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) □ ppm 1.40 (s, 3 H), 3.31 (s, 3 H), 4.18 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1 H), 4.31 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1 H), 6.32 (s a, 2 H), 7.13 (dd, <i>J</i> = 12.0, 8.9 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.57 - 7.72 (m, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 8.04 (dd, <i>J</i> = 7.4, 2.5 Hz, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 10.04 (s, 1 H).
5	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) □ ppm 1.40 (s, 3 H), 4.17 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 1 H), 4.33 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1 H), 6.30 (s a, 2 H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 11.8, 8.9 Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.69 - 7.79 (m, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 8.16 (dd, <i>J</i> = 7.1, 1.9 Hz, 1 H), 8.27 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 H), 8.52 - 8.67 (m, 1 H), 9.20 (s, 1 H), 10.75 (s a, 1 H).
6	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) □ ppm 1.79 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 4.47 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1 H), 5.23 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1 H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 12.3, 8.6 Hz, 1 H), 7.69 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.78 - 7.89 (m, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.69 (s a, 2 H), 9.07 (s, 2 H), 9.22 (s, 1 H), 10.43 (s, 1 H).

Co. No.	Resultado de ¹ H RMN
7	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) □ ppm 1.41 (s, 3 H), 2.54 (s a, 3 H), 4.18 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1 H), 4.33 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1 H), 6.30 (s a, 2 H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 11.9, 8.9 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.74 (dt, <i>J</i> = 8.6, 3.5 Hz, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.98 (dd, <i>J</i> = 7.3, 2.3 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.97 (s, 1 H), 10.66 (s, 1 H).
8	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.39 (s, 3 H), 4.15 (d, <i>J</i> = 12.80 Hz, 1 H), 4.32 (d, <i>J</i> = 12.80 Hz, 1 H), 6.27 (s a, 2 H), 7.16 (dd, <i>J</i> = 11.98, 8.88 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.69 - 7.78 (m, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.97 (td, <i>J</i> = 8.72, 2.79 Hz, 1 H), 8.10 (dd, <i>J</i> = 7.29, 2.46 Hz, 1 H), 8.21 (dd, <i>J</i> = 8.74, 4.62 Hz, 1 H), 8.72 (d, <i>J</i> = 2.58 Hz, 1 H), 10.49 (s a, 1 H).
9	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.52 (s, 3 H), 4.26 - 4.76 (m, 2 H), 6.69 (s a, 2 H), 7.13 - 7.32 (m, 1 H), 7.61 - 7.72 (m, 1 H), 7.72 - 7.82 (m, 1 H), 8.03 - 8.13 (m, 1 H), 8.22 - 8.30 (m, 1 H), 8.57 (dd, <i>J</i> = 8.18, 1.95 Hz, 1 H), 9.19 (dd, <i>J</i> = 2.17, 1.07 Hz, 1 H), 10.82 (s a, 1 H).
10	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.46 (s, 3 H), 4.33 (d, <i>J</i> = 13.10 Hz, 1 H), 4.46 (d, <i>J</i> = 13.10 Hz, 1 H), 6.54 (s a, 2 H), 7.15 (t, <i>J</i> = 51.80 Hz, 1 H), 7.15 - 7.22 (m, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.69 - 7.78 (m, 1 H), 8.07 (dd, <i>J</i> = 7.44, 2.64 Hz, 1 H), 8.26 (d, <i>J</i> = 8.19 Hz, 1 H), 8.57 (dd, <i>J</i> = 8.18, 2.00 Hz, 1 H), 9.16 - 9.21 (m, 1 H), 10.76 (s, 1 H).
11	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.46 (s, 3 H), 4.33 (d, <i>J</i> = 12.90 Hz, 1 H), 4.46 (d, <i>J</i> = 12.90 Hz, 1 H), 6.55 (s a, 2 H), 7.15 (t, <i>J</i> = 52.02 Hz, 1 H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 11.94, 8.88 Hz, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.66 - 7.79 (m, 1 H), 8.05 (dd, <i>J</i> = 7.30, 2.50 Hz, 1 H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.40 Hz, 1 H), 8.19 (dd, <i>J</i> = 8.40, 2.10 Hz, 1 H), 8.77 (d, <i>J</i> = 1.70 Hz, 1 H), 10.59 (s, 1 H).
12	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.40 - 1.51 (m, 3 H), 4.02 (s, 3 H), 4.33 (d, <i>J</i> = 12.90 Hz, 1 H), 4.46 (d, <i>J</i> = 12.90 Hz, 1 H), 6.53 (s a, 2 H), 7.14 (t, <i>J</i> = 52.03 Hz, 1 H), 7.16 (dd, <i>J</i> = 12.11, 8.78 Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.70 (m, <i>J</i> = 8.37, 3.55, 3.55 Hz, 1 H), 8.04 (dd, <i>J</i> = 7.43, 2.72 Hz, 1 H), 8.40 (d, <i>J</i> = 1.10 Hz, 1 H), 8.87 (d, <i>J</i> = 1.10 Hz, 1 H), 10.42 (s, 1 H).
13	(360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 4.01 (s, 3 H), 4.32 - 4.68 (m, 4 H), 6.53 (s a, 2 H), 7.16 (dd, <i>J</i> = 11.97, 8.83 Hz, 1 H), 7.33 (d, <i>J</i> = 0.85 Hz, 1 H), 7.72 - 7.77 (m, 1 H), 7.83 (d, <i>J</i> = 0.83 Hz, 1 H), 8.07 (dd, <i>J</i> = 7.29, 2.85 Hz, 1 H), 8.41 (d, <i>J</i> = 1.33 Hz, 1 H), 8.87 (d, <i>J</i> = 1.25 Hz, 1 H), 10.47 (s a, 1 H).
14	(360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 4.01 (s, 3 H), 4.30 - 4.69 (m, 4 H), 6.54 (s a, 2 H), 7.16 (dd, <i>J</i> = 12.03, 8.81 Hz, 1 H), 7.33 (d, <i>J</i> = 0.84 Hz, 1 H), 7.72 - 7.77 (m, 1 H), 7.83 (d, <i>J</i> = 0.73 Hz, 1 H), 8.07 (dd, <i>J</i> = 7.31, 2.92 Hz, 1 H), 8.40 (d, <i>J</i> = 1.35 Hz, 1 H), 8.87 (d, <i>J</i> = 1.34 Hz, 1 H), 10.47 (s a, 1 H).
15	(360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 4.01 (s, 3 H), 4.31 - 4.70 (m, 4 H), 6.54 (s a, 2 H), 7.16 (dd, <i>J</i> = 11.99, 8.82 Hz, 1 H), 7.33 (d, <i>J</i> = 0.84 Hz, 1 H), 7.71 - 7.78 (m, 1 H), 7.83 (d, <i>J</i> = 0.85 Hz, 1 H), 8.07 (dd, <i>J</i> = 7.22, 2.79 Hz, 1 H), 8.40 (d, <i>J</i> = 1.34 Hz, 1 H), 8.87 (d, <i>J</i> = 1.36 Hz, 1 H), 10.47 (s a, 1 H).
16	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.10 - 0.20 (m, 2 H), 0.36 - 0.45 (m, 2 H), 0.86 - 1.04 (m, 1 H), 1.43 (s, 3 H), 2.59 (t, <i>J</i> = 6.00 Hz, 2 H), 4.13 (s, 2 H), 6.25 (s a, 2 H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 12.05, 8.84 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.72 - 7.81 (m, 1 H), 8.09 (dd, <i>J</i> = 8.30, 2.09 Hz, 1 H), 8.26 (d, <i>J</i> = 8.20 Hz, 1 H), 8.52 - 8.62 (m, 1 H), 9.19 (s, 1 H), 10.74 (s, 1 H).

