



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 348 969**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

C07D 213/72 (2006.01)

C07D 249/04 (2006.01)

A61K 31/4353 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 19/00 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08787964 .9**

96 Fecha de presentación : **16.04.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2146991**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.01.2010**

54 Título: **Derivados de triazolopiridin-carboxamidas, su preparación y su aplicación en terapéutica.**

30 Prioridad: **18.04.2007 FR 07 02807**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.12.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.12.2010

73 Titular/es: **Sanofi-Aventis**
174, avenue de France
75013 Paris, FR

72 Inventor/es: **Hoornaert, Christian**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

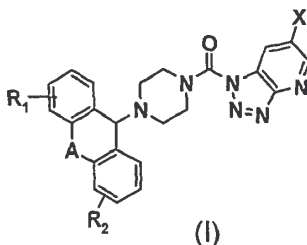
ES 2 348 969 T3

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).

DESCRIPCION

La presente invención se refiere a los derivados de triazolopiridina-carboxamidas, a su preparación y a su aplicación en terapéutica.

La presente invención tiene por objetivo los compuestos que responden a la fórmula (I):



5

en la que :

X representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), un grupo S(O)_mR'', hidroxilo o ciano,

10

A está ausente o bien representa un enlace, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo NR', C(O)NR', SO₂NR', un grupo alqueno(C₁-C₂), o un grupo alqueno(C₂),

15

R₁ y R₂ representan, independientemente el uno del otro, uno o varios grupos elegidos entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆), un grupo alcoxi(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquilo(C₃-C₇)alquilo(C₁-C₆), un grupo cicloalquilo(C₃-C₇)alcoxi(C₁-C₆), un átomo de halógeno, un grupo ciano, C(O)R', C(O)OR', C(O)NR₁₀R₂₀, NO₂, un grupo NR₁₀R₂₀, NR₁₀C(O)-R₂₀, estando sustituidos opcionalmente los grupos alquilo(C₁-C₆) y alcoxi(C₁-C₆) con uno o varios átomos o grupos elegidos independientemente los unos de los otros entre los átomos de halógeno, los grupos hidroxilo, amino, NR₁₀R₂₀,

20

R representa un grupo elegido entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquilo(C₃-C₇)alquilo(C₁-C₆), C(O)R', SO₂R'', CO₂R'', C(O)NR₁₀R₂₀,

25

R' representa un grupo elegido entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquilo(C₃-C₇)alquilo(C₁-C₆),

R'' representa un grupo elegido entre un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquilo(C₃-C₇)alquilo(C₁-C₆),

5 R₁₀ y R₂₀ representan, independientemente el uno del otro, uno o varios grupos elegidos entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquilo(C₃-C₇)alquilo(C₁-C₆) o bien R₁₀ y R₂₀ pueden formar un ciclo saturado o parcialmente insaturado, que contiene de 5 a 7 átomos de carbono y que contiene opcionalmente un heteroátomo elegido entre O, N o S(O)_m,

m representa 0, 1 ó 2.

10 Los compuestos de la fórmula (I) pueden contener uno o varios átomos de carbono asimétricos. Pueden existir por lo tanto en forma de enantiómeros o de diastereoisómeros. Estos enantiómeros, diastereoisómeros, así como sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

15 Los compuestos de la fórmula (I) pueden existir en el estado de bases o de sales de adición de ácidos. Tales sales de adición forman parte de la invención.

Estas sales pueden prepararse con ácidos farmacéuticamente aceptables, pero las sales de otros ácidos útiles, por ejemplo, para la purificación o el aislamiento de los compuestos de fórmula (I) forman parte igualmente de la invención.

20 Los compuestos de fórmula (I) también pueden existir en forma de hidratos o de solvatos, es decir, en forma de asociaciones o de combinaciones con una o varias moléculas de agua o con un disolvente. Dichos hidratos y solvatos también forman parte de la invención.

En el marco de la presente invención se entiende por:

- 25 • C_{t-z} donde t y z pueden tener los valores de 1 a 7, una cadena o un ciclo carbonado que puede tener de t a z átomos de carbono, por ejemplo C₁₋₃ puede caracterizar una cadena carbonada que tiene de 1 a 3 átomos de carbono;
- un átomo de halógeno: un flúor, cloro, bromo o yodo ;
- un grupo alquilo: un grupo alifático saturado lineal o ramificado. A título 30 de ejemplos, se pueden citar los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, pentilo, etc ;

- un grupo cicloalquilo : un grupo alifático cíclico saturado. Como ejemplos se pueden citar los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.;
- 5 un grupo alquileo: un grupo alifático divalente, saturado, lineal o ramificado. A título de ejemplo un grupo alquileo C₁₋₃ representa una cadena carbonada divalente de 1 a 3 átomos de carbono, lineal o ramificada, tal como un metilenilo (-CH₂-), un etilenilo (-CH₂CH₂-), un 1-metiletilenilo (-CH(CH₃)CH₂-), un propilenilo (-CH₂CH₂CH₂-), etc ;
- 10 un grupo alqueno : un grupo alifático mono o poliinsaturado, lineal o ramificado, que comprende por ejemplo una o dos insaturaciones etilénicas; como ejemplo, un grupo alqueno(C₂) representa una cadena carbonada que contiene 2 átomos de carbono y una insaturación etilénica, tal como un etenilo (-CH=CH-) ;
- 15 un grupo alcoxi : un radical -O-alquilo en el que el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente;
- un grupo haloalquilo: un grupo alquilo en el que uno o varios átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un átomo de halógeno. Como ejemplos, se pueden citar los grupos -CF₃, -CH₂CF₃ ;
- 20 los átomos de azufre pueden estar presentes en estado oxidado (sulfóxido, sulfona).

