

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 701 810**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.06.2014 PCT/EP2014/061501**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.12.2014 WO14195322**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.06.2014 E 14728533 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.10.2018 EP 3004080**

54 Título: **Compuestos de triazol y su uso como moduladores de γ -secretasa**

30 Prioridad:

04.06.2013 SE 1350684

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

26.02.2019

73 Titular/es:

**ACTURUM REAL ESTATE AB (100.0%)
Forskargatan 20J
151 36 Södertälje, SE**

72 Inventor/es:

**BESIDSKI, YEVGENI;
YNGVE, ULRIKA;
PAULSEN, KIM;
LINDE, CHRISTIAN y
MALMBORG, JONAS**

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 701 810 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

Compuestos de triazol y su uso como moduladores de γ -secretasa.

- 5 La presente invención se refiere a compuestos de aminotriazol y a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, a procedimientos para preparar estos compuestos y a su uso como medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de diversas enfermedades relacionadas con A β .

10 **Antecedentes**

El principal acontecimiento neuropatológico que distingue a la enfermedad de Alzheimer (AD) es la deposición del péptido amiloide β (A β) en el parénquima cerebral y vasos. Una gran cantidad de datos genéticos, bioquímicos e *in vivo* respaldan un papel fundamental para A β en la cascada patológica que conduce eventualmente a AD. Los
15 pacientes presentan habitualmente síntomas tempranos (habitualmente pérdida de memoria) hacia los sesenta o setenta años de edad. La enfermedad progresa con demencia creciente y deposición elevada de A β . En paralelo, una forma hiperfosforilada de la proteína tau asociada a microtúbulos se acumula dentro de las neuronas, conduciendo a una gran cantidad de efectos perjudiciales sobre la función neuronal. La hipótesis de trabajo predominante con respecto a la relación temporal entre patologías de A β y tau establece que la deposición de A β
20 precede a la agregación de tau en seres humanos y modelos animales de la enfermedad. Dentro de este contexto, merece la pena constatar que la naturaleza molecular exacta de A β , que media en esta función patológica, es actualmente una cuestión que está estudiándose intensamente. Lo más probablemente existe un continuo de especies tóxicas que abarcan desde oligómeros de A β de orden bajo hasta conjuntos supramoleculares tales como fibrillas de A β .

25 El péptido A β es un fragmento esencial de la proteína APP de tipo I (proteína precursora de amiloide A β), una proteína expresada de manera ubicua en tejidos humanos. A β puede encontrarse en plasma, líquido cefalorraquídeo (LCR) y en el medio de células cultivadas, y se genera como resultado de proteólisis de APP. Hay dos escisiones principales de APP que dan como resultado la producción de A β , las denominadas escisiones β y γ . La escisión β ,
30 que genera el extremo N-terminal de A β , se cataliza por la aspartil proteasa transmembrana BACE1. La escisión γ , que genera los extremos C-terminales de A β y posterior liberación del péptido, se realiza por una aspartil proteasa de múltiples subunidades denominada γ -secretasa. Tanto BACE1 como γ -secretasa procesan la APP en diferentes sitios, dando como resultado péptidos A β de diferentes longitudes y extremos N y C-terminales heterólogos. La invención descrita en el presente documento cubre todas las variantes N-terminales de A β . Por tanto, por motivos de
35 simplicidad, Todas las variantes N-terminales quedarán cubiertas por la denotación A β .

La actividad de γ -secretasa provoca la liberación de muchos péptidos A β , tales como A β 37, A β 38, A β 39, A β 40, A β 42 y A β 43, de los cuales A β 40 es el más común. Estos péptidos muestran una propensión diferente a agregarse, y en particular A β 42 es propenso a formar oligómeros y depósitos fibrilares. De manera interesante, la genética humana respalda fuertemente un papel clave para A β 42 como mediador clave de la patogénesis de Alzheimer. De hecho,
40 más de 150 mutaciones diferentes que provocan enfermedad de Alzheimer familiar o bien dan como resultado un aumento en la razón de péptidos A β 42/40 producidos o bien afectan al comportamiento de agregación intrínseca de A β . Basándose en este conocimiento, A β 42 se ha convertido en una diana principal para la intervención terapéutica en AD (Behar D, Curr Top Med Chem 2008; 8(1):34-7). Sin embargo, seleccionar A β 42 como diana al nivel de actividad γ -secretasa debe llevarse a cabo con precaución ya que γ -secretasa cataliza la proteólisis de muchas
45 proteínas, que tienen funciones fisiológicas importantes. Entre sus muchos sustratos se encuentra la familia de receptores Notch, cuya señalización es esencial para muchos procesos de determinación del destino celular diferentes, por ejemplo durante la embriogénesis y en el adulto. Como tales, las estrategias de reducción de A β 42 al nivel de γ -secretasa deben ser compatibles con una señalización de Notch mantenida.

50 Se ha sugerido que es posible combinar la interferencia de γ -secretasa y producción de A β 42 reducida sin obtener efectos secundarios tóxicos debido a una señalización de Notch alterada. Por ejemplo, ha habido informes que postulan que la modulación alostérica de γ -secretasa combina una producción de A β 42 reducida con una señalización de Notch mantenida (Weggen *et al.* Nature 414(6860), 212-216 (2003); Kounnas *et al.* Neuron 67, 769-780 (2010); Zettl *et al.* Trends Pharmacol. Sci. 31, 402-410 (2010)). Además, se han sugerido varios compuestos
55 que interfieren con γ -secretasa y producción de A β , por ejemplo, en los documentos WO2005/054193, WO2005/013985, WO2004/073705, WO2007/135969, WO2007/139149, WO2005/115990, WO2008/097538, WO2008/099210, WO2008/100412, WO2007/125364, WO2009/020580, WO2009/087127, WO2009/103652, WO2010/053438, WO2010/132015, WO2010/083141, WO2010/052199, WO2011/006903, WO2011/014535, WO2011/092272, WO2011/086098, WO2011/086099 y WO2012/009309.

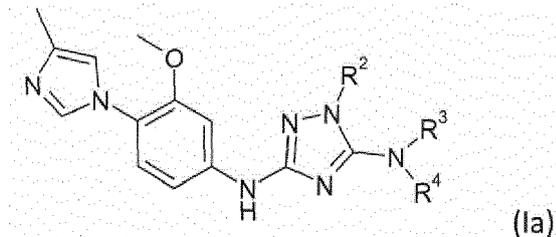
La presente invención se refiere a compuestos novedosos, que inhiben la producción de A β 40 y A β 42, aumentan los niveles de A β 37 y A β 38 y mantienen la señalización de Notch. Por tanto, estos compuestos son útiles en la prevención y/o el tratamiento, por ejemplo de enfermedad de Alzheimer (AD). Los compuestos tienen

preferiblemente un perfil farmacocinético y farmacodinámico mejorado en comparación con compuestos conocidos, tal como selectividad mejorada, absorción mejorada tras administración oral, inicio de acción más rápido y de primer paso mejorado, así como efectos secundarios reducidos, tales como ausencia de alteración o alteración minimizada en la señalización de Notch. Preferiblemente también se mejora el paso de la barrera hematoencefálica.

5

Divulgación de la invención

La invención se refiere a compuestos según la fórmula (Ia)



10

en la que:

R^2 es alquilo C_{1-4} , que está opcionalmente sustituido con un sustituyente hidroxilo, o es fenil-alquilo C_{1-2} ;

15

R^3 es hidroxi-alquilo C_{1-6} , (cicloalquil C_{3-7})-alquilo C_{1-3} o fenil-alquilo C_{1-3} ; y

R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-3} o (cicloalquil C_{3-7})-alquilo C_{1-3} , como base libre o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20

Se ha encontrado sorprendentemente que estos compuestos, especialmente con un sustituyente R^4 que tiene un anillo aromático o un anillo cicloalquilo saturado unido a un grupo metileno, muestran valores de pCI50 excelentes. Se cree que el grupo R^4 mejora la selectividad para A β 42 y puede usarse para reducir la razón de péptidos A β 42/40. Se espera que los compuestos tengan un paso hematoencefálico mejorado y por tanto un perfil farmacocinético y dinámico mejorado, tal como un inicio de acción más rápido y efectos secundarios reducidos. Esto es especialmente cierto para los compuestos en los que R^2 es el sustituyente alcohol más hidrófilo.

25

En una realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia), en el que R^2 es hidroxi-alquilo C_{1-4} o fenil-alquilo C_{1-2} .

30

En una realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia), en el que R^2 es hidroxi-alquilo C_{1-4} , lo más preferiblemente 2-hidroxi-2-metilpropilo. Puede obtenerse una captación mejorada en el tracto gastrointestinal mediante la adición de un grupo más hidrófilo, tal como un grupo alcohol.

35

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia), en el que R^2 es fenil-alquilo C_{1-2} , lo más preferiblemente bencilo.

En una realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia), en el que:

40

R^2 es 2-hidroxi-2-metilpropilo;

R^3 es ciclopropilmetilo, bencilo o 2-hidroxi-2-metilpropilo; y

R^4 es hidrógeno, metilo o ciclopropilmetilo.

45

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia), en el que:

R^2 es bencilo;

50

R^3 es ciclopropilmetilo, bencilo o 2-hidroxi-2-metilpropilo; y

R^4 es hidrógeno, metilo o ciclopropilmetilo.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado del grupo que consiste en:

55

• N⁵-(ciclopropilmetil)-N³-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

- 5-*N*,5-*N*-bis(ciclopropilmetil)-3-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 5-*N*-(ciclopropilmetil)-3-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-(2-metilpropil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 5 • 1-((1-bencil-3-[[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]amino]-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)(metil)amino]-2-metilpropan-2-ol;
- 1-{5-[(ciclopropilmetil)(metil)amino]-3-[[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-fenil]amino]-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}-2-metilpropan-2-ol;
- 10 • 1-[5-(bencilamino)-3-[[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]amino]-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-2-metilpropan-2-ol; y
- 1-{5-[bencil(metil)amino]-3-[[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]amino]-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}-2-metilpropan-2-ol.