EJEMPLOS FARMACOLÓGICOS

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

10 Se espera que los compuestos de Fórmula (I) tengan su efecto básicamente en BACE1 en virtud de su capacidad de inhibir la actividad enzimática. El comportamiento de dichos inhibidores evaluados utilizando un ensayo en base a transferencia de energía de resonancia por fluorescencia bioquímica (FRET) y un ensayo celular αLisa en células SKNBE2 descrito a continuación y que son adecuadas para la identificación de dichos compuestos, y más particularmente los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I), se muestra en la Tabla 3 y la Tabla 4.

Ensayo bioquímico en base a FRET de BACE1

Este ensayo es un ensayo en base a ensayo de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET). El sustrato para este ensayo es un péptido de 13 aminoácidos derivados de APP que contiene la mutación Lys-Met/Asn-Leu 'sueca' del sitio de escisión de beta-secretasa de la proteína precursora amiloide (APP). Este sustrato también contiene dos fluoróforos: ácido (7-metoxicoumarin-4-il)acético (Mca) es un donante fluorescente con longitud de onda de excitación a 320 nm y emisión a 405 nm y 2,4-Dinitrofenilo (Dnp) es un aceptor aplacador propio. La distancia entre esos dos grupos se ha seleccionado de manera que tras la excitación de luz, la energía de fluorescencia del donante es sustancialmente aplacada por el aceptor, a través de transferencia de energía de resonancia. Tras la escisión por BACE1, el fluoróforo Mca se separa del grupo aplacador Dnp, restaurando el rendimiento completo de la fluorescencia del donante. El aumento de fluorescencia se relaciona de forma lineal con la tasa de proteólisis.

En resumen, en un formato de 384 pocillos se incubaba una proteína BACE1 recombinante en una concentración final de 0.04 µg/ml durante 450 minutos a temperatura ambiente con 20 µM de sustrato en solución amortiguadora de incubación (50 mM de solución amortiguadora de citrato pH 5.0, 0.05% de PEG) en presencia de compuesto o DMSO. A continuación, la cantidad de proteólisis se mide directamente mediante la medición de fluorescencia (excitación a 320 nm y emisión a 405 nm) en 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 que encontramos la señal basal más baja del control alto. La señal en este momento (Tx) se usa para restar de la señal a 450 min. Los resultados se expresan en RFU como una diferencia entre T450 y Tx.