En los diferentes grupos tales como se definen a continuación, los grupos R₁, R₂, R y R', cuando no se definen, tienen las mismas definiciones que las mencionadas anteriormente.

- 25 Entre los compuestos de fórmula (I) objetivo de la invención, un primer grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que:

X representa un átomo de hidrógeno o de halógeno,

A está ausente o bien representa un enlace, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo NR, C(O)NR', SO₂NR', un grupo alquileo(C₁-C₂), o un grupo alqueno(C₂).

- 30 Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un segundo grupo de compuestos está constituido por los compuestos de fórmula (I) para los que :

X representa un átomo de hidrógeno o de halógeno,

A está ausente o bien representa un enlace o un grupo alquileo(C₁-C₂),

R₁ y R₂ representan, independientemente el uno del otro, uno o varios grupos elegidos entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano o alcoxi.

5

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un tercer grupo de compuestos está constituido por los compuestos de fórmula (I) para los que :

X representa un átomo de hidrógeno o de halógeno,

A está ausente o bien representa un enlace o un grupo etileno,

10

R₁ y R₂ representan, independientemente el uno del otro, uno o varios grupos elegidos entre un átomo de hidrógeno o de halógeno.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un cuarto grupo de compuestos está constituido por los compuestos de fórmula (I) para los que :

X representa un átomo de hidrógeno o de cloro,

15

A está ausente o bien representa un enlace o un grupo etileno,

R₁ y R₂ representan, independientemente el uno del otro, uno o varios grupos elegidos entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro.

Las combinaciones de los grupos uno a cuatro tales como se han definido anteriormente forman igualmente parte de la invención.

20

Entre los compuestos de fórmula (I) objetivo de la invención se pueden citar principalmente los compuestos siguientes:

- (4-benzhidril-piperazin-1-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-metanona ;
- (4-benzhidril-piperazin-1-il)-(6-cloro-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-metanona ;

25

- {4-[bis-(4-fluoro-fenil)-metil]-piperazin-1-il}-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-metanona ;

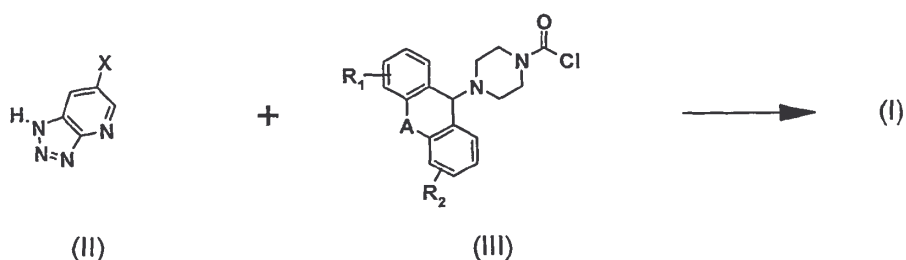
- {4-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-piperazin-1-il}-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-metanona ;
- {4-[bis-(4-fluoro-fenil)-metil]-piperazin-1-il}-(6-cloro-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-metanona ;
- 5 • {4-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-piperazin-1-il}-(6-cloro-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-metanona ;
- [4-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il)-piperazin-1-il]-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-metanona ; .
- [4-(9H-fluoren-9-il)-piperazin-1-il]-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-metanona.
- 10

En el texto que sigue, se entiende por grupo protector Pg un grupo que permite, por una parte, proteger una función reactiva tal como un hidroxilo o una amina durante una síntesis y, por otra parte, regenerar la función reactiva intacta al final de la síntesis. Ejemplos de grupos protectores así como de métodos de protección y desprotección se proporcionan en "Protective Groups in Organic Synthesis", Green et al., 2ª Edición (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York), 1991.

Se entiende por grupo saliente, en el texto que sigue, un grupo que puede ser escindido fácilmente de una molécula por ruptura de un enlace heterolítico, con salida de un par electrónico. Por ejemplo, este grupo puede ser así reemplazado fácilmente por otro grupo durante una reacción de sustitución. Dichos grupos salientes son, por ejemplo, los halógenos o un grupo hidroxilo activado tal como un metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, triflato, acetato, etc. Ejemplos de grupos salientes así como referencias para su preparación se proporcionan en "*Advances in Organic Chemistry*", J. March, 3ª Edición, Wiley Interscience, 1985, p. 310-316.

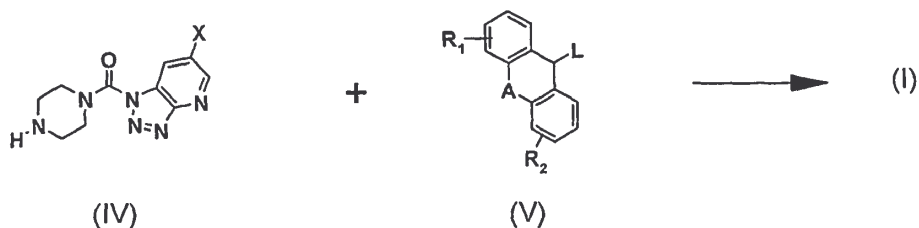
Según la invención, se pueden preparar los compuestos de la fórmula (I) según el procedimiento siguiente:

Un primer método (esquema 1) consiste en hacer reaccionar un derivado de triazolopiridina de fórmula general (II) en la que X es tal como se ha definido anteriormente, con un cloruro de carbamoilo de fórmula general (III) en la que R₁, R₂ y A son tales como se han definido anteriormente, en un disolvente tal como tetrahidrofurano, en presencia de una base tal como diisopropiletilamina y de un catalizador tal como 4-dimetilaminopiridina.



