

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 935 183**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 403/10 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.06.2019** **PCT/GB2019/051853**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.01.2020** **WO20002950**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.06.2019** **E 19739692 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.11.2022** **EP 3814335**

54 Título: **Derivados de fenil-1,3,5-triazina 4-sustituidos como moduladores de los receptores TRK**

30 Prioridad:

28.06.2018 GB 201810668

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

02.03.2023

73 Titular/es:

ALZECURE PHARMA AB (100.0%)
Hälsövägen 7
141 57 Huddinge, SE

72 Inventor/es:

NORDVALL, GUNNAR y
FORSELL, PONTUS

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 935 183 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de fenil-1,3,5-triazina 4-sustituidos como moduladores de los receptores TRK

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a compuestos farmacéuticamente activos novedosos, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, así como a su uso farmacéutico. En particular, la invención se refiere al uso de estos compuestos y composiciones en métodos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades caracterizadas por la señalización alterada de las neurotrofinas y/u otros factores tróficos.

Antecedentes de la invención

La indicación o análisis de un documento aparentemente publicado previamente en la presente memoria descriptiva no debe considerarse necesariamente un reconocimiento de que el documento forma parte del estado de la técnica o es del conocimiento común general.

El factor de crecimiento nervioso (NGF), el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), la neurotrofina 3 (NT-3) y la neurotrofina 4/5 pertenecen todos a la familia de proteínas neurotrofinas. Estas hormonas actúan a través de una clase de tirosina cinasas receptoras llamadas receptor de tropomiosina cinasa (Trk). La unión del ligando a las Trk inicia la dimerización del receptor y la autofosforilación del dominio cinasa, lo que activa la actividad cinasa del receptor. Esto da como resultado una mayor fosforilación del receptor en las Tyr490, Tyr751 y Tyr785 de la TrkA (o sus restos equivalentes en otros receptores Trk). Esta fosforilación conduce a sitios de unión de adaptadores que acoplan el receptor a la proteína adaptadora SHC 1 (SHC-1), la fosfoinositida 3 cinasa (PI3K) y la fosfolipasa Cy1 (PLCy1). El acoplamiento de proteínas adaptadoras al receptor inicia varios acontecimientos celulares distintos que conducen a, por ejemplo, el crecimiento de neuritas y la elongación axonal. Estos receptores, y sus rutas de señalización, desempeñan un papel fundamental en muchos procesos clave en el cerebro, por ejemplo, en la neurogénesis del hipocampo, la plasticidad sináptica y la potenciación a largo plazo, un mecanismo propuesto para la formación de la memoria a nivel de la sinapsis. La señalización estimulada por NGF/TrkA y BDNF/TrkB también es necesaria para la supervivencia y la morfogénesis de las neuronas.

Además de la activación de los receptores Trk por la unión del ligando clásico, existen acontecimientos independientes de ligando que pueden regular la señalización de las neurotrofinas.

El equilibrio entre la actividad de la tirosina cinasa receptora y la actividad de las tirosina fosfatasa regula de manera compleja los niveles de receptor fosforilado. Por tanto, las proteínas tirosina fosfatasa tales como PTP-1B u otras fosfatasa pueden aumentar la señalización de las neurotrofinas y regular la actividad temporal y espacial del receptor Trk, así como las tirosina cinasas receptoras.

Además, la adenosina y los agonistas de adenosina pueden participar en la fosforilación de los receptores Trk, a través de un mecanismo que precisa al receptor de adenosina 2A (A2A). Esta fosforilación de los receptores Trk es independiente de la unión del ligando, lo que sugiere que la modulación de la señalización del receptor Trk puede lograrse mediante varios mecanismos distintos.

La pérdida de sinapsis y una disminución en el volumen del hipocampo son características patológicas de la enfermedad de Alzheimer en el cerebro y varios estudios sugieren que la pérdida de sinapsis es el mejor indicador neuroanatómico del deterioro cognitivo en la enfermedad. Las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal (NCPB) son una subpoblación de neuronas que parecen ser particularmente vulnerables a la patología de la EA. La atrofia disfuncional de estas neuronas, lo que a su vez da como resultado una pérdida grave de la inervación cortical y del hipocampo, puede ser el origen del mal funcionamiento del sistema colinérgico en la EA (Bartus RT Exp Neurol 2000;163:495-529). Los déficits colinérgicos corticales graves en la enfermedad también incluyen una pérdida de actividad de colina acetiltransferasa (ChAT) y acetilcolinesterasa (AChE). El sistema colinérgico del prosencéfalo basal depende del NGF y las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal son el principal grupo celular que expresa el receptor para el NGF, es decir, TrkA. Aunque el papel del NGF en la supervivencia y función de las neuronas colinérgicas está bien establecido, los estudios también han demostrado efectos neuroprotectores/neurorregeneradores mediados por este sistema, por ejemplo, que las proyecciones colinérgicas axotomizadas en animales pueden ser rescatadas mediante la activación de TrkA (Lucidi-Phillipi CA, Neuron., 1996, 16(3):653-663).