Una curva de mejor ajuste se ajusta por un método de suma mínima de cuadrados a la gráfica de %Controlmin con respecto a la concentración de compuesto. A partir de esto puede obtenerse un valor de CI₅₀ (concentración inhibitoria que provoca 50% de inhibición de la actividad).

LC = Mediana de los valores de control bajos

= Control bajo: Reacción sin enzima

25 HC = Mediana de los valores de control Altos

= Control Alto: Reacción con enzima

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

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

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

30 Los siguientes compuestos ejemplificados se evaluaron esencialmente tal como se describió anteriormente y se exhibieron la siguiente actividad:

Tabla 5:

Co. Nr.	Ensayo bioquímico en base a FRET de BACE1
	pCI ₅₀
6	<5
2	6.15
5	8.48
4	7.93
1	8.31
3	8.5
7	8.4
8	7.65
9	8.84

Co. Nr.	Ensayo bioquímico en base a FRET de BACE1
	pCl ₅₀
10	8.46
11	8.5
12	8.42
13	8.08
14	6.03
15	8.65
16	8.86
17	8.73
18	s.e.

s.e. significa sin evaluar

Ensayo celular αLisa de BACE1 en células SKNBE2

5 En dos ensayos αLisa se cuantificaron los niveles de Abeta total y Abeta 1-42 producidos y secretados al medio de células SKNBE2 de neuroblastoma humano. El ensayo se basa en las SKNBE2 de neuroblastoma humano que expresan la proteína precursora amiloide tipo salvaje (hAPP695). Los compuestos se diluyen y agregan a las células, se incuban durante 18 horas y luego se toman las mediciones de Abeta 1-42 y Abeta total. Abeta total y Abeta 1-42 se miden por αLisa en sándwich. αLisa es un ensayo en sándwich que utiliza un anticuerpo AbN/25 biotinilado unido a perlas recubiertas por estreptavidina y anticuerpo Ab4G8 o perlas aceptoras conjugadas de Ab42/26 para la
10 detección de Abeta total y Abeta 1-42, respectivamente. En presencia de Abeta total o Abeta 1-42, las perlas entran en proximidad cercana. La excitación de las perlas donantes provoca la emisión de una sola molécula de oxígeno que provoca una cascada de transferencia de energía en las perlas aceptoras que resulta en la emisión de luz. La emisión de luz se mide después de 1 hora de incubación (excitación a 650 nm y emisión a 615 nm).

15 Una curva de mejor ajuste se ajusta por un método de suma mínima de cuadrados a la gráfica de %Controlmin con respecto a la concentración de compuesto. A partir de esto puede obtenerse un valor de Cl₅₀ (concentración inhibitoria que provoca 50% de inhibición de la actividad).

LC = Mediana de los valores de control bajos

= Control bajo: células preincubadas sin compuesto, sin Ab biotinilado en el αLisa

HC = Mediana de los valores de control altos

20 = Control alto: células preincubadas sin compuesto

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

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

$$\%Controlmin = [(muestra - LC) / (HC - LC) * 100]$$

25 Los siguientes compuestos ejemplificados se evaluaron esencialmente tal como se describió anteriormente y se exhibieron la siguiente actividad:

Tabla 6:

Comp. N.º	Ensayo celular α Lisa en células SKNBE2	Ensayo celular α Lisa en células SKNBE2
	Abeta 42 pCl ₅₀	Abetatotal pCl ₅₀
6	<5	<5
2	6.61	6.64
5	8.28	8.32
4	7.58	7.62
1	8.48	8.56
3	8.53	8.63
7	8.21	8.26
8	7.72	7.76
9	8.7	8.65
10	9.02	8.97
11	9.24	9.2
12	9.09	9.07
13	8.44	8.44
14	6.07	6.06
15	8.74	8.74
16	8.72	8.67
17	8.32	8.28
18	s.e.	s.e.

s.e. significa sin evaluar

Ensayo bioquímico en base a FRET de BACE2

5 Este ensayo es un ensayo en base a ensayo de transferencia de energía por 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 la proteína precursora amiloide (APP). Este sustrato también contiene dos fluoróforos: ácido (7-metoxicoumarin-4-il)acético (Mca) es un donante fluorescente con longitud de onda de excitación a 320 nm y emisión a 405 nm y 2,4-Dinitrofenilo (Dnp) es un aceptor aplacador propio. La distancia entre esos dos grupos se ha seleccionado de manera que tras la excitación de luz, la energía de fluorescencia del donante es sustancialmente aplacada por el aceptor, a través de transferencia de energía de resonancia. Tras la escisión por la beta-secretasa, el fluoróforo Mca se separa del grupo aplacador Dnp, restaurando el rendimiento completo de la fluorescencia del donante. El aumento de fluorescencia se relaciona de forma lineal con la tasa de proteólisis.