Esquema 1

- Un segundo método (esquema 2) consiste en hacer reaccionar un derivado de triazolopiridina de fórmula general (IV) en la que X es tal como se ha definido anteriormente, con un derivado de fórmula general (V) en la que R₁, R₂ y A son tales como se han definido anteriormente y L representa un grupo saliente, en un disolvente tal como acetonitrilo y en presencia de una base tal como diisopropiletilamina.



Esquema 2

- Los compuestos de fórmula general (II), (III), (IV) y (V), cuando no se ha descrito su modo de preparación anteriormente, están disponibles comercialmente o se describen en la bibliografía, o bien pueden prepararse según los métodos descritos en ésta o que son conocidos por el experto en la técnica.

- La invención, según otro de sus aspectos, tiene igualmente como objeto los compuestos de fórmula (IV), en la que X es tal como se ha definido anteriormente, bajo su forma de base o de sales. Estos compuestos son útiles como intermedios de síntesis de los compuestos de la fórmula (I).

- Los ejemplos siguientes ilustran la preparación de algunos compuestos de la invención. Estos ejemplos no son limitantes y solamente ilustran la invención. Los microanálisis, los espectros IR y RMN y /o los análisis LC-MS confirman las estructuras y las purzas de los compuestos obtenidos. Los números de los compuestos de los ejemplos se refieren a los que se dan en la Tabla siguiente, que ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención.

Ejemplo 1**(4-benzhidril-piperazin-1-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-metanona****1.1. Cloruro de 4-benzhidril-piperazina-1-carbonilo**

A una disolución de 1,187 g (4 mmoles) de trifosgeno en 10 mL de diclorometano, 5
enfriada a -5°C bajo atmósfera de Argón, se añade gota a gota una disolución de
2,522 g (10 mmoles) de 1-benzhidril-piperazina y de 1,62 mL (20 mmoles) de piridina
en 15 mL de diclorometano. Se continúa la agitación a -5°C durante 15 minutos y a
temperatura ambiente durante 3 horas. Se añaden 50 mL de diclorometano y 50 mL
de agua. Se decanta y se lava la fase orgánica con 2x25 mL de agua y con 25 mL de
10 una disolución acuosa saturada en cloruro de sodio. Se seca sobre sulfato de sodio y
se evapora en vacío para obtener 2,72 g de producto en forma de goma, utilizado tal
cual en la etapa siguiente.

1.2. (4-benzhidril-piperazin-1-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-metanona

A una suspensión de 0,865 g (2,75 mmoles) de cloruro de 4-benzhidril-piperazina-1-
15 carbonilo obtenido en la etapa 1.1., de 0,300 g (2,50 mmoles) de 1H-[1,2,3]triazolo[4,5-
b]piridina y de 0,015 g (0,12 mmoles) de 4-dimetilaminopiridina en 5 mL de
tetrahidrofurano, se añaden 0,62 mL (3,75 mmoles) de diisopropiletilamina. Se agita a
temperatura ambiente durante 4 horas y se añaden 60 mL de acetato de etilo y 15 mL
de agua. Se decanta la fase orgánica y se lava con 2x15 mL de agua y con 15 mL de
20 una disolución acuosa saturada en cloruro de sodio. Se seca sobre sulfato de sodio y
se evapora en vacío. Se purifica el producto mediante cromatografía en gel de sílice
eluyendo con una mezcla 25:75 y 30:70, 35:65 y 40:60 de acetato de etilo y de
ciclohexano. Se recristaliza en isopropanol para obtener 0,63 g (1,58 mmoles) de
producto en forma de cristales blancos.

25 Punto de Fusión (°C): 146-148 (descomposición)

LC-MS (m/z) : 399 (MH⁺)

IR (KBr, cm⁻¹) : 1.697

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm) : 8,80 (dd, 1H), 8,40 (dd, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,45-7,15
(m, 10H), 4,35 (s, 1 H), 4,00 (m, 4H), 2,60 (m, 4H).

Ejemplo 2**(4-benzhidril-piperazin-1-il)-(6-cloro-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-metanona**

Se procede como se ha descrito en el ejemplo 1 utilizando 0,651 g (2,07 mmoles) de cloruro de 4-benzhidril-piperazina-1-carbonilo y 0,278 g (1,80 mmoles) de 6-cloro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina (J. Am. Chem. Soc. 1949, 1885). Se recristaliza el producto en una mezcla de 2-butanona y de diisopropiléter para obtener 0,46 g (1,06 mmoles) de producto en forma de cristales blancos.

Punto de Fusión (°C): 173-175 (descomposición)

LC-MS (m/z) : 455 (MNa⁺), 471 (MK⁺)

10 IR (KBr, cm⁻¹) : 1.706

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm) : 8,75 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,45 (m, 4H), 7,35-7,20 (m, 6H), 4,35 (s, 1H), 4,00 (m, 4H), 2,65 (m, 4H).