15 En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) (incluyendo compuestos de fórmula (Ia)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

20 En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una patología relacionada con A β .

25 En una realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una patología relacionada con A β seleccionada del grupo que consiste en síndrome de Down, una angiopatía de β -amiloide, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, un trastorno asociado con deterioro cognitivo, DCL ("deterioro cognitivo leve"), enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria, síntomas de déficit de atención asociados con enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedad de Alzheimer, demencia de origen vascular mixto, demencia de origen degenerativo, demencia presenil, demencia senil, demencia asociada con enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva y degeneración corticobasal.

30 En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedad de Alzheimer.

35 En otro aspecto, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de una patología relacionada con A β .

40 En otro aspecto, la divulgación se refiere a un método de tratamiento y/o prevención de una patología relacionada con A β en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. En un aspecto, la invención se refiere a la composición farmacéutica para su uso en terapia.

50 El tratamiento de patología relacionada con A β definido en el presente documento puede aplicarse como una única terapia o puede implicar, además del compuesto de la invención, el tratamiento conjunto con terapia convencional útil en el tratamiento de uno o más estados patológicos a los que se hace referencia en el presente documento. Tal terapia convencional puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes: inhibidores de acetilcolinesterasa, agentes antiinflamatorios, agentes potenciadores cognitivos y/o de la memoria, o agentes antipsicóticos atípicos. Los agentes potenciadores cognitivos, agentes potenciadores de la memoria e inhibidores de acetilcolinesterasa incluyen onepezilo (Aricept), galantamina (Reminyl o Razadyne), rivastigmina (Exelon), tacrina (Cognex) y memantina (Namenda, Axura o Ebixa). Los agentes antipsicóticos atípicos incluyen olanzapina (comercializada como Zyprexa), aripiprazol (comercializado como Abilify), risperidona (comercializada como Risperdal), quetiapina (comercializada como Seroquel), clozapina (comercializada como Clozaril), ziprasidona (comercializada como Geodon) y olanzapina/fluoxetina (comercializada como Symbyax).

60 Tal tratamiento conjunto puede lograrse mediante la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Tales productos de combinación emplean los compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de la invención.

65 En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende (Ia) un compuesto de fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (ii) un agente terapéutico adicional, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (iii) un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (ii) al menos un agente seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de acetilcolinesterasa, antiinflamatorios

- 5-*N*-(ciclopropilmetil)-3-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-(2-metilpropil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-[(1-bencil-3-[[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]amino]-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)(metil)amino]-2-metilpropan-2-ol;
- 1-[5-[(ciclopropilmetil)(metil)amino]-3-[[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-fenil]amino]-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-2-metilpropan-2-ol;
- 1-[5-(bencilamino)-3-[[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]amino]-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-2-metilpropan-2-ol; y
- 1-[5-[bencil(metil)amino]-3-[[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]amino]-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-2-metilpropan-2-ol.

En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) (incluyendo compuestos de fórmula (Ia)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una patología relacionada con A β .

En una realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una patología relacionada con A β seleccionada del grupo que consiste en síndrome de Down, una angiopatía de β -amiloides, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, un trastorno asociado con deterioro cognitivo, DCL (“deterioro cognitivo leve”), enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria, síntomas de déficit de atención asociados con enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedad de Alzheimer, demencia de origen vascular mixto, demencia de origen degenerativo, demencia presenil, demencia senil, demencia asociada con enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva y degeneración corticobasal.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedad de Alzheimer.

En otro aspecto, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de una patología relacionada con A β .

En otro aspecto, la divulgación se refiere a un método de tratamiento y/o prevención de una patología relacionada con A β en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. En un aspecto, la invención se refiere a la composición farmacéutica para su uso en terapia.

El tratamiento de patología relacionada con A β definido en el presente documento puede aplicarse como una única terapia o puede implicar, además del compuesto de la invención, el tratamiento conjunto con terapia convencional útil en el tratamiento de uno o más estados patológicos a los que se hace referencia en el presente documento. Tal terapia convencional puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes: inhibidores de acetilcolinesterasa, agentes antiinflamatorios, agentes potenciadores cognitivos y/o de la memoria, o agentes antipsicóticos atípicos. Los agentes potenciadores cognitivos, agentes potenciadores de la memoria e inhibidores de acetilcolinesterasa incluyen donepezilo (Aricept), galantamina (Reminyl o Razadyne), rivastigmina (Exelon), tacrina (Cognex) y memantina (Namenda, Axura o Ebixa). Los agentes antipsicóticos atípicos incluyen olanzapina (comercializada como Zyprexa), aripiprazol (comercializado como Abilify), risperidona (comercializada como Risperdal), quetiapina (comercializada como Seroquel), clozapina (comercializada como Clozaril), ziprasidona (comercializada como Geodon) y olanzapina/fluoxetina (comercializada como Symbyax).

Tal tratamiento conjunto puede lograrse mediante la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Tales productos de combinación emplean los compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de la invención.

En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (ii) un agente terapéutico adicional, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (iii) un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5 En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (ii) al menos un agente seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de acetilcolinesterasa, agentes antiinflamatorios, agentes potenciadores cognitivos, agentes potenciadores de la memoria y agentes antipsicóticos atípicos, y (iii) un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10 En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (ii) al menos un agente seleccionado del grupo que consiste en onepezilo (Aricept), galantamina (Reminyl o Razadyne), rivastigmina (Exelon), tacrina (Cognex) y memantina (Namenda, Axura o Ebixa). Los agentes antipsicóticos atípicos incluyen olanzapina (comercializada como Zyprexa), aripiprazol (comercializado como Abilify), risperidona (comercializada como Risperdal), quetiapina (comercializada como Seroquel), clozapina (comercializada como Clozaril), ziprasidona (comercializada como Geodon) y olanzapina/fluoxetina (comercializada como Symbyax), y (iii) un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

20 La quimioterapia o terapia convencional adicional puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes:

(i) antidepresivos tales como agomelatina, amitriptilina, amoxapina, bupropion, citalopram, clomipramina, desipramina, doxepina, duloxetina, elzasonán, escitalopram, fluvoxamina, fluoxetina, gepirona, imipramina, ipsapirona, maprotilina, nortriptilina, nefazodona, paroxetina, fenelzina, protriptilina, ramelteón, reboxetina, robalzotán, sertralina, sibutramina, tionisoxetina, tranilcipromina, trazodona, trimipramina y venlafaxina;

(ii) antipsicóticos atípicos tales como quetiapina;

30 (iii) antipsicóticos tales como amisulprida, aripiprazol, asenapina, bencisoxidil, bifeprunox, carbamazepina, clozapina, clorpromazina, debenzapina, divalproex, duloxetina, eszopiclona, haloperidol, iloperidona, lamotrigina, loxapina, mesoridazina, olanzapina, paliperidona, perlapina, perfenazina, fenotiazina, fenilbutilpiperidina, pimozida, proclorperazina, risperidona, sertindol, sulpirida, suproclona, suriclona, tioridazina, trifluoperazina, trimetozina, valproato, ácido valproico, zopiclona, zotepina y ziprasidona;

35 (iv) ansiolíticos tales como alnespirona, azapironas, benzodiazepinas, barbituratos tales como adinazolam, alprazolam, balezepam, bentazepam, bromazepam, brotizolam, buspirona, clonazepam, clorazepato, clordiazepóxido, ciprazepam, diazepam, difenhidramina, estazolam, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fosazepam, lorazepam, lormetazepam, meprobamato, midazolam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, reclazepam, tracazolato, trepíam, temazepam, triazolam, uldazepam y zolazepam;

40 (v) anticonvulsivos tales como carbamazepina, clonazepam, etosuximida, felbamato, fosfenitoína, gabapentina, lacosamida, lamotrogina, levetiracetam, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, pregabalina, rufinamida, topiramato, valproato, vigabatrina y zonisamida;

45 (vi) terapias contra enfermedad de Alzheimer tales como donepezilo, memantina, rivastigmina, galantamina y tacrina;

(vii) terapias contra enfermedad de Parkinson tales como deprenilo, L-dopa, Requip, Mirapex, inhibidores de MAOB tales como selegina y rasagilina, inhibidores de comP tales como Tasmar, inhibidores de A-2, inhibidores de la recaptación de dopamina, antagonistas de NMDA, agonistas de nicotina, agonistas de dopamina e inhibidores de óxido nítrico sintasa neuronal;

50 (viii) terapias contra la migraña tales como almotriptán, amantadina, bromocriptina, butalbital, cabergolina, dicloralfenazona, dihidroergotamina, eletriptán, frovatriptán, lisurida, naratriptán, pergolida, pizotifeno, pramipexol, rizatriptán, ropinirol, sumatriptán, zolmitriptán y zomitriptán;

(ix) terapias contra accidente cerebrovascular tales como abciximab, Activase, NXY-059, citicolina, crobenetina, desmoteplesa, repinotan, clopidogrel, eptifibatida, minociclina y traxoprodilo;

60 (x) terapias contra incontinencia urinaria tales como darafenacina, falvoxato, oxibutinina, propiverina, robalzotán, solifenacina y tolterodina;

(xi) terapias contra dolor neuropático incluyendo, por ejemplo, lidocaína y capsaicina, y anticonvulsivos tales como gabapentina y pregabalina, y antidepresivos tales como duloxetina, venlafaxina, amitriptilina y clomipramina;

65 (xii) terapias contra dolor nociceptivo tales como paracetamol; AINE tales como diclofenaco, loxoprofeno, naproxeno,

ketoprofeno, ibuprofeno, nabumetona, meloxicam y piroxicam; compuestos de tipo coxib tales como celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, rofecoxib, valdecoxib y parecoxib; y opioides tales como morfina, oxycodona, buprenorfina y tramadol;

5 (xiii) terapias contra el insomnio tales como agomelatina, alobarbital, alonimida, amobarbital, benzoctamina, butabarbital, capurida, cloral, cloperidona, cloretato, dexclamol, etclorvinol, etomidato, glutetimida, halazepam, hidroxizina, meclucualona, melatonina, mefobarbital, metacualona, midaflur, nisobamato, pentobarbital, fenobarbital, propofol, ramelteon, roletamida, triclofós, secobarbital, zaleplon y zolpidem;

10 (xiv) estabilizadores del estado de ánimo tales como carbamazepina, divalproex, gabapentina, lamotrigina, litio, olanzapina, quetiapina, valproato, ácido valproico y verapamilo.

Tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito en el presente documento y el otro compuesto o compuestos farmacéuticamente activos dentro de intervalos de dosificación aprobados y/o la dosificación descrita en la referencia de publicación.

Definiciones

20 Se pretende que las definiciones expuestas en esta solicitud aclaren términos usados a lo largo de la totalidad de esta solicitud. El término "en el presente documento" significa toda la solicitud.

25 Tal como se usa en el presente documento, se pretende que el término "alquilo C₁₋₆", usado solo o como sufijo o prefijo, incluya grupos hidrocarbonados alifáticos saturados tanto ramificados como de cadena lineal, que tienen desde 1 hasta 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo C₁₋₆ incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo y hexilo. De manera similar, el término "alquilo C₁₋₃" indica alquilo que tiene 1, 2 ó 3 átomos de carbono.

30 Tal como se usa en el presente documento, se pretende que el término "fluoro-alquilo C₁₋₆", usado solo o como sufijo o prefijo, incluya grupos hidrocarbonados alifáticos saturados tanto ramificados como de cadena lineal, que tienen al menos un sustituyente fluoro y que tienen desde 1 hasta 6 átomos de carbono. Los ejemplos de fluoro-alquilo C₁₋₆ incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-fluoroetilo y 3-fluoropropilo.

35 Tal como se usa en el presente documento, el término "hidroxi-alquilo C₁₋₆", usado solo o como prefijo, se refiere a un radical alquilo C₁₋₆, tal como se definió anteriormente, que está sustituido con al menos un grupo hidroxilo. Los grupos hidroxi-alquilo C₁₋₆ a modo de ejemplo incluyen hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo y 1-hidroxi-1-metiletilo.

40 Tal como se usa en el presente documento, el término "alcoxilo C₁₋₃", usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical alquilo C₁₋₃ que está unido al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos de alcoxilo C₁₋₃ incluyen metoxilo, etoxilo, n-propoxilo e isopropoxilo.

Tal como se usa en el presente documento, "halo" o "halógeno" se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

45 Tal como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere a un anillo heteroaromático monocíclico que tiene 5 ó 6 miembros de anillo y en el que al menos un miembro de anillo es nitrógeno. Los ejemplos incluyen piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo y tiadiazolilo.

50 Tal como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo C₃₋₇", usado solo o como sufijo o prefijo, indica un grupo alquilo saturado cíclico que tiene un tamaño de anillo de desde 3 hasta 7 átomos de carbono e incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

55 Tal como se usa en el presente documento, el término "(cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₃" se refiere a un grupo cicloalquilo C₃₋₇ que está unido a través de un radical alquilo C₁₋₃. Los ejemplos de (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₃ incluyen ciclopropilmetilo, 2-ciclopropiletilo y 2-ciclohexiletilo.

60 Tal como se usa en el presente documento, el término "heterociclilo" indica un anillo monocíclico saturado que contiene de 3 a 7 átomos de anillo en el que 1 ó 2 átomos de anillo se seleccionan independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno, y los átomos de anillo restantes son carbono. Cuando está presente, el átomo de azufre puede estar en una forma oxidada (es decir, S=O o O=S=O). Los ejemplos de heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidino, oxetanilo, morfolinilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotiopiranilo, 1-óxido de tetrahydro-tiopirano y 1,1-dióxido de tetrahydro-tiopirano.

65 Tal como se usa en el presente documento, el término "heterociclil-alquilo C₁₋₃" se refiere a un grupo heterociclilo que está unido a través de un radical alquilo C₁₋₃. Los ejemplos de heterociclil-alquilo C₁₋₃ incluyen tetrahidropiran-4-ilmetilo, piperidin-4-ilmetilo, tetrahydrofuran-2-ilmetilo, oxetan-3-ilmetilo, 2-(4-morfolinil)metilo y 2-(piperazin-1-il)etilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término "fenil-alquilo C₁₋₃" se refiere a un grupo fenilo que está unido a través de un radical alquilo C₁₋₃. Los ejemplos de fenil-alquilo C₁₋₃ incluyen fenilmetilo (bencilo), 1-feniletilo y 2-feniletilo.

5 Tal como se usa en el presente documento, el término "opcional" u "opcionalmente" significa que puede no ser necesario que se produzca el acontecimiento o la circunstancia descrito a continuación, y que la descripción incluye casos en los que se produce el acontecimiento o la circunstancia y casos en los que no.

10 Tal como se usa en el presente documento, "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para hacer referencia a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del criterio médico razonable, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin exceso de toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una razón de beneficio/riesgo razonable.

15 Tal como se usa en el presente documento, la frase "grupo protector" significa sustituyentes temporales que protegen un grupo funcional posiblemente reactivo frente a transformaciones químicas no deseadas. Los ejemplos de tales grupos protectores incluyen ésteres de ácidos carboxílicos, silil éteres de alcoholes, y acetales y cetales de aldehídos y cetonas, respectivamente. El campo de la química de grupos protectores se ha revisado ampliamente (véase, por ejemplo Jarowicki, K.; Kocienski, P. Perkin Trans. 1, 2001, número 18, pág. 2109).

20 Tal como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a formas de los compuestos dados a conocer en las que el compuesto original se modifica preparando sales de ácido o base del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales de álcali u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto original formadas, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Tales sales no tóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico.

25 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto original que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se usan medios no acuosos tales como dietil éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo.

30 Una variedad de compuestos en la presente invención pueden existir en formas geométricas o estereoisoméricas particulares. La presente invención tiene en cuenta todos de tales compuestos, incluyendo tautómeros, enantiómeros R y S, diastereómeros, isómeros (D), isómeros (L), las mezclas racémicas de los mismos y otras mezclas de los mismos, como cubiertos dentro del alcance de esta invención. Puede haber átomos de carbono asimétricos adicionales presentes en un sustituyente tal como un grupo alquilo. Se pretende que todos de tales isómeros, así como mezclas de los mismos, estén incluidos en esta invención. Los compuestos descritos en el presente documento pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo sustituido de manera asimétrica pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. En la técnica se conoce bien cómo preparar formas ópticamente activas, tal como mediante resolución de formas racémicas, mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, o síntesis usando reactivos ópticamente activos. Cuando se requiere, puede lograrse la separación del material racémico mediante métodos conocidos en la técnica. Se prevén todas las formas quirales, diastereoméricas y racémicas, a menos que se indique específicamente la forma isomérica o estereoquímica específica. Tal como se usa en el presente documento, "tautómero" significa otros isómeros estructurales que existen en equilibrio resultantes de la migración de un átomo de hidrógeno. Por ejemplo, se produce tautomerismo ceto-enol cuando el compuesto resultante tiene las propiedades tanto de una cetona como de un alcohol insaturado. Los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de la invención incluyen además hidratos y solvatos de los mismos.

35 40 45 50 55 60 65 Los compuestos y sales descritos en esta memoria descriptiva pueden ser compuestos marcados isotópicamente (o "radiomarcados"). En ese caso, uno o más átomos se sustituyen por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico normalmente encontrado en la naturaleza (es decir, que se produce de manera natural). Los ejemplos de isótopos adecuados que pueden incorporarse incluyen ²H (también escrito como "D" de deuterio), ³H (también escrito como "T" de tritio), ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ¹⁸F, ³⁵S, ³⁶Cl, ⁸²Br, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I y ¹³¹I. El radionúclido que se usa dependerá de la aplicación específica de ese derivado radiomarcado. Por ejemplo, para ensayos de marcaje y competencia de receptor *in vitro*, con frecuencia los compuestos que incorporan ³H o ¹⁴C son útiles. Para aplicaciones de obtención de imágenes por radiología con frecuencia ¹¹C o ¹⁸F son útiles. En algunas realizaciones, el radionúclido es ³H. En algunas realizaciones, el radionúclido es ¹⁴C. En algunas realizaciones, el radionúclido es ¹¹C. Y en algunas realizaciones, el radionúclido es ¹⁸F.

Compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral, bucal, vaginal, rectal, por inhalación, insuflación, por vía sublingual, intramuscular, subcutánea, tópica, intranasal, intraperitoneal, intratorácica, intravenosa, epidural, intratecal, intracerebroventricular y mediante inyección en las articulaciones.

5 La dosificación y frecuencia de administración óptimas dependerán del estado particular que esté tratándose y de su gravedad; la edad, sexo, tamaño y peso, dieta, y estado físico general del paciente particular; otro medicamento que pueda estar tomando el paciente; la vía de administración; la formulación; y varios otros factores conocidos por los médicos y otros expertos en la técnica.

10 La cantidad del compuesto que va a administrarse variará para el paciente que está tratándose y variará desde aproximadamente 100 ng/kg de peso corporal hasta 100 mg/kg de peso corporal al día. Por ejemplo, los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente las dosificaciones a partir de esta divulgación y del conocimiento en la técnica. Por tanto, el experto en la técnica puede determinar fácilmente la cantidad de compuesto y aditivos, vehículos y/o portador opcionales en composiciones y que va a administrarse en métodos de la invención.

15 Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de esta invención, los portadores inertes farmacéuticamente aceptables pueden ser o bien sólidos o bien líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, cachets y supositorios.