Un cambio morfológico temprano en el cerebro de pacientes con EA es una disminución del volumen del hipocampo. Se ha demostrado previamente que la señalización estimulada por BDNF/TrkB es necesaria para la supervivencia y la morfogénesis de las neuronas, especialmente del hipocampo. Además, está extensamente aceptado que el BDNF desempeña un papel fundamental en la plasticidad neuronal y la potenciación a largo plazo (PLP). De hecho, cada vez hay más pruebas experimentales de que el aumento de la señalización del BDNF podría mejorar las funciones intelectuales en la EA. El trasplante de células madre en el cerebro de un modelo de ratón transgénico triple de EA, que expresa patología amiloide y tau, es decir, las principales características neuropatológicas de la EA, da como resultado funciones intelectuales mejoradas (Blurton-Jones M, PNAS, 2009. 106(32): pág. 13594-13599). Este efecto

está mediado por el BDNF, ya que los estudios de ganancia de función muestran que el BDNF recombinante imita los efectos beneficiosos del trasplante de células madre neurales (CMN). Adicionalmente, los estudios de pérdida de función muestran que la reducción del BDNF procedente de CMN no mejora las funciones intelectuales ni restablece la densidad sináptica del hipocampo.

Dados los potentes efectos neuroprotectores y neuroreparadores de los sistemas TrkA/NGF y TrkB/BDNF, los moduladores positivos de molécula pequeña de la señalización de neurotrofinas podrían ser beneficiosos en el tratamiento de una serie de enfermedades con neurodegeneración, que incluyen, pero sin limitación, enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal, demencia por SIDA, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades de las motoneuronas, síndrome de Rett, epilepsia, enfermedad de Parkinson y otros trastornos parkinsonianos. Los moduladores también se pueden utilizar en el tratamiento de enfermedades en las que la potenciación de la regeneración nerviosa es beneficiosa, tales como enfermedades desmielinizantes que incluyen, pero sin limitación, la esclerosis múltiple. Los moduladores también podrían usarse para la neuroprotección antes o después de una lesión tal como una lesión de la médula espinal, ictus, hipoxia, isquemia, lesión cerebral, incluida el traumatismo craneoencefálico. Además, se cree que el importante papel de estos sistemas de neurotrofinas en la plasticidad sináptica participan en procesos de aprendizaje y de memoria, e indica que los moduladores también podrían usarse en trastornos en los que la función cognitiva está afectada, incluido, pero sin limitación, deterioro cognitivo leve, trastornos de demencia (incluida la demencia de origen mixto vascular y degenerativo, demencia presenil, demencia senil y demencia asociada a la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración corticobasal) y disfunción cognitiva en la esquizofrenia.

Datos recientes también han indicado que los sistemas NGF/TrkA y BDNF/TrkB pueden funcionar como metabotrofinas, es decir, estar implicados en el mantenimiento de la homeostasis cardiometabólica (metabolismo de la glucosa y los lípidos, así como el equilibrio energético, la cardioprotección y la cicatrización de heridas) (Chaldakov G, Arch. Ital. Biol. junio de 2011 149(2):257-63). De hecho, se ha demostrado que las mutaciones en los genes que codifican el BDNF y su receptor TrkB conducen a una obesidad grave en seres humanos (Yeo, GS. *et al.* Nat. Neurosci. 2004, 7, 1187-1189). Por lo tanto, indicaciones tales como la aterosclerosis, la obesidad, la diabetes y el síndrome metabólico, también podrían beneficiarse de las terapias dirigidas a NGF/TrkA y BDNF/TrkB.

Otra área de interés en lo que respecta a la señalización de neurotrofinas son los trastornos neuropsiquiátricos (Castrén E *et al.*, Neurobiol Dis. 15 julio de 2016, 30169-3). Los estudios, por ejemplo, han demostrado claramente que los pacientes deprimidos tienen niveles séricos reducidos de BDNF, que se restablecen después de una recuperación satisfactoria (Shimizu *et al.*, 2003, Sen *et al.*, 2008). Además, varios estudios han demostrado que el tratamiento crónico con diversos fármacos antidepressivos aumenta los niveles de proteína y de ARNm de BDNF en la corteza cerebral y el hipocampo (Calabrese *et al.*, Psychopharmacology, 2011, 215, pág. 267-275). Además, se ha demostrado que la administración local de BDNF en el cerebro reduce el comportamiento similar a la depresión e imita los efectos de los antidepressivos (Hoshaw *et al.*, Brain Res., 2005, 1037, pág. 204-208). Notablemente, el papel del BDNF no parece estar restringido a la depresión; también se lo ha implicado en otros trastornos, tales como la ansiedad y la esquizofrenia (Castrén E., Handb. Exp. Pharmacol., 2014, 220, pág. 461-479). Estos datos sugieren que las terapias dirigidas a los sistemas de neurotrofinas, por ejemplo, NGF/TrkA y BDNF/TrkB, podrían tener un efecto terapéutico en varios trastornos neuropsiquiátricos, incluido, pero sin limitación, depresión, esquizofrenia y ansiedad.