Ejemplo 3**15 {4-[bis-(4-fluoro-fenil)-metil]-piperazin-1-il}-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-metanona**

Se procede según el ejemplo 1 utilizando 0,757 g (2,16 mmoles) de cloruro de 4-[bis-(4-fluoro-fenil)-metil]-piperazina-1-carbonilo (obtenido según el ejemplo 1.1) y 0,216 g (1,80 mmoles) de 1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina. Se recristaliza en isopropanol para obtener 0,50 g (1,15 mmoles) de producto en forma de cristales blancos.

20 Punto de Fusión (°C): 151-153 (descomposición)

LC-MS (m/z) : 435 (MH⁺)

IR (KBr, cm⁻¹) : 1.712

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm) : 8,85 (d, 1 H), 8,40 (d, 1 H), 7,55 (dd, 1 H), 7,40 (m, 4H), 7,05 (m, 4H), 4,40 (s, 1 H), 4,00 (m, 4H), 2,60 (m, 4H).

Ejemplo 4**{4-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-piperazin-1-il}-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-metanona**

Se procede según el ejemplo 1 utilizando 0,882 g (2,30 mmoles) de cloruro de 4-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-piperazina-1-carbonilo (obtenido según el ejemplo 1.1) y 0,240 g (2 mmoles) de 1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina. Se recristaliza en una mezcla de 2-butanona y de diisopropiléter para obtener 0,57 g (1,22 mmoles) de producto en forma de cristales blancos.

Punto de Fusión (°C): 163-165 (descomposición)

10 LC-MS (m/z) : 467 (MH⁺)

IR (KBr, cm⁻¹) : 1.715

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm) : 8,70 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,30-7,15 (m, 8H), 4,25 (s, 1 H), 3,90 (m, 4H), 2,50 (m, 4H).

Ejemplo 5**15 {4-[bis-(4-fluoro-fenil)-metil]-piperazin-1-il}-(6-cloro-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-metanona**

Se procede según el ejemplo 1 utilizando 0,757 g (2,16 mmoles) de cloruro de 4-[bis-(4-fluoro-fenil)-metil]-piperazina-1-carbonilo y 0,278 g (1,80 mmoles) de 6-cloro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina. Se recristaliza en isopropanol para obtener 0,60 g (1,28 mmoles) de producto en forma de cristales blancos.

Punto de Fusión (°C): 167-169 (descomposición)

LC-MS (m/z) : 469 (MH⁺)

IR (KBr, cm⁻¹) : 1.704

25 ¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm) : 8,75 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,40 (m, 4H), 7,05 (m, 4H), 4,35 (s, 1 H), 4,00 (m, 4H), 2,60 (m, 4H).

Ejemplo 6**{4-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-piperazin-1-il}-(6-cloro-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-metanona**

Se procede según el ejemplo 1 utilizando 0,926 g (2,41 mmoles) de cloruro de 4-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-piperazina-1-carbonilo y 0,324 g (2,10 mmoles) de 6-cloro-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina. Se recrystaliza en una mezcla de 2-butanona y de diisopropiléter para obtener 0,71 g (1,41 mmoles) de producto en forma de cristales blancos.

Punto de Fusión (°C): 172-174 (descomposición)

10 IR (KBr, cm^{-1}) : 1.702

^1H -RMN (d_6 -DMSO, δ ppm) : 8,85 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,45 (d, 4H), 7,40 (d, 4H), 4,55 (s, 1H), 3,80 (m, 4H), 2,45 (m, 4H).

Ejemplo 7**[4-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il)-piperazin-1-il]-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-metanona**

Se procede según el ejemplo 1 utilizando 0,790 g (2,32 mmoles) de cloruro de 4-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il)-piperazina-1-carbonilo (obtenido según el ejemplo 1.1) y 0,278 g (2,32 mmoles) de 1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina. Se recrystaliza en acetato de etilo para obtener 0,26 g (0,61 mmoles) de producto en forma de cristales blancos.

Punto de Fusión (°C): 190-194 (descomposición)

LC-MS (m/z) : 447 (MNa+), 463 (MK+), 871 (MMNa+)

IR (KBr, cm^{-1}) : 1.707

25 ^1H -RMN (CDCl_3 , δ ppm) : 8,80 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,25-7,05 (m, 8H), 4,15-3,85 (m, 7H), 2,95-2,80 (m, 2H), 2,55 (m, 4H).

Ejemplo 8**[4-(9H-Fluoren-9-il)-piperazin-1-il]-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-metanona****8.1. 4-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina-1-carbonil)-piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo**

- 5 A una suspensión de 0,840 g (7 mmoles) de 1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina, de 1,741 g (7 mmoles) de 4-clorocarbonil-piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, 10, 2357) y de 0,042 g (0,35 mmoles) de 4-dimetilaminopiridina en 14 mL de tetrahidrofurano, se añaden 1,39 mL (8,40 mmoles) de diisopropiletilamina. Se agita 4 horas a temperatura ambiente y se añaden 80 mL de acetato de etilo y 20
- 10 mL de agua. Se decanta la fase orgánica y se lava con 3x20 mL de agua y 20 mL de una disolución acuosa saturada en cloruro de sodio. Se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a sequedad. Se recristaliza el resto en isopropanol para obtener 1,70 g (5,1 mmoles) de producto en forma de cristales blancos.