10 En resumen, en un formato de 384 pocillos se incubaba una proteína BACE2 recombinante en una concentración final de 0.4 μ g/ml durante 450 minutos a temperatura ambiente con 10 μ M de sustrato en solución amortiguadora de incubación (50 mM de solución amortiguadora de citrato pH 5.0, 0.05% de PEG, sin DMSO) en ausencia o presencia de compuesto. Luego, la cantidad de proteólisis se mide directamente mediante medición de 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 relativa), como diferencia entre T450 y T0.

15 Una curva de mejor ajuste se ajusta por un método de suma mínima de cuadrados a la gráfica de %Controlmin con respecto a la concentración de compuesto. A partir de esto puede obtenerse un valor de Cl₅₀ (concentración inhibitoria que provoca 50% de inhibición de la actividad).

20

LC = Mediana de los valores de control bajos

= Control bajo: Reacción sin enzima

HC = Mediana de los valores de control altos

= Control alto: Reacción con enzima

5 $\%Efecto = 100 - [(muestra - LC) / (HC - LC) * 100]$

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

$\%Controlmin = [(muestra - LC) / (HC - LC) * 100]$

Los siguientes compuestos ejemplificados se evaluaron esencialmente tal como se describió anteriormente y se exhibieron la siguiente actividad:

10 **Tabla 7:**

Comp. N.º	Ensayo bioquímico en base a FRET de BACE2 pCl ₅₀
6	
2	5.14
5	7.72
4	8.19
1	7.26
3	8.39
7	8.09
8	7.9
9	8.67
10	7.8
11	8.56
12	7.62
13	7.03
14	5.27
15	7.43
16	8.02
17	s.e.
18	s.e.

s.e. significa sin evaluar

Demostración de eficacia in vivo

15 Los agentes reductores de Aβ de la invención pueden usarse para tratar la AD en mamíferos tales como humanos o que demuestran alternativamente la eficacia en modelos de animales tales como, a modo no taxativo, ratón, rata o cobayo. El mamífero puede no ser diagnosticado con AD, o puede no tener una predisposición genética para AD,

pero puede ser transgénico de forma tal que sobreproduzca y eventualmente deposite A β de manera similar a aquella que se observa en humanos que padecen AD.

5 Los agentes reductores de A β pueden administrarse en cualquier forma estándar utilizando cualquier método estándar. Por ejemplo, a modo no taxativo, los agentes reductores de A β pueden estar en forma de líquido, comprimidos o cápsulas que se administran oralmente o mediante inyección. Los agentes reductores de A β pueden administrarse en cualquier dosis que sea suficiente para reducir considerablemente los niveles de A β en la sangre, plasma sanguíneo, suero, fluido cerebroespinal (CSF) o cerebro.

10 Para determinar si la administración aguda de un agente reductor de A β reduciría los niveles de A β in vivo, se utilizaron roedores no transgénicos, por ejemplo, ratones o ratas. Los animales tratados con el agente reductor de A β se examinaron y compararon con aquellos 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 soluble mediante tecnología de detección de electroquimioluminiscencia de Meso Scale Discovery (MSD). Los períodos de tratamiento variaron de horas (h) a días y se ajustaron en base a los resultados de la reducción de A β una vez que pudo establecerse cuánto tardaba el inicio del efecto.

15 Se muestra un protocolo típico para medir la reducción de A β in vivo pero es solo una de las muchas variaciones que podrían utilizarse para optimizar los niveles de A β detectables. Por ejemplo, los compuestos reductores de A β se formularon en 20% de Captisol® (un sulfobutil éter de β -ciclodextrina) en agua o 20% de hidroxipropil β ciclodextrina. Los agentes reductores de A β se administraron una dosis oral única o por una vía de administración aceptable a animales en ayuno durante la noche. Después de 4 h, se sacrificó a los animales y se analizaron los niveles de A β .

20 La sangre se recolectó por decapitación y desangrados en tubos de recolección tratados con EDTA. La sangre se centrifugó a 1900 g durante 10 minutos (min) a 4°C y el plasma se recuperó y se congeló instantáneamente para análisis posterior. El cerebro se retiró del cráneo y rombencéfalo. Se retiró el cerebelo y se separaron el hemisferio izquierdo y derecho. El hemisferio izquierdo se almacenó a -18°C para análisis cuantitativo de los niveles del compuesto de prueba. El hemisferio derecho se enjuagó con solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se congeló inmediatamente sobre hielo seco y se almacenó a -80°C hasta la homogenización para ensayos bioquímicos.

25 Se resuspendieron los cerebros de ratón de animales no transgénicos en 8 volúmenes de 0.4% de DEA (dietilamina) /50 mM de inhibidores de proteasa que contenían NaCl (Roche-11873580001 o 04693159001) por gramo de tejido, por ejemplo, para 0.158 g de cerebro, agregar 1.264 ml de 0.4% de DEA. Todas las muestras se homogenizaron en el sistema FastPrep-24 (MP Biomedicals) utilizando matriz D de lisado (MPBio #6913-100) a 6m/s durante 20 segundos. Los homogenados se centrifugaron a 20800 x g durante 5 min y se recogieron los sobrenadantes. Los sobrenadantes se centrifugaron a 221.300 x g durante 50 min. Los sobrenadantes de alta velocidad resultantes se transfirieron luego a tubos Eppendorf nuevos. Nueve partes de sobrenadante se neutralizaron con 1 parte 0.5 M Tris-HCl pH 6.8 y se utilizaron para cuantificar A β .