Además, se ha demostrado que tanto BDNF como NT3 estimulan la movilidad gastrointestinal, aceleran el tiempo de tránsito colónico y alivian el estreñimiento en seres humanos (Coulie B., *et al.*, Gastroenterology, 2000, 119(1), 41-50). Además, se ha descubierto que los niveles de BDNF en biopsias de colon de pacientes con estreñimiento de tránsito lento están reducidos en comparación con los controles sanos (Chen *et al.*, Acta. Physiol., 2014, 212(3), 226-238). Adicionalmente, uno de los acontecimientos adversos observados en un gran ensayo clínico de fase 3 con >1.000 pacientes con el trastorno neurológico esclerosis lateral amiotrófica en tratamiento con BDNF recombinante fue el aumento de la movilidad intestinal, la diarrea y el alivio del estreñimiento (Neurología, 1999, 52(7), 1427). También se hizo una observación similar en un ensayo clínico más pequeño de BDNF en pacientes con neuropatía diabética (Wellmer A. *et al.*, J. Peripher. Nerv. Syst., 2001, 6(4), 204-210). Los modelos preclínicos también han sugerido que BDNF y NT3 pueden desempeñar un papel en la regulación de la movilidad gastrointestinal. Los ratones heterocigóticos BDNF +/- presentan una disminución de la frecuencia de las heces y un aumento del tiempo de tránsito gastrointestinal total, demostrando que niveles más bajos de BDNF reducen la movilidad gastrointestinal. El BDNF también alivió el estreñimiento inducido por loperamida en ratones (Chen *et al.*, Acta. Physiol., 2014, 212(3), 226-238). Por consiguiente, se cree que las neurotrofinas y sus receptores pueden desempeñar un papel importante en el mantenimiento de la movilidad normal y, por tanto, la modulación de la señalización de las neurotrofinas podría representar una estrategia prometedora para mejorar la movilidad intestinal en pacientes que padecen estreñimiento.

El hallazgo de que NGF y BDNF desempeñan papeles importantes en la homeostasis neuronal en combinación con su efecto neuroprotector y neuroreparador hace que estas rutas sean muy adecuadas como candidatas para la intervención farmacológica para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central y del sistema nervioso periférico. Sin embargo, BDNF y NGF en sí mismos no son candidatos ideales a fármacos debido a sus propiedades

farmacocinéticas, las dificultades en la administración y su capacidad limitada para cruzar la barrera hematoencefálica. Esto ha conducido a varios intentos de identificar péptidos, péptidos ciclados, peptidomiméticos, agonistas de molécula pequeña o moduladores selectivos de NGF o BDNF. Se ha demostrado que varios productos naturales, tales como la amida gambógica (y análogos de la misma), la desoxigedunina y la 7,8-dihidroxiavona, actúan como agonistas de TrkA o TrkB. Además, también se ha demostrado que el depresor tricíclico amitriptilina es un agonista de TrkA y TrkB. Sin embargo, actualmente no hay ningún agonista específico de TrkA o TrkB que haya llegado al mercado. Por lo tanto, existe una necesidad insatisfecha en la técnica de compuestos de molécula pequeña que tengan la capacidad de estimular o modular los receptores TrkA y/o TrkB, en combinación con TrkC, FGFR1 y/o IGF1R, y opcionalmente otras tirosina cinasas receptoras, para el tratamiento de trastornos tanto neurológicos como no neurológicos. Todavía existe la necesidad de compuestos que tengan una potencia mejorada y una selectividad mejorada para el receptor TrkA y/o TrkB.

La producción de BDNF puede verse afectada por un polimorfismo dentro del gen BDNF (rs6265) que provoca una sustitución de valina (Val) a metionina (Met) en el codón 66 (Val66Met). Este polimorfismo se encuentra en aproximadamente el 30 % de las personas de raza blanca y hasta el 70 % en las poblaciones asiáticas. La presencia de uno o dos alelos de Met se asocia con una menor producción de BDNF en un sujeto. Esta menor producción de BDNF puede conducir a un mayor deterioro cognitivo y una disminución del volumen del hipocampo.

Un estudio de Boots *et al.* (Neurology, 2017, 88, 1-9) demostró que los sujetos que padecen la enfermedad de Alzheimer esporádica que portan el alelo BDNF Met experimentan una disminución más pronunciada en la memoria episódica y la función ejecutiva que los no portadores. Además, se ha observado un deterioro de la memoria y una disminución de la función del hipocampo en pacientes con Val66Met con enfermedad de Alzheimer familiar. (Lim *et al.*, Brain, 2016, 139(10), 2766-2777). El mismo estudio también demostró un aumento de proteína tau y proteína tau fosforilada en el líquido cefalorraquídeo en este grupo de pacientes. La disminución de la memoria en sujetos con enfermedad de Alzheimer preclínica o clínica se vio agravada por una mayor carga de placa amiloide, lo que sugiere que es posible tratar la enfermedad de Alzheimer en diversas etapas de la enfermedad potenciando los efectos del BDNF en pacientes con el polimorfismo Val66Met. Dicho tratamiento puede conducir a la neuroprotección y al aumento de la función cognitiva.

En general, por tanto, sigue existiendo la necesidad de compuestos alternativos y/o más eficaces que sean útiles en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades caracterizadas por la señalización alterada de las neurotrofinas y/u otros factores tróficos, y en particular enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer.