20 Un portador sólido puede ser una o más sustancias, que también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes o agentes de disgregación de comprimidos; también puede ser un material de encapsulación.

PREPARACIÓN DE COMPUESTOS

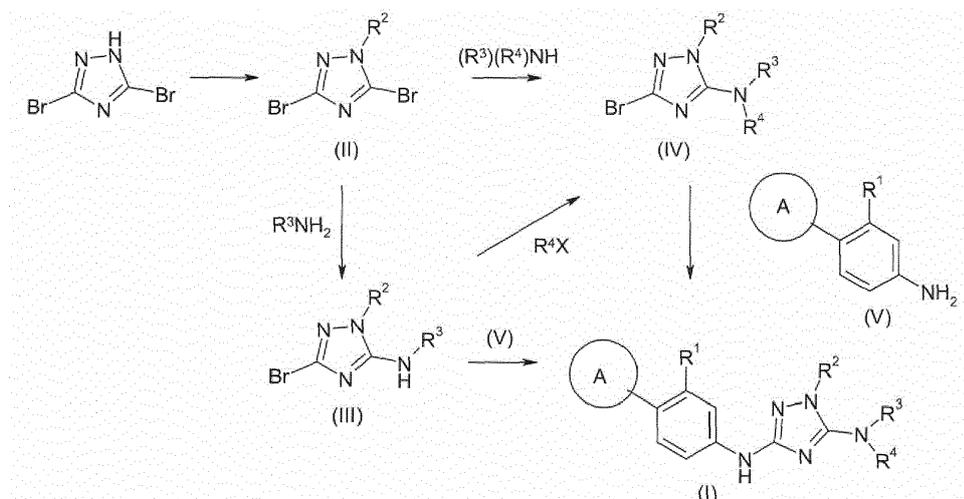
25 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse como base libre o sal farmacéuticamente aceptable del mismo mediante los procedimientos descritos a continuación. A lo largo de la siguiente descripción de tales procedimientos se entiende que, cuando sea apropiado, se añadirán grupos protectores adecuados a, y posteriormente se retirarán de, los diversos reactivos y productos intermedios de una manera que entenderá fácilmente un experto en la técnica de síntesis orgánica. Procedimientos convencionales para usar tales grupos protectores así como ejemplos de grupos protectores adecuados se describen, por ejemplo, en Protective Groups in Organic Synthesis de T.W. Greene, P.G.M.

PREPARACIÓN DE COMPUESTOS

35 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse como base libre o sal farmacéuticamente aceptable del mismo mediante los procedimientos descritos a continuación. A lo largo de la siguiente descripción de tales procedimientos se entiende que, cuando sea apropiado, se añadirán grupos protectores adecuados a, y posteriormente se retirarán de, los diversos reactivos y productos intermedios de una manera que entenderá fácilmente un experto en la técnica de síntesis orgánica. Procedimientos convencionales para usar tales grupos protectores así como ejemplos de grupos protectores adecuados se describen, por ejemplo, en Protective Groups in Organic Synthesis de T.W. Greene, P.G.M. Wutz, 3ª edición, Wiley-Interscience, Nueva York, 1999. Cuando sea necesario, puede alterarse el orden de las etapas del procedimiento de reacción tales como la introducción de sustituyentes.

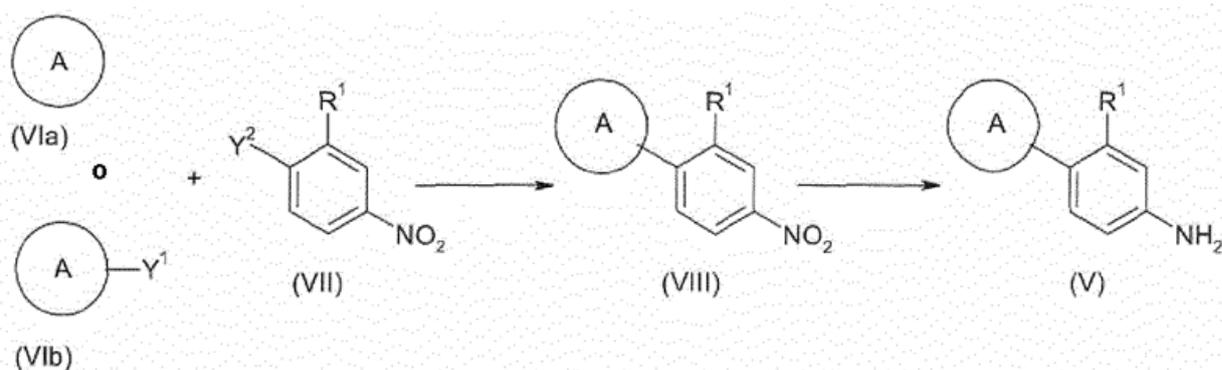
45 Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse según el esquema 1.

Esquema 1. Síntesis de compuestos de fórmula (Ia)



Se hace reaccionar dibromotriazol con un reactivo alquilante de fórmula R^2X , en la que X es un grupo saliente tal como cloro, bromo, yodo o sulfonilo, para dar un compuesto de fórmula (II). La reacción se realiza en presencia de una base tal como un alcóxido de potasio o hidruro de sodio a temperaturas en el intervalo de aproximadamente 20°C a 80°C. Se hace reaccionar el compuesto (II) con una amina primaria de fórmula R^3NH_2 o amina secundaria de fórmula $(R^3)(R^4)NH$ para dar un compuesto de fórmula (III) o (IV). La reacción se realiza en presencia de una base tal como terc-butóxido de potasio, carbonato de potasio, diisopropilamina o dietilamina, en un disolvente tal como dioxano o DMA, y a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20°C a 170°C. Un compuesto de fórmula (III) puede alquilarse adicionalmente usando un reactivo alquilante de fórmula R^4X en la que X se describió anteriormente. La reacción puede realizarse en presencia de una base tal como terc-butóxido de potasio o hidruro de sodio, en un disolvente tal como DMF, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a 100°C. Después se hace reaccionar el compuesto de fórmula (III) o (IV) con una anilina de fórmula (V) para dar un compuesto de fórmula (I) en condiciones de Buchwald-Hartwig convencionales. Ejemplos de reactivos usados son acetato de paladio (II) como catalizador, Xantphos como ligando, carbonato de cesio como base y dioxano como disolvente. La reacción se lleva a cabo a temperaturas en el intervalo de aproximadamente 50°C a 150°C.

Esquema 2. Síntesis de compuestos intermedios de fórmula (V).



Si el anillo A está unido al anillo de fenilo a través de un átomo de nitrógeno, se hace reaccionar un compuesto de heteroarilo de fórmula (VIa) con un compuesto de fórmula (VII) en la que Y^2 es fluoro, cloro o bromo, para dar un compuesto de fórmula (VIII). La reacción se realiza en presencia de una base tal como carbonato de potasio o hidróxido de sodio en un disolvente tal como acetonitrilo, DMSO o DMF a temperaturas en el intervalo de aproximadamente 20°C y 150°C. Alternativamente, la reacción puede catalizarse, por ejemplo, por yoduro de Cu(I).

Si el anillo A está unido al anillo de fenilo a través de un átomo de carbono, se hace reaccionar un compuesto de heteroarilo de fórmula (VIb) en la que Y^1 es, por ejemplo, trialquilestanano, ácido borónico o éster borónico, con un compuesto de fórmula (VII) en la que Y^2 es cloro, bromo, yodo o triflato, para dar un compuesto de fórmula (VIII). Esta reacción se realiza en condiciones de Stille o Suzuki en presencia, por ejemplo, de un catalizador de paladio, un ligando y una base.

Alternativamente, el anillo heterocíclico A también puede formarse en el anillo de fenilo. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (VII) en la que Y^2 es $-C(O)CH_2Br$ puede transformarse en varias etapas para formar un anillo de oxazol sustituido de manera apropiada.

Un compuesto de fórmula (VIII) puede transformarse en un compuesto de fórmula (V) usando condiciones convencionales, por ejemplo hidrogenación catalítica con palado o carbón.

5 Métodos generales

Se registraron espectros de RMN en un espectrómetro de RMN de 400 MHz o 500 MHz equipado con una sonda de configuración adecuada. Los espectros se registraron a temperatura ambiental a menos que se mencione lo contrario. Los desplazamientos químicos se facilitan en ppm campo abajo y arriba con respecto a TMS (0,00 ppm).
 10 Se usaron las siguientes señales de referencia: TMS δ 0,00, o la señal de disolvente residual de DMSO- d_6 δ 2,50, CD₃OD δ 3,30, acetona- d_6 2,04 o CDCl₃ δ 7,27 (a menos que se indique lo contrario). Las multiplicidades de resonancia se indican s, d, t, q, m, a y ap. para singlete, doblete, triplete, cuartete, multiplete, ancho y aparente, respectivamente.

15 Se sometieron los compuestos a ensayo midiendo el contenido de ATP (ViaLight) a partir de lisado celular.

Se realizó cromatografía de gases (CG) en una CG equipada con un espectrómetro de masas (EM) o un detector de ionización de llama (FID). La fuente de iones de EM fue o bien de impacto electrónico (EI) o bien de ionización química (CI, gas reactivo metano).

20 Se realizó cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) en una columna de fase recta. Se aplicó un flujo isocrático usando una fase móvil A (CO₂) y, por ejemplo, una fase móvil B (MeOH, EtOH o IPA que contenía opcionalmente DEA).

25 Los compuestos se han nombrado usando CambridgeSoft MedChem ELN v2.1, la herramienta de nomenclatura en reaxys (reaxys.com) o son según convenio de la IUPAC.