Punto de Fusión (°C): 155-157 (descomposición)

15 8.2. Dihidrocloruro de piperazin-1-il-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-metanona

- A una disolución de 0,498 g (1,50 mmoles) de 4-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina-1-carbonil)-piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo preparado en la etapa 8.1., en 7,5 mL de diclorometano se añaden 1,8 mL de una disolución 5N de ácido clorhídrico (9 mmoles) en isopropanol. Se continúa la agitación durante una noche a temperatura
- 20 ambiente. Se filtra el sólido formado, se lava con 3 mL de diclorometano y con 2x6 mL de diisopropiléter y se seca en vacío en presencia de pentóxido de fósforo para obtener 0,46 g (1,5 mmoles) de producto en forma de polvo blanco.

Punto de Fusión (°C): 160 (descomposición)

LC-MS (m/z) : 233 (MH⁺)

- 25 IR (KBr, cm⁻¹) : 1.714

¹H-RMN (d₆-DMSO, δ ppm) : 9,60 (m, 2H), 8,80 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 4,05 (m, 4H), 3,25 (m, 4H)

8.3. [4-(9H-fluoren-9-il)-piperazin-1-il]-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-metanona

A una suspensión de 0,381 g (1,25 mmoles) de dihidrocloruro de piperazin-1-il-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-metanona, preparada en la etapa 8.2., y de 0,337 g (1,38 mmoles) de 9-bromo-9*H*-fluoreno en 4 mL de acetonitrilo, se añaden 0,83 mL (5 mmoles) de diisopropiletilamina. Se agita la disolución una noche a temperatura ambiente y se evapora. Se recoge el resto en una mezcla de 40 mL de acetato de etilo y de 10 mL de agua. Se decanta y se lava la fase orgánica con 2x10 mL de agua y con 10 mL de una disolución acuosa saturada en cloruro de sodio. Se seca sobre sulfato de sodio y se evapora en vacío. Se purifica el producto mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 40:60 y 50:50 de acetato de etilo y de ciclohexano y se recristaliza en isopropanol para obtener 0,40 g (1,01 moles) de producto en forma de cristales blancos.

Punto de Fusión (°C): 170-172 (descomposición)

LC-MS (m/z) : 397 (MH⁺), 815 (MMNa⁺)

15 IR (KBr, cm⁻¹) : 1.723

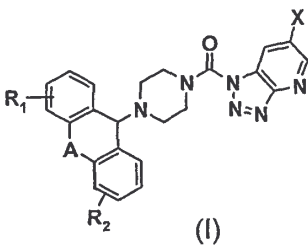
¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm) : 8,80 (dd, 1H), 8,35 (dd, 1H), 7,75-7,65 (m, 4H), 7,55 (dd, 1H), 7,45-7,25 (m, 4H), 4,95 (s, 1H), 3,95 (m, 4H), 2,85 (m, 4H).

La tabla siguiente ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos ejemplos de compuestos según la invención. En esta tabla:

- 20
- PF (°C) representa el punto de fusión del compuesto en grados Celsius ;
 - en la columna « A », « - » significa que A está ausente ;
 - en la columna «sal», «-» representa un compuesto en forma de base libre, mientras que « HCl » representa un compuesto en forma de hidrocloreto.

25 Los compuestos descritos en esta tabla se han preparado según los métodos descritos anteriormente.

Tabla 1

 (I)						
N°	X	A	R1	R2	Sal	PF (°C)
1	H	-	H	H	-	146-148
2	Cl	-	H	H	-	173-175
3	H	-	4-F	4-F	-	151-153
4	H	-	4-Cl	4-Cl	-	163-165
5	Cl	-	4-F	4-F	-	167-169
6	Cl	-	4-Cl	4-Cl	-	172-174
7	H	-CH ₂ CH ₂ -	H	H	-	190-194
8	H	enlace	H	H	-	170-172

Los compuestos según la invención presentan de forma sorprendente un efecto inhibitorio sobre la enzima MGL (monoacil glicerol lipasa). La enzima MGL cataliza la hidrólisis de derivados endógenos de ésteres monoglicéridos de diferentes ácidos grasos (FEBS Letters 1998, 429, 152-156) y en particular la hidrólisis del 2-araquidonoilglicerol (2-AG) y del 1(3)-araquidonoilglicerol (1(3)-AG) (J. Biol. Chem. 1987, 272 (48), 27218-27223 ; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002, 99 (16), 10819-10824 ; *Biochem. Pharmacol.* 2004, 67, 1381-1387 ; *Mol. Pharmacol.* 2004, 66 (5), 1260-1264). Los derivados 2-AG y 1-(3)-AG en particular interaccionan con los receptores cannabinoides (J. Biol. Chem. 1999, 274 (5), 2794-2801 ; J. Biol. Chem. 2000, 275 (1), 605-612 ; *British. J. Pharmacol.* 2001, 134, 664-672).

Los compuestos de la invención bloquean esta vía de degradación y aumentan el nivel tisular de estos derivados y en particular de 2-AG y/o de 1(3)-AG. A este respecto, pueden utilizarse en la prevención y el tratamiento de patologías en las que están implicados 2-AG y/o 1(3)-AG en particular y/o cualquier otro sustrato metabolizado por la enzima MGL (Progress Lipid Research 2006, 45, 405-446).

Los compuestos según la invención han sido objeto de ensayos farmacológicos que permiten determinar su efecto inhibitor de la enzima MGL.

Los ensayos han consistido en medir la actividad *in vitro* de los compuestos de la invención sobre la enzima MGL.