35 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 cerebrales, la detección específica simultánea de A β 42, A β 40, A β 38 y A β 37 se realizó utilizando tecnología de detección de múltiple de electroquimioluminiscencia de MSD. En este ensayo los anticuerpos monoclonales purificados específicos 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 recubrieron sobre placas de MSD 4-plex. En resumen, los estándares (una dilución de A β 42, A β 40, A β 38 y A β 37 sintéticos) se prepararon en un tubo Eppendorf de 1.5 ml en Ultraculture, con concentraciones finales en el rango de 10000 a 0.3 pg/ml. Las muestras y estándares se incubaron con un anticuerpo JRF/rA β /2 etiquetado con una Sulfo-etiqueta al extremo N de A β como anticuerpo detector. Se agregaron luego 50 μ l de mezclas de conjugado/muestra o conjugado/estándares a la placa recubierta con el anticuerpo. La placa se dejó incubarse durante la noche a 4°C con el fin de permitir la formación del complejo de anticuerpo-amiloide. Tras esta incubación y los posteriores pasos de lavado se finalizó el ensayo agregando una solución amortiguadora de lectura de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD).

La SULFO-ETIQUETA emite luz sobre la estimulación electroquímica iniciada en el electrodo. Se utilizó el instrumento MSD Sector SI6000 para lectura de señal.

50 En este modelo, una reducción de A β en comparación con los animales 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

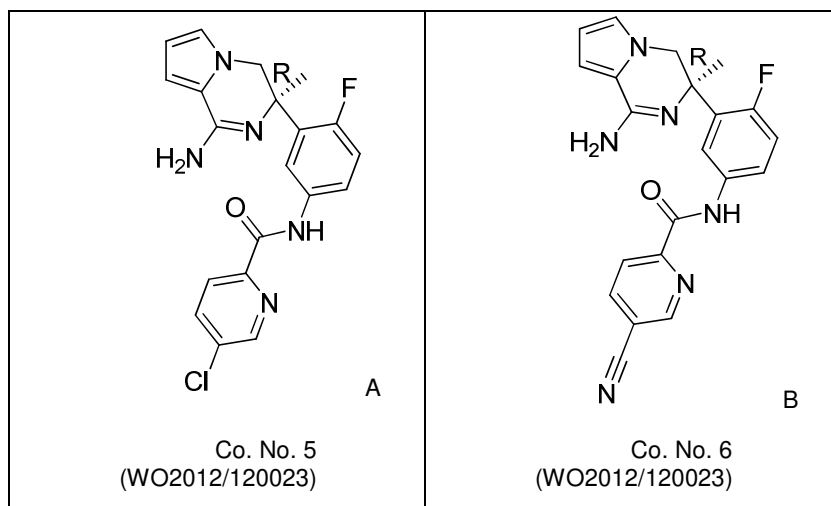
Los resultados se muestran en la **Tabla 8** (el valor para animales sin tratar como control (Ctrl) se fija a 100):

Comp. N.º	Aβ40 (% vs. Ctrl)_Mediana	Aβ42 (% vs. Ctrl)_Mediana	Dosis	Vía de administración	Tiempo después de administración
5	108	100	10	s.c.	4 h
4	111	108	10	p.o	4 h

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

COMPARACIÓN CON COMPUESTOS DE WO2012/120023 Y WO2012/085038

5 Los compuestos A y B a continuación



corresponden a los compuestos 5 y 6 del documento WO2012/12003. La unión del canal de calcio de los compuestos A y B se comparó con aquella de los compuestos 3 y 5 de acuerdo con la presente invención tras el procedimiento descrito a continuación:

10 1) Preparación de membrana de corteza de rata:

Ratas Hannover Wistar (± 150 g) se sacrificaron por decapitación, se disecó la corteza total y se pesaron (= peso inicial). Se agregó solución amortiguadora de homogenización (10 mL por 1 g de peso inicial, 0.25 M de sacarosa) al tejido y se homogenizó (agitador de varilla digital Eurostar 60, IKA). La mezcla se centrifugó durante 10 minutos a 350 x g y el sobrenadante se separó (manteniéndolo) del gránulo (= sobrenadante 1). La solución amortiguadora de homogenización (5 mL por 1 g de peso inicial, 0.25 M de sacarosa) se agregó al gránulo y se homogenizó (agitador de varilla digital Eurostar 60, IKA). La mezcla se centrifugó durante 10 minutos a 830 x g y el sobrenadante se separó (manteniéndolo) del gránulo (= sobrenadante 2). El sobrenadante 2 se agregó al sobrenadante 1 y el volumen se ajustó a 40 mL por 1 g de tejido (peso inicial) con solución amortiguadora de incubación (50 mM de Tris pH 7.7). El granulado se desechó. La mezcla se centrifugó durante 20 minutos a 30000 x g. El sobrenadante se desechó y el gránulo se rehomonizó en la solución amortiguadora de incubación (50 mM de Tris pH 7.7), 40 ml por 1 g de tejido (peso inicial). La mezcla se centrifugó durante 10 minutos a 23600 x g. El sobrenadante se rechazó y el gránulo final se suspendió en solución amortiguadora de incubación (200 mL por 1 g de peso inicial, 50 mM Tris pH 7.7). Las membranas se almacenaron sobre hielo.