Abreviaturas

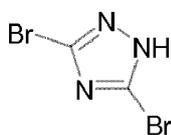
30	DCM	diclorometano
	DMA	dimetilacetamida
	DMF	dimetilformamida
35	EtOAc	acetato de etilo
	MeOH	metanol
40	MTBE	metil terc-butil éter
	ta	temperatura ambiente
	THF	tetrahidrofurano
45	TMS	tetrametilsilano
	Xantphos	(5-difenilfosfanil-9,9-dimetil-xanten-4-il)-difenil-fosfano

50 **Ejemplos**

Los compuestos descritos en esta memoria descriptiva se ilustran adicionalmente en los siguientes ejemplos. Estos ejemplos se facilitan únicamente a modo de ilustración y no son limitativos.

55 Producto intermedio 1

3,5-Dibromo-1H-1,2,4-triazol



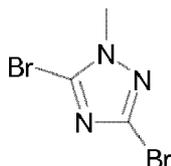
60 Se mezcló 1H-1,2,4-triazol (3,9 g, 56 mmol) en agua (50 ml) y DCM (15 ml) a 0°C. Se añadieron simultáneamente una disolución de dibromo (6,1 ml, 119 mmol) en DCM (15 ml) y una disolución de hidróxido de sodio (6,78 g, 169

mmol) en agua (20 ml) gota a gota mientras se mantenía la temperatura de reacción por debajo de 20°C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiental durante la noche. Se añadió ácido clorhídrico (conc., 2,0 ml, 66 mmol). Se aisló el sólido mediante filtración, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido (8,3 g, 65%).

5 EM (ESI) m/z 224 [M-H]⁻.

Producto intermedio 2

10 3,5-Dibromo-1-metil-1H-1,2,4-triazol

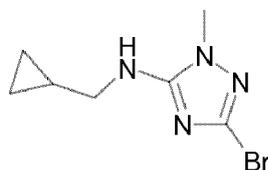


15 A 3,5-dibromo-1H-1,2,4-triazol (1,0 g, 4,41 mmol) en DMF (9 ml) se le añadió terc-pentóxido de sodio (0,485 g, 4,41 mmol). Se agitó la mezcla durante 10 min a ta bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió yodometano (0,29 ml, 4,63 mmol) y se agitó la mezcla a 40°C durante 2 horas. Se vertió la mezcla sobre agua y se extrajo con diisopropil éter (2 veces). Se lavó la fase orgánica con agua (2 veces), salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporaron los disolventes para dar el compuesto del título como un sólido (0,83 g, 78%).

20 EM (CI) m/z 242 [M⁺]. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,89 (s, 3 H).

Producto intermedio 3

25 3-Bromo-N-(ciclopropilmetil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-amina

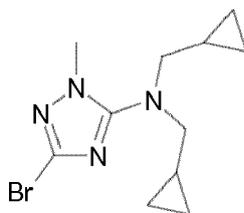


30 A una disolución de 3,5-dibromo-1-metil-1H-1,2,4-triazol (0,700 g, 2,90 mmol) y ciclopropanometilamina (0,50 ml, 5,8 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml) y DMA (1 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0,47 ml, 5,8 mmol). Se calentó la mezcla a 130°C en un tubo sellado durante 16 h y después se enfrió hasta ta. Se añadió agua (5 ml) y se extrajo la disolución resultante con EtOAc (3 x 15 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se trituró el residuo con MTBE para dar el compuesto del título como un sólido (0,330 g, 49%).

35 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 0,23 - 0,27 (m, 2 H), 0,53 - 0,58 (m, 2 H), 1,05 - 1,16 (m, 1 H), 3,23 (dd, 2 H), 3,56 (s, 3 H), 3,97 (s a, 1 H).

Producto intermedio 4

40 3-Bromo-N,N-bis(ciclopropilmetil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-amina



45 A una disolución de 3-bromo-N-(ciclopropilmetil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-amina (0,189 g, 0,785 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió terc-butóxido de sodio (75 mg, 0,78 mmol). Se agitó la mezcla durante 15 min a ta y después se añadió (bromometil)ciclopropano (80 μl, 0,78 mmol) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 24 h. Se diluyó la mezcla con agua (20 ml) y se extrajo con MTBE (3 x 15 ml). Se lavó la fase orgánica con agua (15 ml) y salmuera (15 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre un cartucho de gel de sílice eluyendo con EtOAc a del 0% al 15% en heptanos para

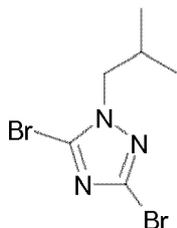
dar el compuesto del título como un líquido (0,189 g, 84%).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 0,06 - 0,12 (m, 4 H), 0,42 - 0,49 (m, 4 H), 0,85 - 0,96 (m, 2 H), 3,04 (d, 4 H), 3,72 (s, 3 H).

5

Producto intermedio 5

3,5-Dibromo-1-(2-metilpropil)-1*H*-1,2,4-triazol



10

Se añadió terc-butóxido de sodio (699 mg, 7,27 mmol) a una disolución de 3,5-dibromo-1*H*-1,2,4-triazol (1,5 g, 6,61 mmol) en DMF (10 ml). Se agitó la mezcla a ta durante 10 minutos. Se añadió 1-bromo-2-metilpropano (0,8 ml, 7,27 mmol) y se calentó la mezcla a 50°C durante 4 h y se dejó a ta. Se añadió agua (100 ml) y se extrajo la mezcla con EtOAc (2 x 50 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el compuesto del título como un líquido (1,47 g, 79%).

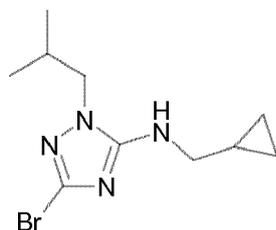
15

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 0,94 (d, 6 H), 2,21 - 2,32 (m, 1 H), 3,93 (d, 2 H).

20

Producto intermedio 6

3-Bromo-*N*-(ciclopropilmetil)-1-(2-metilpropil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina



25

Se añadieron ciclopropilmetanamina (0,9 ml, 10,41 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,8 ml, 10,41 mmol) a una disolución de 3,5-dibromo-1-(2-metilpropil)-1*H*-1,2,4-triazol (1,47 g, 5,21 mmol) en dioxano (4 ml) y *N,N*-dimetilacetamida (2 ml). Se calentó la mezcla hasta 120°C durante la noche y se dejó alcanzar ta. Se disolvió la mezcla en EtOAc (150 ml), se lavó con agua (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo sobre un cartucho de gel de sílice eluyendo con gradientes de EtOAc en heptano. Se trituró el residuo con MTBE para dar el compuesto del título como un sólido (507 mg, 35%).

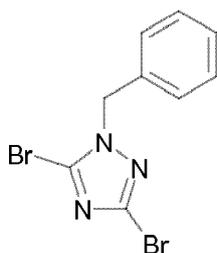
30

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 0,22 - 0,26 (m, 2 H), 0,52 - 0,57 (m, 2 H), 0,95 (d, 6 H), 1,05 - 1,15 (m, 1 H), 2,13 - 2,24 (m, 1 H), 3,23 (dd, 2 H), 3,58 (d, 2 H), 3,92 (t, 1 H).

35

Producto intermedio 7

1-Bencil-3,5-dibromo-1*H*-1,2,4-triazol



40

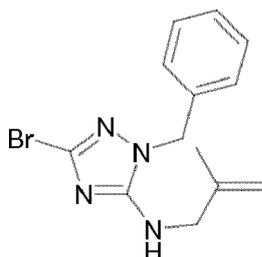
Se añadió terc-butóxido de sodio (932 mg, 9,70 mmol) a una disolución de 3,5-dibromo-1*H*-1,2,4-triazol (2,0 g, 8,82 mmol) en DMF (15 ml) y se agitó a ta durante 10 minutos. Se añadió bromuro de bencilo (1,15 ml, 9,70 mmol) y

se agitó la mezcla a ta durante la noche. Se añadió agua (100 ml) y se extrajo la mezcla con EtOAc (2 x 50 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el compuesto del título como un líquido (2,69 g, 96%).

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 5,30 (s, 2 H), 7,29 - 7,39 (m, 5 H).

Producto intermedio 8

10 2-Bencil-5-bromo-N-(2-metilalil)-1,2,4-triazol-3-amina

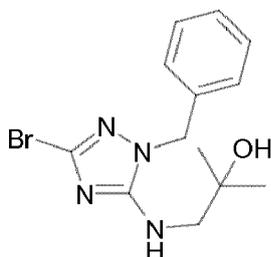


15 Se añadieron 2-metilalilamina (1,55 ml, 16,97 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (2,9 ml, 16,97 mmol) a una disolución de 1-bencil-3,5-dibromo-1*H*-1,2,4-triazol (2,69 g, 8,49 mmol) en dioxano (4 ml) y DMA (2 ml). Se calentó la mezcla hasta 120°C durante la noche en un tubo sellado. Se añadió EtOAc (150 ml) y se lavó la mezcla con agua (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo sobre un cartucho de gel de sílice usando elución con gradientes de EtOAc en heptano para dar el compuesto del título como un líquido (2,47 g, 95%).

20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,63 (s, 3 H), 3,83 (d, 2 H), 3,92 (t, 1 H), 4,58 (s a, 1 H), 4,74 (t, 1 H), 5,07 (s, 2 H), 7,21 - 7,23 (m, 2 H), 7,29 - 7,39 (m, 3 H).

Producto intermedio 9

25 1-[(2-Bencil-5-bromo-1,2,4-triazol-3-il)-metil-amino]-2-metil-propan-2-ol

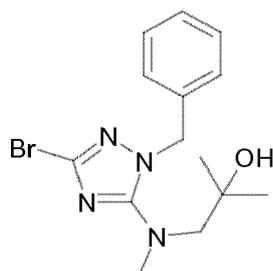


30 Se añadió THF (25 ml) a una disolución de acetato mercúrico (4,61 g, 14,47 mmol) en agua (25 ml) bajo nitrógeno. Se cubrió el matraz con lámina de aluminio y después se añadió una disolución de 2-bencil-5-bromo-N-(2-metilalil)-1,2,4-triazol-3-amina en THF (25 ml). Se agitó la mezcla a ta durante la noche. Se añadió borohidruro de sodio (3,04 g, 80,40 mmol) en porciones a 0°C. Se dejó que la mezcla alcanzara ta y se agitó durante 1 h. Se añadió agua (150 ml) y se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 50 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo sobre un cartucho de gel de sílice eluyendo con gradientes de EtOAc en heptano como eluyente para dar el compuesto del título como un líquido (1,90 g, 73%).