El toltrazurilo (1-metil-3-(3-metil-4-{4-[(trifluorometil)sulfanil]fenoxi}fenil)-1,3,5-triazinano-2,4,6-triona; Baycox®) es un compuesto antiprotozoario a base de triacina que se utiliza en medicina veterinaria para tratar infecciones por coccidios, tal como la isosporiasis, toxoplasmosis, neosporosis y meningoencefalitis protozoaria equina.

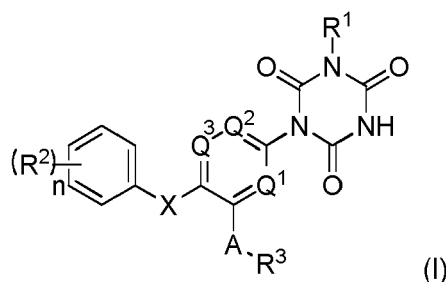
Un estudio reciente de Suzuki *et al.* (FEBS Open Bio 2016, 6 461-468), informó que el toltrazuril inhibe la unión de oligómeros de β -amiloide al receptor de efrina tipo B 2 (EphB2; un receptor que desempeña un papel en las funciones de memoria y aprendizaje) en un 30 %. Sin embargo, debido a la falta de selectividad por este receptor, no se seleccionó para estudios adicionales como un posible compuesto candidato para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Otros derivados de fenil-1,3,5-triacina se divulgan para un uso similar en medicina veterinaria en varios documentos de patente antiguos, tales como los documentos US 3.933.814, SE 402 103, DE 3 408 768 A1, EP 0 081 142 A2 y 279 219 A1. No hay ninguna sugerencia de que cualquiera de los compuestos que se divulgan en cualquiera de estos documentos se puedan utilizar para tratar a pacientes humanos de por sí y ciertamente no de que los compuestos puedan ser útiles en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades caracterizadas por la señalización alterada de las neurotrofinas y/u de otros factores tróficos, tales como la enfermedad de Alzheimer.

Ahora se ha descubierto sorprendentemente que determinados derivados de fenil-1,3,5-triacina sustituidos en 4 son moduladores positivos de los receptores Trk (incluyendo TrkA, TrkB y TrkC) y tirosina cinasas receptoras tales como IGF1R y/o FGFR1, y por tanto tienen propiedades que los hacen útiles para el tratamiento de enfermedades caracterizadas por la señalización alterada de las neurotrofinas y/u de otros factores tróficos, tales como la enfermedad de Alzheimer. Como resultado de su modo de acción, se cree que los compuestos son particularmente adecuados como agentes terapéuticos para su uso en trastornos tales como la enfermedad de Alzheimer, por ejemplo, en pacientes que tienen la mutación Val66Met en el gen del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF).

Descripción detallada de la invención

De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I



en donde:

- 5 R^1 representa metilo; fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, -CN, -C(O)NR^{a1}R^{a2}, -NR^{a3}R^{a4}, un grupo heteroarilo de 5 miembros, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o metilendioxi, en donde los últimos cuatro grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos fluoro; o un grupo heteroarilo de 5-9 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, -CN, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, cuyos últimos cuatro grupos están
- 10 opcionalmente sustituidos con uno o más grupos fluoro;
- R^2 representa halógeno, hidroxilo, ciano, -C(O)NR^{a5}R^{a6}, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, en donde los últimos tres grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos fluoro;
- 15 n representa 0, 1 o 2
- cada uno de Q¹, Q² y Q³ representa -C(R⁴)- o -N-, en donde un máximo de dos de Q¹ a Q³ representa -N-;
- 20 R^4 representa H, halógeno, -CN, -NR^{a7}R^{a8}, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, cuyos últimos tres grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos fluoro;
- X representa -C(R⁵)(R⁶)-, -O-, -S-, -N(R⁷)- o un enlace directo;
- 25 cada uno de R⁵, R⁶ y R⁷ independientemente representa H o alquilo C₁₋₂;
- A representa un enlace directo, -O-, alquilen C₁₋₂, -alquilen C₁₋₂O-, -Oalquilen C₁₋₂-, -N(H)alquilen C₁₋₂- o -alquilen C₁₋₂N(H)-, cuyos últimos cinco grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos halo, alquilo C₁₋₂ u =O;
- 30 R^3 representa un grupo heteroarilo de 5-6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, -CN, -NR^{a9}R^{a10}, -C(O)NR^{a11}R^{a12}, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, cuyos últimos tres grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos fluoro;
- 35 cada uno de R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a5}, R^{a6}, R^{a7}, R^{a8}, R^{a9}, R^{a10}, R^{a11} y R^{a12} independientemente representa H o alquilo C₁₋₄, cuyos grupos alquilo C₁₋₄ están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos fluoro; o
- 40 R^{a1} y R^{a2} , R^{a3} y R^{a4} , R^{a5} y R^{a6} , R^{a7} y R^{a8} , R^{a9} y R^{a10} y R^{a11} y R^{a12} independientemente pueden unirse para formar, junto con el átomo al cual están unidos, un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros, cuyo anillo heterocíclico opcionalmente contiene un heteroátomo más seleccionado entre N, O y S.
- 45 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- cuyos compuestos (que incluyen las sales farmacéuticamente aceptables) se pueden denominar en el presente documento "compuestos de la invención".
- 50 Para evitar cualquier duda, el experto entenderá que las referencias del presente documento a compuestos particulares de la invención (tal como el primer aspecto de la invención, es decir, que se refieren a compuestos de fórmula I como se definen en el primer aspecto de la invención) incluirán referencias a todas las realizaciones y características particulares de los mismos, cuyas realizaciones y características particulares se pueden coger juntas para formar otras realizaciones y características de la invención.
- A menos que se indique de otro modo, todos los términos técnicos y específicos usados en el presente documento tendrán su significado común tal como lo entiende un experto en la materia a la que pertenece esta invención.
- 55 Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido y sales de adición de base. Dichas sales se pueden formar por medios convencionales, por ejemplo por reacción de una forma de ácido libre o base libre de un compuesto de la invención con uno o más equivalentes de un ácido o una base apropiados, opcionalmente en un