10 La actividad inhibitora frente a MGL se da por la concentración que inhibe 50% de la actividad de MGL.

La actividad inhibitora se ha medido en un ensayo radio-enzimático basado en la medida del producto de hidrólisis de 2-Oleoil Glicerol ($[^3\text{H}]$ 2-OG) por la MGL. Los productos de hidrólisis de $[^3\text{H}]$ 2-OG, marcado en el glicerol, son el ácido oleico y el $[^3\text{H}]$ glicerol y la fuente de enzima MGL es un homogenado de cerebro de ratón en el que se han eliminado el cerebelo y el bulbo raquídeo. Los cerebros de ratones se extraen, se almacenan a -80°C hasta su utilización o se homogenizan inmediatamente 2 veces 5 segundos mediante el aparato Precellys a 5.000 rpm (Bertin) en un tampón Tris-HCl 10 mM, NaCl 150mM, EDTA 1mM (pH8) a 4°C . La concentración de los homogenados se ajusta a continuación a $7,5 \mu\text{g}/\mu\text{L}$.

La gama de dilución de los compuestos se realiza a partir de disoluciones madre a 20 mM en 100 % DMSO. La primera dilución de esta gama se realiza en 100 % DMSO, a continuación la segunda en el tampón de reacción enzimática (50 mM fosfato, BSA 0,1 %), dando como resultado la realización de una gama de concentración 10 veces concentrada. Los compuestos a ensayar se incuban previamente a la concentración elegida durante 20 minutos con la preparación de homogenado de cerebro de ratón. La concentración final de DMSO en la reacción enzimática no excede 0,1%.

La determinación de la actividad MGL se realiza en microplaca de 96 pocillos en un volumen de reacción final de 100 μL . Brevemente, 75 μg de proteínas, preincubadas con los compuestos a ensayar, se diluyen en 50 mM de tampón fosfato que contiene 0,1 % de BSA y se incuban durante 20 minutos a temperatura ambiente, en presencia de 50 μM de 2-OG que contiene una cantidad de $[^3\text{H}]$ 2-OG de 0,027 $\mu\text{Ci}/\text{pocillo}$

(Actividad específica de 20 Ci/mmol). La reacción se para y los productos formados se separan mediante la adición y la mezcla de 100 μL de cloroformo/metanol (1/1). Después de 10 minutos de agitación, la microplaca se centrifuga durante 15 minutos a 4.000g y se extrae una alícuota de 30 μL de la fase acuosa que contiene el [^3H]glicerol producido y se cuenta durante 5 minutos por centelleo líquido (Wallac 1450 Microbeta).

En estas condiciones, los compuestos más activos de la invención presentan una CI_{50} (concentración que inhibe el 50% de la actividad enzimática control de la MGL) comprendida entre 0,001 y 0,1 μM .

10 Por ejemplo, los compuestos n° 1 y 7 han mostrado una CI_{50} de respectivamente 0,004 y 0,025 μM .

Parece, por lo tanto, que los compuestos según la invención tienen una actividad inhibidora frente a MGL.

15 Los compuestos según la invención pueden utilizarse, por lo tanto, para la preparación de medicamentos, en particular de medicamentos inhibidores de la enzima MGL.

Así, según otro de sus aspectos, la invención tiene por objeto medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal de adición de este último a un ácido farmacéuticamente aceptable, o también un hidrato o un solvato del compuesto de fórmula (I).

20 Estos medicamentos encuentran su empleo en terapéutica, particularmente en el tratamiento y la prevención de :

el dolor, principalmente los dolores agudos o crónicos de tipo neurógeno: migraña, dolores neuropáticos incluyendo las formas asociadas al virus del herpes y a la diabetes ;

25 dolores agudos o crónicos asociados a enfermedades inflamatorias: artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis, gota, vascularitis, enfermedad de Crohn, síndrome del colon irritable ;

dolores agudos o crónicos periféricos ;

30 vértigos, vómitos, náuseas, en particular las que son consecuencia de quimioterapia ;

- trastornos del comportamiento alimentario, en particular anorexias y caquexias de diferentes naturalezas ;
- síndrome metabólico y sus manifestaciones, incluyendo la obesidad ;
- 5 dislipidemias y sus manifestaciones, incluyendo la aterosclerosis y las enfermedades coronarias ;
- patologías neurológicas y psiquiátricas : temblores, disquinesias, distonías, espasticidad, comportamientos compulsivos y obsesivos, síndrome de Tourette, todas las formas de depresión y de ansiedad de cualquier naturaleza y origen, trastornos del humor, psicosis ;
- 10 enfermedades neuro-degenerativas agudas y crónicas : enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, corea de Huntington, lesiones asociadas a la isquemia cerebral y a los traumatismos craneales y medulares, esclerosis lateral amiotrófica ;
- epilepsia ;
- 15 trastornos del sueño incluyendo las apneas del sueño ;
- enfermedades cardiovasculares, en particular hipertensión, arritmias cardíacas, arteriosclerosis, crisis cardíaca, isquemias cardíacas ;
- isquemia renal ;
- 20 cánceres : tumores benignos de la piel, papilomas y tumores cerebrales, tumores de la próstata, tumores cerebrales (glioblastomas, meduloepiteliomas, meduloblastomas, neuroblastomas, tumores de origen embrionario, astrocitomas, astroblastomas, ependiomas, oligodendrogliomas, tumor del plexo, neuroepiteliomas, tumor de la epítesis, ependimoblastomas, meningiomas malignos, sarcomatosis, melanomas malignos, schwannomas) ;
- 25 trastornos del sistema inmunitario, principalmente las enfermedades auto-inmunes : psoriasis, lupus eritematoso, enfermedades del tejido conjuntivo o conectivitis, síndrome de Sjögren, espondilartritis anquilosante, espondilartritis indiferenciada, enfermedad de Behcet, anemias auto-inmunes hemolíticas,

esclerosis en placas, esclerosis lateral amiotrófica, amilosis, rechazo de injertos, enfermedades que afectan a la línea plasmocitaria ;

enfermedades alérgicas : hipersensibilidad inmediata o retardada, rinitis o conjuntivitis alérgicas, dermatitis de contacto ;