35 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,11 (s, 6 H), 3,28 (d, 2 H), 4,28 (t, 1 H), 5,07 (s, 2 H), 7,23 - 7,27 (m, 2 H), 7,31 - 7,39 (m, 3 H).

40 Producto intermedio 10

1-[(1-Bencil-3-bromo-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)(metil)amino]-2-metilpropan-2-ol

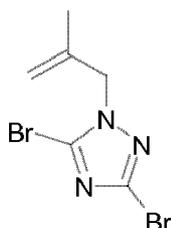


5 Se añadió yodometano (0,47 ml, 7,56 mmol) gota a gota a 0°C a una disolución de 1-[(2-bencil-5-bromo-1,2,4-triazol-3-il)-metil-amino]-2-metil-propan-2-ol (1,64 g, 5,04 mmol) y terc-butóxido de potasio en DMF (15 ml). Se agitó la mezcla a ta durante 2 h. Se añadió agua (100 ml) y se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 50 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se purificó el residuo sobre un cartucho de gel de sílice eluyendo con gradientes de EtOAc en heptano para dar el compuesto del título como un líquido (1,26 g, 74%).

10 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,07 (s, 6 H), 3,01 (s, 3 H), 3,33 (s, 2 H), 5,27 (s, 2 H). 7,19 - 7,21 (m, 2 H), 7,29 - 7,38 (m, 3 H).

Producto intermedio 11

15 3,5-Dibromo-1-(2-metilalil)-1H-1,2,4-triazol

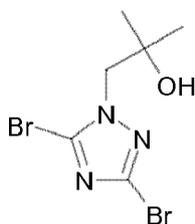


20 A 3,5-dibromo-1H-1,2,4-triazol (1,5 g, 6,61 mmol) en DMF (13 ml) se le añadió terc-pentóxido de sodio (0,728 g, 6,61 mmol) y se agitó la mezcla durante 10 min a ta bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió 3-bromo-2-metilprop-1-eno (0,667 ml, 6,61 mmol) y se agitó la mezcla a 40°C durante 2 horas. Se vertió la mezcla sobre agua y se extrajo con diisopropil éter (2 veces). Se lavó la fase orgánica con agua (2 veces), salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporaron los disolventes para dar el compuesto del título como un líquido (1,70 g, 91%).

25 CG-EM (Cl) m/z 281 [M⁺]. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,74 (d, 3 H) 4,69 (s, 2 H) 4,81 - 4,86 (m, 1 H) 5,05 (dd, 1 H).

Producto intermedio 12

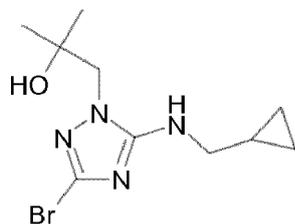
30 1-(3,5-Dibromo-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol



35 A una disolución de acetato mercúrico (1,827 g, 5,73 mmol) en agua (15 ml) se le añadió THF (15 ml). Se cubrió el matraz de reacción con lámina de aluminio. Se añadió una disolución de 3,5-dibromo-1-(2-metilalil)-1H-1,2,4-triazol (0,895 g, 3,19 mmol) en THF (15 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a ta durante 16 horas. Se añadió borohidruro de sodio (1,20 g, 31,9 mmol) en porciones y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para dar el compuesto del título como un líquido (0,91 g, 96%).

40 EM (ESI⁺) m/z 300 [M+H]⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,28 (s, 6 H) 4,15 (s, 2 H).

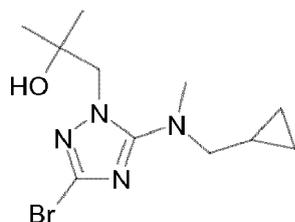
Producto intermedio 13

1-{3-Bromo-5-[(ciclopropilmetil)amino]-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-2-metilpropan-2-ol

5 Se añadieron 1-(dibromo-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (538 mg, 1,8 mmol), dioxano (5 ml), dimetilacetamida (0,5 ml), diisopropiletilamina (0,63 ml, 3,6 mmol) y ciclopropilmetanamina (0,31 ml, 3,6 mmol) a un tubo resistente a la presión. Se selló el tubo y se calentó hasta 120°C durante 17 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc (100 ml) y se lavó la mezcla con agua (3 x 15 ml), salmuera (15 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se trituró el residuo con heptanos:EtOAc 90:10 para dar el compuesto del título como un sólido (314 mg, 60%).

15 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 0,19 - 0,24 (m, 2 H), 0,49 - 0,54 (m, 2 H), 1,03 - 1,14 (m, 1 H), 1,31 (s, 6 H), 1,90 (s, 1 H), 3,19 (dd, 2 H), 3,84 (s, 2 H), 5,41 - 5,47 (m, 1 H).

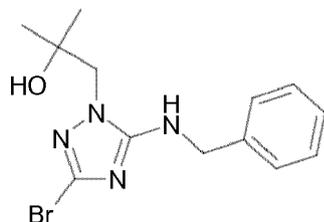
Producto intermedio 14

1-{3-Bromo-5-[(ciclopropilmetil)(metil)amino]-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-2-metilpropan-2-ol

20 Se disolvió 1-{3-bromo-5-[(ciclopropilmetil)amino]-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-2-metilpropan-2-ol (304 mg, 1,05 mmol) en dimetilformamida (6 ml) y se enfrió la disolución hasta 0°C. Se añadieron terc-butóxido de potasio (353 mg, 3,15 mmol) y yodometano (0,20 ml, 3,15 mmol). Se agitó la mezcla a ta durante 2,5 h. Se añadieron EtOAc (60 ml) y agua (10 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (3 x 10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se purificó el residuo sobre un cartucho de gel de sílice eluyendo con gradientes de EtOAc en heptanos para dar el compuesto del título como un líquido (121 mg, 38%).

30 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 0,12 - 0,16 (m, 2 H), 0,51 - 0,56 (m, 2 H), 0,89 - 1,00 (m, 1 H), 1,19 (s, 6 H), 2,90 (s, 3 H), 2,97 (d, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 4,01 (s, 1 H).

Producto intermedio 15

1-[5-(Bencilamino)-3-bromo-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-2-metilpropan-2-ol

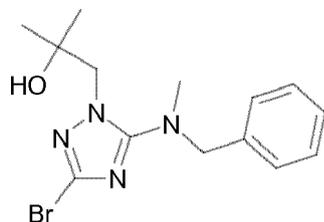
40 Se añadieron bencilamina (0,4 ml, 3,68 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,7 ml, 3,68 mmol) a una disolución de 1-(dibromo-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (550 mg, 1,84 mmol) en dioxano (2 ml) y DMA (1 ml). Se calentó la mezcla de reacción hasta 120°C durante la noche en un tubo sellado. Se diluyó la mezcla con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo sobre un cartucho de gel de sílice eluyendo con gradientes de EtOAc en heptano para dar el compuesto del título como un líquido (554 mg, 93%).

45 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,28 (s, 6 H), 2,87 (s, 1 H), 3,84 (s, 2 H), 4,52 (d, *J* = 5,6 Hz, 2 H), 5,76 (t, *J* =

5,3 Hz, 1 H), 7,27 - 7,34 (m, 5 H).

Producto intermedio 16

5 1-{5-[Bencil(metil)amino]-3-bromo-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-2-metilpropan-2-ol

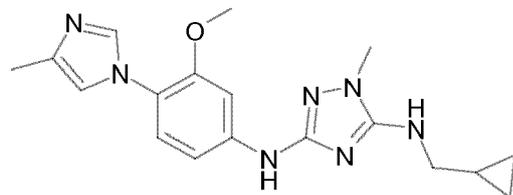


10 Se añadieron *N*-bencilmetilamina (0,25 ml, 2,27 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,4 ml, 2,27 mmol) a una disolución de 1-(dibromo-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (340 mg, 1,14 mmol) en dioxano (2 ml) y DMA (1 ml). Se calentó la mezcla hasta 120°C durante la noche en un vial sellado. Se añadió EtOAc (100 ml) y se lavó la mezcla con agua (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo sobre un cartucho de gel de sílice eluyendo con gradientes de EtOAc en heptano para dar el compuesto del título como un líquido (252 mg, 65%).

15 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,15 (s, 6 H), 2,82 (s, 3 H), 3,86 (s, 1 H), 3,88 (s, 2 H), 4,31 (s, 2 H), 7,26 - 7,38 (m, 5 H).

Ejemplo 1

20 N⁵-(Ciclopropilmetil)-N³-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina

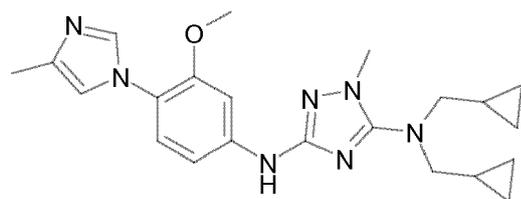


25 Se disolvió 3-bromo-*N*-(ciclopropilmetil)-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina (0,100 g, 0,432 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml). Se añadieron carbonato de cesio (0,563 g, 1,728 mmol), Xantphos (52 mg, 0,091 mmol), diclorhidrato de 3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)anilina (0,119 g, 0,432 mmol) y acetato de paladio (II) (15 mg, 0,066 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 120°C durante 18 h bajo atmósfera de nitrógeno en un recipiente sellado. Se dejó que la mezcla alcanzara ta, se filtró a través de tierra de diatomeas y se concentró. Se disolvió el residuo en DCM (15 ml) y se lavó con agua (10 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el producto de residuo sobre un cartucho de gel de sílice eluyendo con gradientes de metanol en DCM. Se purificó el residuo usando un cartucho C18 eluyendo con gradientes de metanol y agua. Se trituró el residuo con acetonitrilo para dar el compuesto del título como un sólido 40 mg (26%).