disolvente o en un medio en el que la sal no es soluble, seguido de la eliminación de dicho disolvente o dicho medio, usando técnicas convencionales (por ejemplo, al vacío, por liofilizado o por filtración). También se pueden preparar las sales usando técnicas conocidas por los expertos en la materia, tales como por intercambio de un contraión de un compuesto de la invención en forma de sal con otro contraión, por ejemplo, usando una resina de intercambio iónico adecuada.

Las sales de adición de ácido particulares que se pueden mencionar incluyen las formadas mediante reacción con los ácidos correspondientes, así, protonando el compuesto de la invención, para formar sales carboxilato (por ejemplo, sales formiato, acetato, trifluoroacetato, propionato, isobutirato, heptanoato, decanoato, caprato, caprilato, 10 estearato, acrilato, caproato, propiolato, ascorbato, citrato, glucuronato, glutamato, glicolato, α -hidroxibutirato, lactato, tartrato, fenilacetato, mandelato, fenilpropionato, fenilbutirato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, dinitrobenzoato, oacetoxi-benzoato, salicilato, nicotinato, isonicotinato, cinamato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, malato, maleato, hidroximaleato, hipurato, ftalato o tereftalato), sales haluro (por ejemplo, sales cloruro, bromuro o yoduro), sales sulfonato (por ejemplo, sales 15 bencenosulfonato, metil-, bromo- o cloro-bencenosulfonato, xilenosulfonato, metanosulfonato, etanosulfonato, propanosulfonato, hidroxietanosulfonato, 1- o 2-naftaleno-sulfonato o 1,5-naftaleno-disulfonato) o sales sulfato, piro sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato o nitrato y similares.

Las sales de adición de base particulares que se pueden mencionar incluyen las sales formadas mediante reacción con las bases correspondientes, eliminando así un protón de los compuestos de la invención, para formar sales con metales alcalinos (tales como sales de Na y K), metales alcalinotérreos (tales como sales de Mg y Ca), bases orgánicas (tales como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina y lisina) y bases inorgánicas (tales como amoníaco e hidróxido de aluminio). Más particularmente, las sales de adición de base que se pueden 25 mencionar incluyen sales de Mg, Ca y, más particularmente, de K y Na.

Las sales más particulares que se pueden mencionar incluyen las sales de Na.

Para evitar cualquier duda, los compuestos de la invención pueden existir en forma de sólidos y por lo tanto, el 30 alcance de la invención incluye todas las formas amorfas, cristalinas y parcialmente cristalinas de los mismos y también pueden existir en forma de aceites. Cuando los compuestos de la invención existen en formas cristalinas y parcialmente cristalinas, dichas formas pueden incluir solvatos, que están incluidos en el alcance de la invención.

Para evitar cualquier duda, los compuestos de la invención también pueden existir en solución (es decir en solución en un disolvente adecuado). Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden existir en solución acuosa, en 35 cuyo caso los compuestos de la invención pueden existir en forma de hidratos de los mismos.

Los compuestos de la invención también pueden presentar tautomerismo. Todas las formas tautoméricas y sus mezclas están incluidas dentro del alcance de la invención (en particular aquellas con estabilidad suficiente para 40 permitir su aislamiento).

Los compuestos de la invención pueden contener también uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden presentar por lo tanto óptica y/o diastereoisomerismo (es decir están presentes en formas enantioméricas o diastereoméricas). Los diastereoisómeros se pueden separar usando técnicas convencionales, por ejemplo 45 cromatografía o cristalización fraccionada. Los diferentes estereoisómeros (es decir enantiómeros) se pueden aislar mediante separación de una mezcla, racémica o de otro tipo, de los compuestos usando técnicas convencionales, por ejemplo cristalización fraccionada o HPLC. Como alternativa, el enantiómero o diastereómero deseado se puede obtener a partir de materiales de partida ópticamente apropiados en condiciones que no provocan racemización o epimerización (es decir un método "chiral pool"), por reacción del material de partida apropiado con un "auxiliar 50 quiral", el cual se puede eliminar posteriormente en una etapa adecuada, por derivación (es decir una resolución, que incluye una resolución dinámica; por ejemplo, con un ácido homoquiral seguido de separación de los derivados diastereoméricos por medios convencionales tales como cromatografía) o por reacción con un reactivo quiral apropiado o catalizador quiral, todos los cuales, métodos y procesos, se pueden realizar en condiciones conocidas por el experto. Salvo que se especifique de otro modo, todos los estereoisómeros y mezclas de los mismos están 55 incluidos dentro del alcance de la invención.