2) Prueba de unión del canal de calcio

25 Las membranas de corteza de rata que contenían el canal-R de Ca^{2+} se incubaron con [3H]nitrendipina radioetiquetada, competidor para producir un complejo de receptor-ligando unido reversiblemente con restos de ligando libre y varias concentraciones del compuesto de prueba.

Cuando se alcanzó el equilibrio, la mezcla se filtró sobre filtros de GF/B usando un dispositivo de filtración semiautomatizado (Micromate 96, Perkin Elmer) y se lavó 4 veces con 50 mM Tris pH 7.7. La radiactividad que

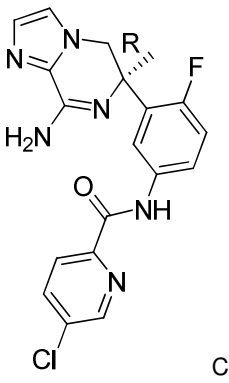
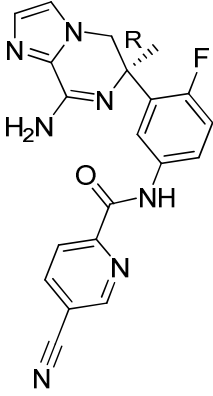
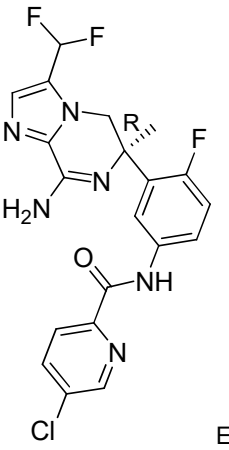
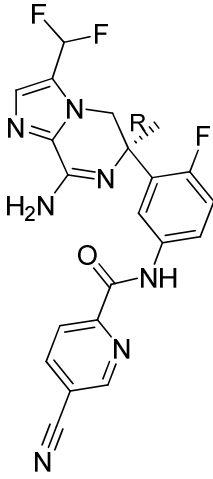
5 quedó en el filtro se contó sobre un contador de centelleo líquido (Topcount, Perkin Elmer). Los resultados se obtuvieron como conteos por minutos (CPM) de los cuales se calcularon los valores de CI_{50} mediante el uso de una aplicación desarrollada internamente. Una curva de mejor ajuste se ajusta por un método de suma mínima de cuadrados a la gráfica de unión total (%Controlmin) con respecto a la concentración de compuesto. A partir de esto se obtuvo un valor de CI_{50} (concentración inhibitoria que provoca 50% de unión específica). %Controlmin = (muestra-LC)/(HC-LC)/100. LC=reacción con nifedipina (competidor fuerte). HC=reacción sin nifedipina.

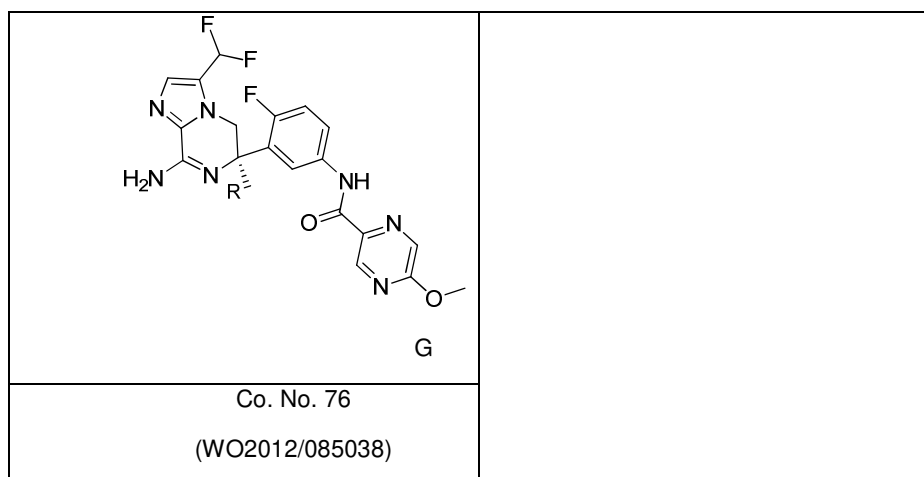
La Tabla 7 a continuación muestra los datos obtenidos en la prueba de unión de canal de calcio:

Tabla 9.