35 EM (ESI) *m/z* 354 [M+H]⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 0,27 (dd, 2 H), 0,57 (dd, 2 H), 1,09 - 1,18 (m, 1 H), 2,28 (s, 3 H), 3,22 (dd, 2 H), 3,53 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,86 - 3,92 (m, 1 H), 6,47 (s a, 1 H), 6,83 (s a, 1 H), 6,87 (dd, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 7,37 (d, 1 H), 7,57 (s a, 1 H).

Ejemplo 2

40 5-*N,N*-Bis(ciclopropilmetil)-3-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazo1-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina



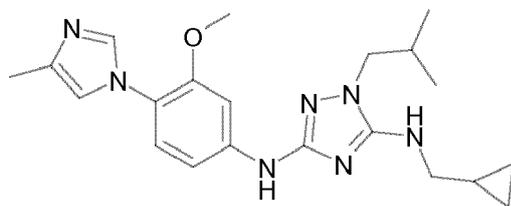
45 Se disolvió 3-bromo-*N,N*-bis(ciclopropilmetil)-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina (0,185 g, 0,648 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml). Se añadieron carbonato de cesio (0,844 g, 2,59 mmol), Xantphos (79 mg, 0,136 mmol), diclorhidrato de 3-

metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)anilina (0,179 g, 0,648 mmol) y acetato de paladio (22 mg, 0,097 mmol). Se calentó la mezcla a 120°C durante 18 h en un tubo sellado bajo atmósfera de nitrógeno. Se dejó que la mezcla alcanzara ta, se filtró a través de tierra de diatomeas y se concentró. Se disolvió el residuo en DCM (15 ml) y se lavó con agua (10 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo sobre un cartucho de gel de sílice eluyendo con gradientes de metanol en DCM. Se trituró el residuo en acetonitrilo para dar el compuesto del título como un sólido 130 mg (50%).

EM (ESI) m/z 408 $[M+H]^+$. 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 0,10 - 0,15 (m, 4 H), 0,44 - 0,50 (m, 4 H), 0,90 - 1,00 (m, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 3,04 (d, 4 H), 3,69 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 6,48 (s, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 6,86 (dd, 1 H), 7,11 (d, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 7,58 (s, 1 H).

Ejemplo 3

5-*N*-(Ciclopropilmetil)-3-*N*-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-(2-metilpropil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina

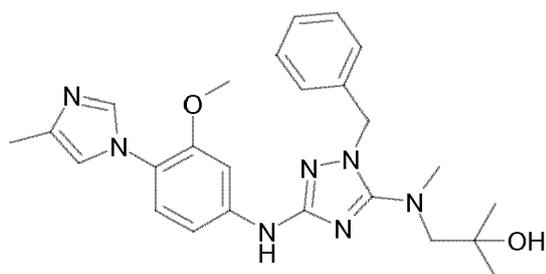


Se disolvieron 3-bromo-*N*-(ciclopropilmetil)-1-(2-metilpropil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina (300 mg, 1,10 mmol), diclorhidrato de 3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)anilina (303 mg, 1,10 mmol), carbonato de cesio (1,43 g, 4,40 mmol), Xantphos (127 mg, 0,22 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (49 mg, 0,22 mmol) en dioxano (3 ml) y *N,N*-dimetilacetamida (0,1 ml). Se purgó la mezcla de reacción con nitrógeno durante 10 minutos. Se calentó la mezcla hasta 120°C durante la noche en un recipiente sellado. Se filtró el residuo a través de tierra de diatomeas, se lavó con metanol y se concentró a vacío. Se purificó el residuo sobre un cartucho de gel de sílice eluyendo con gradientes de metanol en DCM. Se purificó el residuo de nuevo sobre un cartucho C18 eluyendo con gradientes de MeOH en agua para dar el compuesto del título como un sólido (80 mg, 20%).

EM (ESI) m/z 396 $[M+H]^+$. 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): ppm 0,24 - 0,28 (m, 2 H), 0,54 - 0,59 (m 2 H), 1,00 (d, 6 H), 1,10 - 1,17 (m, 1 H), 2,20 - 2,27 (m, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 3,23 (m, 2 H), 3,55 (d, 2 H), 3,80 - 3,81 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 6,44 (s, 1 H), 6,81 (d, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 7,09 (d, 1 H), 7,48 (d, 1H), 7,57 (d, 1H).

Ejemplo 4

1-[(1-Bencil-3-[[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]amino]-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)(metil)amino]-2- metilpropan-2-ol

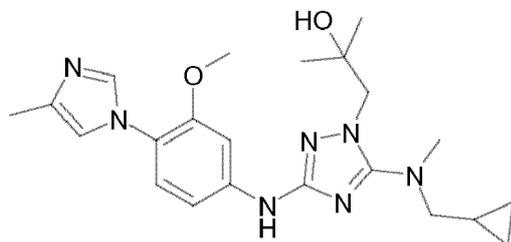


Se mezclaron 1-[(1-bencil-3-bromo-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)(metil)amino]-2-metilpropan-2-ol (300 mg, 0,88 mmol), diclorhidrato de 3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)anilina (244 mg, 0,88 mmol), carbonato de cesio (1,15 g, 3,52 mmol), Xantphos (102 mg, 0,18 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (40 mg, 0,18 mmol) en dioxano (3 ml) y *N,N*-dimetilacetamida (0,1 ml). Se purgó la mezcla con nitrógeno durante 10 minutos. Se agitó la mezcla de reacción en un tubo sellado a 120°C durante la noche y se enfrió hasta ta. Se filtró el residuo a través de tierra de diatomeas, se lavó con metanol y se concentró. Se purificó el residuo sobre un cartucho de gel de sílice eluyendo con gradientes de MeOH en DCM. Se purificó el residuo de nuevo sobre un cartucho C18 de 15 g eluyendo con gradientes de MeOH en agua para dar el compuesto del título como un sólido (73 mg, 18%).

EM (ESI) m/z 462 $[M+H]^+$. 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): ppm 1,15 (s, 6 H), 2,28 (s, 3 H), 3,07 (s, 3 H), 3,35 (s, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 5,23 (s, 2 H), 6,42 (s, 1 H), 6,80 (d, 1 H), 6,82 - 6,83 (m, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 7,27 - 7,38 (m, 5 H), 7,42 (d, 1 H), 7,57 (d, 1 H).

Ejemplo 5

1-{5-[(Ciclopropilmetil)(metil)amino]-3-[[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-fenil]amino]-1H-1,2,4-triazol-1-il}-2-metilpropan-2-ol



5

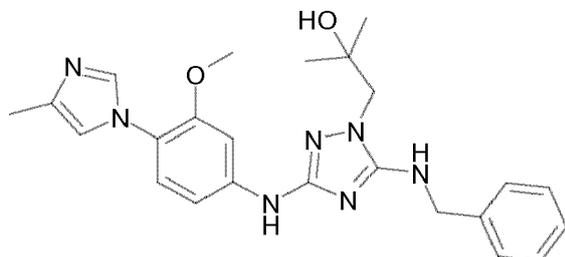
Se disolvió 1-{3-bromo-5-[(ciclopropilmetil)(metil)amino]-1H-1,2,4-triazol-1-il}-2-metilpropan-2-ol (197 mg, 0,65 mmol) en dioxano (5 ml) y dimetilacetamida (0,2 ml) en un tubo resistente a la presión. Se añadieron diclorhidrato de 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)anilina (180 mg, 0,65 mmol), carbonato de cesio (847 mg, 2,6 mmol) y Xantphos (64 mg, 0,17 mmol). Se desgaseificó la mezcla de reacción con N₂ durante 10 minutos. Se añadió Pd(OAc)₂ (29 mg, 0,13 mmol) y se purgó el tubo con N₂, se selló y se calentó hasta 120°C durante 16 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc (100 ml). Se lavó la mezcla con agua (3 x 10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se purificó el residuo sobre un cartucho de gel de sílice eluyendo con gradientes de MeOH en DCM. Se trituró el residuo con MeCN para dar el compuesto del título como un sólido (147 mg, 53%).

15

EM (ESI) m/z 426 [M+H]⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): ppm 0,14 - 0,19 (m, 2 H), 0,52 - 0,58 (m, 2 H), 0,94 - 1,05 (m, 1 H), 1,20 (s, 6 H), 2,29 (s, 3 H), 2,92 (s, 3 H), 2,98 (d, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 3,91 (s, 2 H), 4,73 (s, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 6,75 (dd, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 7,11 (d, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 7,58 (s, 1 H).

20 Ejemplo 6

1-{5-(Bencilamino)-3-[[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]amino]-1H-1,2,4-triazol-1-il}-2-metilpropan-2-ol



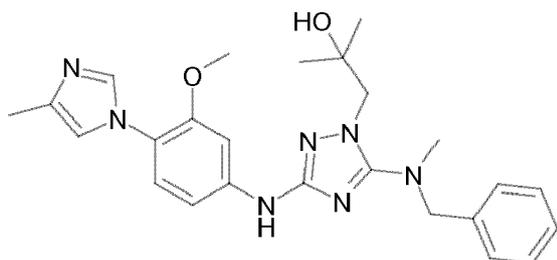
25

Se mezclaron 1-{5-(bencilamino)-3-bromo-1H-1,2,4-triazol-1-il}-2-metilpropan-2-ol (200 mg, 0,62 mmol), diclorhidrato de 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)anilina (170 mg, 0,62 mmol), carbonato de cesio (808 mg, 2,48 mmol), Xantphos (72 mg, 0,12 mmol) y Pd(OAc)₂ (29 mg, 0,12 mmol) en dioxano (3 ml) y *N,N*-dimetilacetamida (0,1 ml). Se purgó la mezcla de reacción bajo nitrógeno durante 10 minutos. Se calentó la mezcla de reacción hasta 120°C durante la noche. Se filtró el residuo a través de tierra de diatomeas, se lavó con metanol y se concentró a vacío. Se purificó el residuo sobre un cartucho de gel de sílice usando gradientes de MeOH en CH₂Cl₂ como eluyente. Se purificó el residuo sobre un cartucho C18 de 25 g usando gradientes de MeOH en agua para dar el compuesto del título como un sólido (120 mg, 43%).