Para evitar cualquier duda, el experto comprenderá que cuando en el presente documento se representa un grupo particular como que está unido a un sistema anular a través de un enlace flotante (es decir, un enlace que no se muestra unido a un átomo particular dentro del anillo), el grupo pertinente puede estar unido a cualquier átomo 60 adecuado dentro del sistema anular pertinente (es decir el anillo en el que acaba el enlace flotante).

Salvo que se especifique de otro modo, los grupos alquilo C_{1-z} (donde z es el límite superior del intervalo) definidos en el presente documento pueden ser de cadena lineal o, cuando hay un número suficiente (es decir un mínimo de dos o tres, según sea apropiado) de átomos de carbono, ser de cadena ramificada y/o cíclicos (formando así un grupo cicloalquilo C_{3-z}). Cuando hay un número suficiente (es decir, un mínimo de cuatro) de átomos de carbono, dichos grupos también pueden ser en parte cíclicos (formando así un grupo cicloalquilo C_{4-z} parcial). Por ejemplo, los

grupos cicloalquilo que se pueden mencionar incluyen ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. De forma similar, los grupos alquilo parcialmente cíclicos (que también se pueden denominar grupos "parcialmente cicloalquilo") que se pueden mencionar incluyen ciclopropilmetilo. Cuando hay un número suficiente de átomos de carbono, dichos grupos también pueden ser multicíclicos (por ejemplo, bicíclicos o tricíclicos) y/o espirocíclicos. Para evitar cualquier

5 duda, los grupos alquilo particulares que se pueden mencionar incluyen grupos alquilo de cadena lineal (es decir no ramificados y/o cíclicos).

Salvo que se especifique de otro modo, los grupos alcoxi C_{1-z} (es decir grupo -Oalquilo C_{1-z}) (done z es el límite superior del intervalo) definidos en el presente documento pueden ser de cadena lineal o, cuando hay un número

10 suficiente (es decir un mínimo de dos o tres, según sea apropiado) de átomos de carbono, ser de cadena ramificada y/o cíclicos (formando así un grupo -Oalcoaloxi C_{3-z}). Cuando hay un número suficiente (es decir, un mínimo de cuatro) de átomos de carbono, dichos grupos también pueden ser en parte cíclicos (formando así un grupo -Oalcoaloxi C_{4-z} parcial). Por ejemplo, los grupos cicloalquiloxi que se pueden mencionar incluyen ciclopropoxi, ciclopentoxi y ciclohexoxi. De forma similar, los grupos alcoxi parcialmente cíclicos (que también se pueden

15 denominar grupos "parcialmente cicloalcoxi") que se pueden mencionar incluyen ciclopropilmetoxi. Cuando hay un número suficiente de átomos de carbono, dichos grupos también pueden ser multicíclicos (por ejemplo, bicíclicos o tricíclicos) y/o espirocíclicos. Para evitar cualquier duda, los grupos alquiloxi particulares que se pueden mencionar incluyen grupos alcoxi de cadena lineal (es decir no ramificados y/o cíclicos).

Para evitar cualquier duda, las referencias a grupos alcoxi C_{1-z} -alquilo C_{1-z} indica un grupo alcoxialquilo (es decir grupos -alquil C_{1-z} -O-alquilo C_{1-z}) tales como grupos metoximetilo. Como para los grupos alquilo y alcoxi, a menos que se indique de otro modo, dichos grupos pueden ser de cadena lineal o, cuando hay un número suficiente de átomos de carbono, ser de cadena lineal, cíclicos y/o parcialmente cíclicos.

Para evitar cualquier duda, los grupos alquilo como se describen en el presente documento también pueden actuar como grupos enlazadores (es decir, grupos que unen dos o más partes del compuesto como se describe), en cuyo caso dichos grupos se pueden denominar grupos "alquileno".

Como se usa en el presente documento, el término heterociclilo se puede referir a grupos heterocíclicos no aromáticos, monocíclicos y policíclicos (por ejemplo, bicíclicos) (grupos que pueden, cuando contienen un número suficiente de átomos, ser también puenteados) en los que al menos uno (por ejemplo, de uno a cuatro) de los átomos en el sistema anular es distinto de carbono (es decir, un heteroátomo) y en los que el número total de átomos en el sistema anular está entre tres y doce (por ejemplo, entre cinco y diez, tal como entre tres y ocho; por ejemplo, formando un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros). Además, dichos grupos heterociclilo pueden ser saturados, formando un heterocicloalquilo o insaturados que contienen uno o más dobles y/o triples enlaces carbono-carbono o, cuando sea posible, carbono-heteroátomo o heteroátomo-heteroátomo, formando, por ejemplo, un heterocicloalqueno C_{2-z} (por ejemplo, C_{4-z}) (donde z es el límite superior del intervalo) o un grupo heterocicloalquilino C_{7-z} .