5 enfermedades infecciosas parasitarias, virales o bacterianas : SIDA, meningitis;

enfermedades inflamatorias, principalmente las enfermedades articulares : artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis, gota, vascularitis, enfermedad de Crohn, síndrome del colon irritable ;

osteoporosis ;

10 afecciones oculares : hipertensión ocular, glaucoma ;

afecciones pulmonares : enfermedades de las vías respiratorias, broncoespasmos, tos, asma, bronquitis crónica, obstrucción crónica de las vías respiratorias, enfisema ;

15 enfermedades gastro-intestinales : síndrome del colon irritable, trastornos inflamatorios intestinales, úlceras, diarreas ;

incontinencia urinaria e inflamación vesical.

Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a las composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto según la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto según la invención, o una sal aceptable farmacéuticamente, un solvato o hidrato de dicho compuesto, así como al menos un excipiente aceptable farmacéuticamente. Dichos excipientes se eligen según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos por los expertos en la técnica.

25 En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para la administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el principio activo de fórmula (I) anterior, o su sal, solvato o hidrato opcional, se puede administrar en forma unitaria de administración, mezclado con excipientes farmacéuticos clásicos, a los animales y a los seres

humanos para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos o enfermedades anteriores.

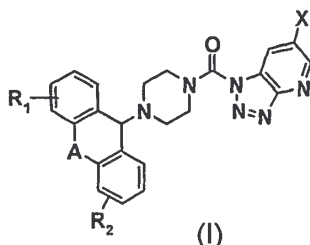
- Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral, tales como comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos y disoluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, las formas de administración tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, las formas de administración rectal y los implantes. Para la aplicación tópica, se pueden utilizar los compuestos según la invención en cremas, geles, pomadas o lociones.
- 5
- 10 A modo de ejemplo, una forma unitaria de administración de un compuesto según la invención en forma de comprimido puede comprender los componentes siguientes :

Compuesto según la invención	50,0 mg
Manitol	223,75 mg
Croscarmelosa sódica	6,0 mg
Almidón de maíz	15,0 mg
Hidroxipropil-metilcelulosa	2,25 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg

- La presente invención, según otro de sus aspectos, se refiere igualmente a un método de tratamiento de las patologías indicadas anteriormente que comprende la administración, a un paciente, de una dosis eficaz de un compuesto según la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o hidratos o solvatos.
- 15

REIVINDICACIONES

1 Compuesto que responde a la fórmula (I)



5 en la que :

X representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), un grupo S(O)_mR'', hidroxi o ciano,

10 A está ausente o bien representa un enlace, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo NR, C(O)NR', SO₂NR', un grupo alquileo(C₁-C₂), o un grupo alqueno(C₂),

15 R₁ y R₂ representan, independientemente el uno del otro, uno o varios grupos elegidos entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆), un grupo alcoxi(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquilo(C₃-C₇)alquilo(C₁-C₆), un grupo cicloalquilo(C₃-C₇)alcoxi(C₁-C₆), un átomo de halógeno, un grupo ciano, C(O)R', C(O)OR', C(O)NR₁₀R₂₀, NO₂, un grupo NR₁₀R₂₀, NR₁₀C(O)-R₂₀, estando sustituidos opcionalmente los grupos alquilo(C₁-C₆) y alcoxi(C₁-C₆) con uno o varios átomos o grupos elegidos independientemente los unos de los otros entre los átomos de halógeno, los grupos hidroxi, amino, NR₁₀R₂₀,

20 R representa un grupo elegido entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquilo(C₃-C₇)alquilo(C₁-C₆), C(O)R', SO₂R'', CO₂R'', C(O)NR₁₀R₂₀,

R' representa un grupo elegido entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquilo(C₃-C₇)alquilo(C₁-C₆),

R'' representa un grupo elegido entre un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquilo(C₃-C₇)alquilo(C₁-C₆),

5 R₁₀ y R₂₀ representan, independientemente el uno del otro, uno o varios grupos elegidos entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquilo(C₃-C₇)alquilo(C₁-C₆) o bien R₁₀ y R₂₀ pueden formar un ciclo saturado o parcialmente insaturado, que contiene de 5 a 7 átomos de carbono y que contiene opcionalmente un heteroátomo elegido entre O, N o S(O)_m,

m representa 0, 1 ó 2,

10 en forma de base o de sal de adición a un ácido, así como en forma de hidrato o de solvato.

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado por que

X representa un átomo de hidrógeno o de halógeno,

15 A está ausente o bien representa un enlace, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre un grupo NR, C(O)NR', SO₂NR', un grupo alquileo(C₁-C₂) o un grupo alqueno(C₂), en forma de base o de sal de adición a un ácido, así como en forma de hidrato o de solvato.

3. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por que

20 X representa un átomo de hidrógeno o de halógeno,

A está ausente o bien representa un enlace o un grupo alquileo(C₁-C₂),

R₁ y R₂ representan independientemente entre sí uno o varios grupos elegidos entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano o alcoxi,

25 en forma de base o de sal de adición a un ácido, así como en forma de hidrato o de solvato.

4. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que

X representa un átomo de hidrógeno o de halógeno,

A está ausente o bien representa un enlace o un grupo etileno,

R₁ y R₂ representan independientemente entre sí uno o varios grupos elegidos entre un átomo de hidrógeno o de halógeno,

en forma de base o de sal de adición a un ácido, así como en forma de hidrato o de solvato.

- 5 **5.** Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado por que**

X representa un átomo de hidrógeno o de cloro,

A está ausente o bien representa un enlace o un grupo etileno,

- 10 R₁ y R₂ representan independientemente entre sí uno o varios grupos elegidos entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro,

en forma de base o de sal de adición a un ácido, así como en forma de hidrato o de solvato.

- 6.** Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado por que** se elige entre :

- 15 -(4-benzhidril-piperazin-1-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-metanona

- (4-benzhidril-piperazin-1-il)-(6-cloro-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-metanona

- {4-[bis-(4-fluoro-fenil)-metil]-piperazin-1-il}-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-metanona

- 20 -{4-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-piperazin-1-il}-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-metanona

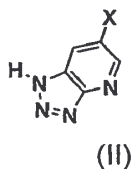
- {4-[bis-(4-fluoro-fenil)-metil]-piperazin-1-il}-(6-cloro-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-metanona

- {4-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-piperazin-1-il}-(6-cloro-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-metanona

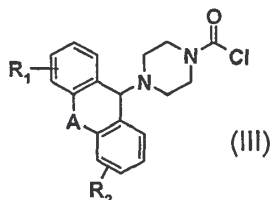
- 25 -[4-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il)-piperazin-1-il]-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-metanona

- [4-(9H-fluoren-9-il)-piperazin-1-il]-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-metanona.

7. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado por que** se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II)

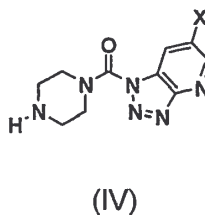


- 5 en la que X es tal como se ha definido en la fórmula general (I) según la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula (III)

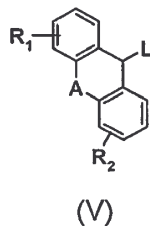


en la que A, R₁ y R₂ son tales como se han definido en la fórmula general (I) según la reivindicación 1.

- 10 **8.** Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado por que** se hace reaccionar un compuesto de fórmula (IV)

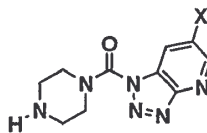


- 15 en la que X es tal como se ha definido en la fórmula general (I) según la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula (V)



en la que A, R₁ y R₂ son tales como se han definido en la fórmula general (I) según la reivindicación 1 y L representa un grupo saliente.

9. Compuesto de fórmula (IV)



(IV)

- 5 en la que X es tal como se ha definido en la fórmula general (I) según la reivindicación 1.
- 10 **10.** Medicamento, **caracterizado por que** comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal de adición de este compuesto a un ácido farmacéuticamente aceptable o también un hidrato o un solvato del compuesto de fórmula (I).
- 15 **11.** Composición farmacéutica, **caracterizada por que** comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, un hidrato o un solvato de este compuesto, así como al menos un excipiente aceptable desde un punto de vista farmacéutico.
- 20 **12.** Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de una patología en la que están implicados el 2-araquidonoilglicerol (2-AG) y el 1(3)-araquidonoilglicerol endógenos y/o cualquier otro sustrato metabolizado por la enzima MGL.
- 25 **13.** Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el estado de base, de hidrato o de solvato aceptable farmacéuticamente, para la preparación de un medicamento destinado a prevenir o a tratar los dolores agudos o crónicos, los vértigos, los vómitos, las náuseas, los trastornos del comportamiento alimentario, el síndrome metabólico, las dislipidemias, las patologías neurológicas y psiquiátricas, las enfermedades neuro-degenerativas agudas o crónicas, la epilepsia, los trastornos del sueño, las enfermedades cardiovasculares, la isquemia renal, los cánceres, los trastornos del sistema inmunitario, las enfermedades alérgicas, las enfermedades infecciosas parasitarias, virales o bacterianas, las enfermedades inflamatorias, la osteoporosis, las afecciones

oculares, las afecciones pulmonares, las enfermedades gastro-intestinales, la incontinencia urinaria, la inflamación vesical.

- 5 **14.** Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el estado de base, de hidrato o de solvato aceptable farmacéuticamente, para la prevención o el tratamiento de los dolores agudos o crónicos, de los vértigos, de los vómitos, de las náuseas, de los trastornos del comportamiento alimentario, del síndrome metabólico, de las dislipidemias, de las patologías neurológicas y psiquiátricas, de las enfermedades neuro-degenerativas agudas o crónicas, de la epilepsia, de los trastornos del sueño, de las enfermedades cardiovasculares, de la
- 10 isquemia renal, de los cánceres, de los trastornos del sistema inmunitario, de las enfermedades alérgicas, de las enfermedades infecciosas parasitarias, virales o bacterianas, de las enfermedades inflamatorias, de la osteoporosis, de las afecciones oculares, de las afecciones pulmonares, de las enfermedades gastro-intestinales, de la incontinencia urinaria, de la inflamación vesical.