EM (ESI) m/z 448 [M+H]⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): ppm 1,32 (s, 6 H), 2,28 (s, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 3,79 (s, 2 H), 4,55 (d, 2 H), 5,30 (t, 1 H), 6,51 (s, 1 H), 6,80 (dd, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 7,08 (d, 1 H), 7,28 - 7,37 (m, 5 H), 7,44 (d, 1 H), 7,55 (d, 1 H).

40 Ejemplo 7

1-{5-[Bencil(metil)amino]-3-[[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]amino]-1H-1,2,4-triazol-1-il}-2-metilpropan-2-ol



Se mezclaron 1-[5-[bencil(metil)amino]-3-bromo-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-2-metilpropan-2-ol (250 mg, 0,74 mmol), diclorhidrato de 3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)anilina (204 mg, 0,74 mmol), carbonato de cesio (964 mg, 2,96 mmol), Xantphos (87 mg, 0,15 mmol) y Pd(OAc)₂ (33 mg, 0,15 mmol) en dioxano (3 ml) y *N,N*-dimetilacetamida (0,1 ml). Se purgó la mezcla de reacción bajo nitrógeno durante 10 minutos. Se calentó la mezcla de reacción a 120°C durante la noche en un recipiente sellado. Se filtró el residuo a través de tierra de diatomeas, se lavó con metanol y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto sobre un cartucho de gel de sílice usando gradientes de MeOH en DCM como eluyente. Se trituró el residuo con MeCN para dar el compuesto del título como un sólido (80 mg, 23%).

EM (ESI) *m/z* 462 [M+H]⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): ppm 1,17 (s, 6 H), 2,29 (s, 3 H), 2,83 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,87 (s, 2 H), 4,33 (s, 2 H), 4,67 (s, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 6,76 (dd, 2,2 Hz, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 7,12 (d, 1 H), 7,29 - 7,41 (m, 5 H), 7,59 (s, 1 H).

ENSAYOS BIOLÓGICOS

Se sometió a prueba el nivel de actividad de los compuestos sobre la formación de Aβ usando los siguientes métodos:

Ensayo de HEK

Se diluyeron compuestos en DMSO al 100% y se almacenaron a 20°C antes de su uso. Se cultivó la línea de células embrionarias de riñón humano (HEK) que expresaba de manera estable APP con la mutación sueca (APP^{swe}) usando medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) al que se suministraron glucosa 4500 g/l, piruvato de Na y GlutaMAX, suero bovino fetal al 10%, penicilina-estreptomicina 100 U/ml (PEST), 1x aminoácidos no esenciales (NEAA), Hepes 10 μM, zeocina 100 μg/ml. Se lavaron con PBS las células a aproximadamente el 80% de confluencia, se desprendieron de los matraces de cultivo usando 1x tripsina/EDTA diluido en PBS, se resuspendieron en medios celulares y se sembraron en placas de cultivo celular de 384 pocillos recubiertas con poli-D-lisina a aproximadamente 10000-15000 células/pocillo, en 25 μl de medios celulares. Opcionalmente, se descongelaron células criopreservadas (congeladas y almacenadas a -140°C en el 90% de medios celulares y el 10% de DMSO), se lavaron y se sembraron en placas como anteriormente. A continuación, se incubaron las células durante 15-24 h a 37°C y el 5% de CO₂, tras lo cual se cambió el medio celular. Se añadió a las células medio reciente que contenía compuesto de prueba diluido 200 veces a partir de placa de compuesto preparada antes de su incubación adicional durante 4-6 horas a 37°C y al 5% de CO₂. Tras la incubación con compuesto de prueba se analizó la cantidad de péptidos Aβ, incluyendo Aβ₄₂, Aβ₄₀, Aβ₃₉, Aβ₃₈ y Aβ₃₇, secretados al medio celular usando la tecnología de ensayo de electroquimioluminiscencia de Meso Scale Discovery Technology, en combinación con anticuerpos específicos preparados contra los diferentes péptidos Aβ. Se sometieron a ensayo los posibles efectos citotóxicos de los compuestos midiendo el contenido de ATP (ViaLight) a partir del lisado celular.

Ensayo de PCN

Se diluyeron los compuestos en DMSO al 100% y se almacenaron a 20°C antes de su uso. Se aislaron células neuronales corticales primarias (PCN) a partir de embriones de ratón de 16 días y se cultivaron en medios F12 de Ham que contenían suero bovino fetal al 10%, Hepes 10 mM, L-glutamina 2 mM y penicilina-estreptomicina 100 U/ml. Se sembraron 150000-250000 células/pocillo, en 200 μl de medios celulares, en placas de 96 pocillos recubiertas con poli-D-lisina. Tras la incubación a 37°C, al 5% de CO₂ durante cinco días, se cambiaron los medios por medio reciente que contenía compuesto de prueba diluido 100 veces, antes de la incubación adicional durante 16-20 horas a 37°C y al 5% de CO₂. Tras la incubación con compuesto de prueba, se analizó la cantidad de péptidos Aβ₄₂ secretados al medio celular usando el kit de ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) intercalado en fase sólida de Invitrogen para la detección de β-amiloide 1-42 de ratón. Se sometieron a ensayo los posibles efectos citotóxicos de los compuestos midiendo el contenido de ATP (ViaLight) a partir del lisado celular.

Resultados

A continuación en la tabla 1 se facilitan datos biológicos sobre compuestos mostrados a modo de ejemplo.

ES 2 701 810 T3

Tabla 1: valores de pCI50 en los ensayos de HEK y PCN para los ejemplos de la presente invención.

Número de ejemplo	pIC50 de A β 42 Ensayo de HEK	pIC50 de A β 42 Ensayo de PCN
1	7,1	6,8
2	7,2	ND
3	7,2	ND
4	7,0	ND
5	7,1	ND
6	7,7	7,8
7	7,8	7,7

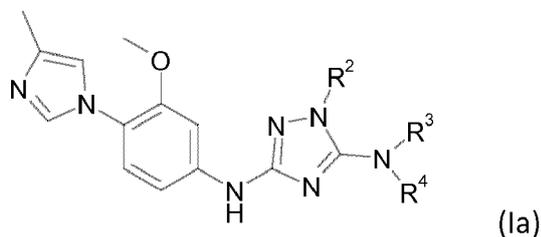
ND = no determinado

5

Se mejoraron la CI50 total de A β y la razón de A β 42/40.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (Ia)



en la que:

R^2 es alquilo C_{1-4} , que está opcionalmente sustituido con un sustituyente hidroxilo, o es fenil-alquilo C_{1-2} ;

R^3 es hidroxi-alquilo C_{1-6} , (cicloalquil C_{3-7})-alquilo C_{1-3} o fenil-alquilo C_{1-3} ; y

R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-3} o (cicloalquil C_{3-7})-alquilo C_{1-3} .

2. Compuesto según la reivindicación 1, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 es hidroxi-alquilo C_{1-4} .
3. Compuesto según la reivindicación 1, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 es bencilo.
4. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

- N^5 -(ciclopropilmetil)- N^3 -[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 5-N,5-N-bis(ciclopropilmetil)-3-N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina; y
- 5-N-(ciclopropilmetil)-3-N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1-(2-metilpropil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquier compuesto anterior.

5. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

- 1-[(1-bencil-3-[[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]amino]-1H-1,2,4-triazol-5-il)(metil)amino]-2-metilpropan-2-ol;
- 1-{5-[(ciclopropilmetil)(metil)amino]-3-[[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]amino]-1H-1,2,4-triazol-1-il}-2-metilpropan-2-ol;
- 1-[5-(bencilamino)-3-[[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]amino]-1H-1,2,4-triazol-1-il]-2-metilpropan-2-ol; y
- 1-{5-[bencil(metil)amino]-3-[[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]amino]-1H-1,2,4-triazol-1-il}-2-metilpropan-2-ol;

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquier compuesto anterior.

6. Composición farmacéutica que comprende como principio activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.
8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una patología relacionada con $A\beta$ seleccionada del grupo que consiste en síndrome de Down, una angiopatía de β -amiloide, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, un trastorno asociado con deterioro cognitivo, deterioro cognitivo leve (DCL), enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria, síntomas de déficit de atención asociados con enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedad de Alzheimer, demencia de origen vascular mixto, demencia de origen degenerativo, demencia presenil, demencia senil, demencia asociada con enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva y degeneración corticobasal.

9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedad de Alzheimer.
- 5 10. Composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de fórmula (Ia) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (ii) un agente terapéutico adicional, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (iii) un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 10 11. Composición farmacéutica según la reivindicación 10, en la que el al menos un agente seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de acetilcolinesterasa, agentes antiinflamatorios, agentes potenciadores cognitivos, agentes potenciadores de la memoria y agentes antipsicóticos atípicos.
- 15 12. Composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de fórmula (Ia) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (ii) al menos un agente seleccionado del grupo que consiste en onepezilo, galantamina, rivastigmina, tacrina y memantina, olanzapina, aripiprazol, risperidona, quetiapina, clozapina, ziprasidona y olanzapina/fluoxetina, y (iii) un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 20 13. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, para su uso en terapia.