Comp. N.º	CI_{50} aprox.
5 (WO2012/120023)	2.00 μ M
6 (WO2012/120023)	4.07 μ M
3	> 50.12 μ M
5	> 50.12 μ M

Los compuestos C-G a continuación

 <p style="text-align: right;">C</p>	 <p style="text-align: right;">D</p>
<p style="text-align: center;">Co. No. 8 (WO2012/085038)</p>	<p style="text-align: center;">Co. No. 18 (WO2012/085038)</p>
 <p style="text-align: right;">E</p>	 <p style="text-align: right;">F</p>
<p style="text-align: center;">Co. No. 74 (WO2012/085038)</p>	<p style="text-align: center;">Co. No. 75 (WO2012/085038)</p>



corresponden a los compuestos 8, 18, 74-76 del documento WO2012/085038. La CI_{50} (nM) de dichos compuestos se comparó con aquella de los compuestos 3, 5, 11, 10 y 12 de acuerdo con la presente invención, siguiendo el procedimiento descrito en la presente para el Ensayo bioquímico en base a FRET de BACE1.

La tabla 10 muestra a continuación muestra los datos obtenidos en el ensayo bioquímico en base a FRET de BACE1

Comp. N.º	CI_{50} (nM)
8 (WO2012/085038)	34.674
18 (WO2012/085038)	28.840
74 (WO2012/085038)	18.621
75 (WO2012/085038)	13.804
76 (WO2012/085038)	83.176
3	3.162
5	3.311
11	3.162
10	3.467
12	3.802

5

EJEMPLOS TEÓRICOS DE COMPOSICIÓN

“Principio activo”, tal como se utiliza en estos ejemplos, se refiere a un compuesto final de Fórmula (I), a las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, los solvatos y las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo.

A continuación se describen ejemplos típicos de recetas para la formulación de la invención:

10 1. Comprimidos

Ingrediente activo	5 a 50 mg
Difosfato de calcio	20 mg
Lactosa	30 mg
Talco	10 mg

15 Estearato de magnesio

Almidón de papa	5 mg	hasta 200 mg
-----------------	------	--------------

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

2. Suspensión

- 5 Se prepara una suspensión acuosa para la administración oral de modo que cada mililitro contenga 1-5 mg de uno de los compuestos activos, 50 mg de carboximetilcelulosa de sodio, 1 mg de benzoato de sodio, 500 mg de sorbitol y agua hasta 1 mL.

3. Inyectable

- 10 Se prepara una composición parenteral agitando un 1.5% en peso de un principio activo de la invención en un 10% en volumen de propilenglicol en agua.

4. Pomada

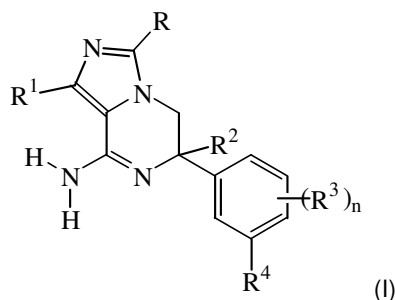
	Ingrediente activo	5 a 1000 mg
	Alcohol estearílico	3 g
	Lanolina	5 g
15	Petróleo blanco	15 g
	Agua	hasta 100 g

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

20

REIVINDICACIONES

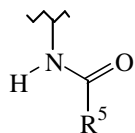
1. Un compuesto de fórmula (I)



o una forma estereoisomérica del mismo, en donde

- 5 R se selecciona del grupo de hidrógeno; halo; -CN; alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de halo, -CN y alquilC₁₋₄oxi; alquilC₁₋₄oxi opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de halo y alquilC₁₋₄oxi; y -(CH₂)_m-NR^x(C=O)R^y, en donde m es un número entero seleccionado del grupo de 0, 1, 2 y 3, R^x se selecciona de H y alquiloC₁₋₄ y R^y es alquiloC₁₋₄;
- 10 R¹ se selecciona del grupo de hidrógeno; halo; alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes halo; -alquilC₁₋₄(cicloalquiloC₃₋₇); y cicloalquiloC₃₋₇;
- R² se selecciona del grupo de alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de fluoro y alquilC₁₋₄oxi; y cicloalquiloC₃₋₇;
- R³ es en cada instancia un sustituyente halo seleccionado independientemente;
- 15 n es un número entero que se selecciona de 1 y 2;
- R⁴ se selecciona de (a) y (b):

(a) (b)



- 20 en donde R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente del grupo de arilo y heteroarilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo de halo, -CN, alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes halo y alquilC₁₋₄oxi opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes halo;
- en donde arilo es fenilo;
- en donde heteroarilo es un heterociclo aromático de 5 miembros que se selecciona del grupo que consiste en oxazol y pirazol; o es un heterociclo aromático de 6 miembros que se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo;
- 25 o un solvato o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una forma estereoisomérica del mismo, en donde

- R se selecciona del grupo de hidrógeno; halo; -CN; alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de halo, -CN y alquilC₁₋₄oxi; y alquilC₁₋₄oxi opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de halo y alquilC₁₋₄oxi;
- 30 R¹ se selecciona del grupo de hidrógeno; halo; y alquiloC₁₋₄;

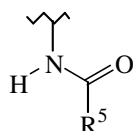
R² se selecciona del grupo de alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de fluoro y alquilC₁₋₄oxi; y cicloalquiloC₃₋₇;