Para evitar cualquier duda, el experto comprenderá que los grupos heterociclilo que pueden formar parte de los compuestos de la invención son los que se obtienen químicamente, como saben los expertos en la materia. Los expertos en la materia conocerán bien diferentes grupos heterociclilo, tales como 7-azabicyclo-[2.2.1]heptanilo, 6-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, 6-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, aziridinilo, azetidínilo, 2,3-dihidroisotiazolilo, dihidropiranilo, dihidropiridinilo, dihidropirrolilo (que incluye 2,5-dihidropirrolilo), dioxolanilo (que incluye 1,3-dioxolanilo), dioxanilo (que incluye 1,3-dioxanilo y 1,4-dioxanilo), dítianilo (que incluye 1,4-dítianilo), ditiolanilo (que incluye 1,3-ditiolanilo), imidazolidínilo, imidazolinilo, isotiazolidínilo, morfolínilo, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptanilo, 6-oxabicyclo[3.2.1]octanilo, oxetanilo, oxiranilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolidínilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, quinuclidínilo, sulfolanilo, 3-sulfolenilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiridinilo (tal como 1,2,3,4-tetrahidropiridinilo y 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo), títianilo, tíiranilo, tiolanilo, tetrahidrotiopiranilo, tiomorfolínilo, trítianilo (que incluye 1,3,5-trítianilo), tropanilo y similares.

Los sustituyentes en los grupos heterocíclicos pueden, cuando sea apropiado, ubicarse en cualquier átomo del sistema anular incluyendo un heteroátomo. Además, en el caso en el que el sustituyente es otro compuesto cíclico, entonces el compuesto cíclico se puede unir a través de un átomo individual del grupo heterociclilo, formando un

55 compuesto espirocíclico. El punto de unión de los grupos heterociclilo puede ser a través de cualquier átomo adecuado en el sistema anular, incluyendo (cuando sea apropiado) otro heteroátomo (tal como un átomo de nitrógeno) o un átomo en cualquier anillo carbocíclico condensado que puede estar presente como parte del sistema anular. Los grupos heterociclilo también pueden estar en las formas N- o S-oxidadas, como saben los expertos en la materia.

Cada vez que se mencionan en el presente documento, los grupos heterociclilo particulares que se pueden mencionar incluyen grupos heterociclilo de 4 a 8 miembros (por ejemplo, un grupo heterociclilo de 4 a 6 miembros, tal como un grupo heterociclilo de 5 o 6 miembros).

Para evitar cualquier duda, las referencia a grupos policíclicos (por ejemplo, bicíclicos o tricíclicos) (por ejemplo cuando se emplean en el contexto de grupos heterociclilo o cicloalquilo (por ejemplo, heterociclilo)) se referirán a

sistemas anulares en donde se requerirían al menos dos escisiones para convertir dichos anillos en una cadena no cíclica (es decir, lineal o ramificada), correspondiente el número mínimo de dichas escisiones con el número definido de anillos (por ejemplo, el término bicíclico puede indicar que se necesitan un mínimo de dos escisiones para convertir los anillos en una cadena lineal). Para evitar cualquier duda, el término bicíclico (por ejemplo, cuando se emplea en el contexto de grupos alquilo) se puede referir a grupos en los que el segundo anillo de un sistema de dos anillos se forma entre dos átomos adyacentes del primer anillo, a grupos en los que dos átomos no adyacentes se unen mediante un grupo alquilo (el cual, cuando une dos restos, se puede denominar alquileo) (que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos), estos últimos grupos se pueden denominar puenteados, o a grupos en los que el segundo anillo está unido a un átomo individual, estos últimos grupos se pueden denominar compuestos espiro.

Los grupos heterocíclico particulares que se pueden mencionar incluyen piperidinilo (por ejemplo, piperidin-1-ilo), octahidro-1H-isoindolilo (por ejemplo, octahidro-1H-isoindol-2-ilo), azetidino (por ejemplo, azetidín-1-ilo), oxetanilo (por ejemplo, oxetan-3-ilo), morfolinilo (por ejemplo, morfolín-4-ilo), piperazinilo (por ejemplo, piperazin-1-ilo o piperazin-4-ilo), azepanilo (por ejemplo, azepan-1-ilo), imidazolidinilo (por ejemplo, imidazolidín-2-ilo), pirrolidinilo (por ejemplo, pirrolidin-1-ilo) y diazepanilo (por ejemplo, 1,4-diazepan-1-ilo).

Como se puede usar en el presente documento, el término arilo se puede referir a grupos aromáticos C₆₋₁₄ (por ejemplo, C₆₋₁₀). Dichos grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos y, cuando son bicíclicos, pueden ser parcial o totalmente aromáticos. Los grupos arilo C₆₋₁₀ que se pueden mencionar incluyen fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, indanilo y similares (por ejemplo, fenilo, naftilo y similares). Para evitar cualquier duda, el punto de unión de los sustituyentes en los grupos arilo puede ser a través de cualquier átomo de carbono adecuado del sistema anular.