R³ es en cada instancia un sustituyente halo seleccionado independientemente;

n es un número entero que se selecciona de 1 y 2;

5 R⁴ se selecciona de (a) y (b):

(a)



(b)



en donde R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente del grupo de arilo y heteroarilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo de halo, -CN, alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes halo y alquilC₁₋₄oxi opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes halo;

10 en donde arilo es fenilo;

en donde heteroarilo es un heterociclo aromático de 5 miembros que se selecciona del grupo que consiste en oxazol y pirazol; o es un heterociclo aromático de 6 miembros que se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo;

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

15

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una forma estereoisomérica del mismo, en donde

R se selecciona del grupo de hidrógeno; -CN; y -(CH₂)_m-NR^x(C=O)R^y, en donde m es un número entero seleccionado del grupo de 0 y 1, R^x es hidrógeno y R^y es alquiloC₁₋₄;

20 R¹ se selecciona del grupo de hidrógeno; alquiloC₁₋₄ sustituido por uno o más sustituyentes halo; y -alquilC₁₋₄(cicloalquiloC₃₋₇);

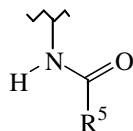
R² es alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes fluoro;

R³ es halo;

n es 1;

R⁴ es (a):

(a)



25 en donde R⁵ es

un heterociclo aromático de 5 miembros que se selecciona del grupo que consiste en oxazol y pirazol; o

un heterociclo aromático de 6 miembros que se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo;

30 en donde cada uno de los heterociclos aromáticos de 5 miembros o 6 miembros puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo de halo, -CN, alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes halo y alquilC₁₋₄oxi opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes halo;

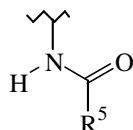
o un solvato o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde R¹ es hidrógeno o halo y el resto de variables son tal como se definen en la reivindicación 1 o 2.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde R² es alquiloC₁₋₄ y el resto de variables son tal como se definen en la reivindicación 1 o 2.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde R⁴ es

(a)

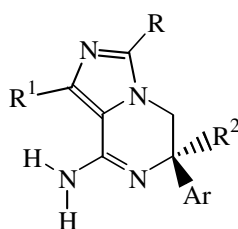


10 en donde R⁵ es heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo de halo, -CN, alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes halo y alquiloC₁₋₄oxi opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes halo;

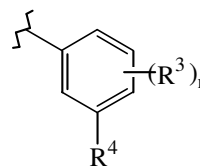
en donde heteroarilo es un heterociclo aromático de 5 miembros que se selecciona de oxazol y pirazol; o es un heterociclo aromático de 6 miembros que se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo;

y el resto de variables son tal como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2.

15 7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 que tiene la configuración que se muestra en la Fórmula (I')



(I'), en donde Ar es



y en donde n, R, R¹, R², R³ y R⁴ son tal como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

20 8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un portador farmacéuticamente aceptable.

25 9. Un proceso para preparar una composición farmacéutica tal como se define en la reivindicación 8, caracterizado por que un portador farmacéuticamente aceptable se mezcla bien con una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

10. un compuesto tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una composición farmacéutica tal como se define en la reivindicación 8 para su uso como un medicamento.

30 11. un compuesto tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una composición farmacéutica tal como se define en la reivindicación 8 para su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedad de Alzheimer (AD), deficiencia cognitiva leve (MCI), trastorno de la memoria, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, demencia con parálisis nuclear progresiva, demencia con degeneración córtico-basal, demencia combinada con Alzheimer y de tipo vascular, trastorno de Alzheimer con enfermedad difusa con cuerpos de Lewy, angiopatía amiloide, angiopatía amiloide cerebral, demencia multiinfarto, síndrome de Down, demencia asociada con enfermedad de Parkinson, demencia tipo Alzheimer, demencia senil 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 beta-amiloide, amiloidosis del cerebro y otros órganos (relacionada y no relacionada con la edad), hemorragia cerebral hereditaria tipo holandesa con amiloidosis, lesión cerebral traumática (TBI), epilepsia del lóbulo temporal (TLE), hipoxia, isquemia, alteraciones en el metabolismo cerebral, degeneración macular relacionada con la edad, diabetes tipo 2 y otros trastornos metabólicos, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), esclerosis múltiple (MS), trombosis arterial, enfermedades autoinmunes/inflamatorias, cáncer tal como cáncer de mama, enfermedades cardiovasculares tales como infarto de

5 miocardio y accidente cerebrovascular, hipertensión, dermatomiositis, enfermedad por priones (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.

10 12. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el trastorno es enfermedad de Alzheimer o diabetes tipo 2.

15 13. Un compuesto tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una composición farmacéutica tal como se define en la reivindicación 8 para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección que se selecciona de trastorno neurocognitivo debido a enfermedad de Alzheimer, trastorno neurocognitivo debido a lesión cerebral traumática, trastorno neurocognitivo debido a enfermedad de cuerpos de Lewy, trastorno neurocognitivo debido a enfermedad de Parkinson, trastorno neurocognitivo vascular y diabetes tipo 2.