Para evitar cualquier duda, el experto comprenderá que los grupos arilo que pueden formar parte de los compuestos de la invención son aquellos que se obtienen químicamente, como saben los expertos en la materia. Los grupos arilo particulares que se pueden mencionar incluyen fenilo y naftilo, tal como fenilo.

Como se puede usar en el presente documento, las referencias a grupos heteroarilo (que también se pueden denominar heteroaromáticos) se pueden referir a grupos heteroaromáticos de 5 a 14 (por ejemplo, de 5 a 10) miembros que contienen uno o más heteroátomos (tal como uno o más heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y/o azufre). Dichos grupos heteroarilo pueden comprender uno, dos o tres anillos, de los cuales al menos uno es aromático. Los sustituyentes en los grupos heteroarilo/heteroaromáticos pueden, cuando sea apropiado, ubicarse en cualquier átomo adecuado del sistema anular, incluyendo un heteroátomo (por ejemplo, en un átomo de N adecuado).

El punto de unión de los grupos heteroarilo/heteroaromáticos puede ser a través de cualquier átomo en el sistema anular incluyendo (cuando sea apropiado) un heteroátomo. Los grupos heteroarilo/heteroaromáticos bicíclicos pueden comprender un anillo de benceno condensado a uno o más de otros anillos heterocíclicos aromáticos o no aromáticos, en cuyo caso, el punto de unión al grupo heteroarilo/heteroaromático policíclico puede ser a través de cualquier anillo incluyendo el anillo de benceno o el anillo heteroarilo/heteroaromático o heterocíclico.

Para evitar cualquier duda, el experto comprenderá que los grupos heteroarilo que pueden formar parte de los compuestos de la invención son aquellos que se obtienen químicamente, como saben los expertos en la materia. Los expertos en la materia conocen bien diferentes grupos heteroarilo, tales como piridinilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, imidazopirimidinilo, imidazotiazolilo, tienotiofenilo, pirimidinilo, fuopiridinilo, indolilo, azaindolilo, pirazinilo, pirazolopirimidinilo, indazolilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo y purinilo.

Para evitar cualquier duda, los óxidos de los grupos heteroarilo/heteroaromáticos también están incluidos dentro del alcance de la invención (por ejemplo, el N-óxido).

Como se ha indicado anteriormente, heteroarilo incluye los grupos policíclicos (por ejemplo, bicíclicos) en los que un anillo es aromático (y el otro puede o no ser aromático). Por lo tanto, otros grupos heteroarilo que se pueden mencionar incluyen grupos tales como benzo[1,3]dioxolilo, benzo[1,4]dioxinilo, dihidrobenzo[d]isotiazol, 3,4-dihidrobenz[1,4]oxazinilo, dihidrobenzotiofenilo, indolinilo, 5H,6H,7H-pirrol[1,2-b]pirimidinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, tiocromanilo y similares.

Para evitar cualquier duda, cuando se representa un anillo como que tiene un círculo en su interior, su presencia indicará que el anillo pertinente es aromático. Como alternativa, se pueden representar los grupos aromáticos como grupos cíclicos que incluyen un número adecuado de dobles enlaces para permitir la aromaticidad.

La presente invención incluye también compuestos marcados isotópicamente de la presente invención que son idénticos a los mencionados en el presente documento, salvo por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza (o el que se encuentra con mayor abundancia en la naturaleza). Todos los

isótopos de cualquier átomo o elemento particular como se menciona en el presente documento están contemplados dentro del alcance de los compuestos de la invención. Por lo tanto, los compuestos de la invención también incluyen compuestos deuterados, es decir, compuestos de la invención en los que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por el isótopo del hidrógeno, deuterio.

5 Para evitar cualquier duda, en los casos en los que la identidad de dos o más sustituyente en un compuesto de la invención puede ser la misma, las identidades reales de los respectivos sustituyentes no son en modo alguno interdependientes. Por ejemplo, en la situación en la que están presentes dos o más grupos R^4 , esos grupos R^4 pueden ser iguales o diferentes. De forma similar, cuando están presentes dos o más grupos R^4 y cada uno
10 representa alquilo C_{1-2} opcionalmente sustituido con uno o más grupos fluoro, estos grupos también pueden ser iguales o diferentes.

Para evitar aún más cualquier duda, cuando se especifica que un sustituyente está a su vez opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (por ejemplo, alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más grupos fluoro), estos sustituyentes, cuando sea posible, se pueden colocar en los mismos o en otros átomos. Dichos sustituyentes opcionales pueden estar presentes en cualquier número adecuado de los mismos (por ejemplo, el grupo pertinente puede estar sustituido con uno o más de dichos sustituyentes, tal como uno de dichos sustituyentes).

20 Para evitar cualquier duda, cuando en el presente documento los grupos se denominan como que están opcionalmente sustituidos, se contempla de forma específica que dichos sustituyentes opcionales pueden no estar presentes (es decir, se pueden eliminar las referencia a dichos sustituyentes opcionales), en cuyo caso el grupo opcionalmente sustituido se puede denominar como que no está sustituido.

25 Para evitar cualquier duda, el experto comprenderá que los compuestos de la invención que son el objeto de esta invención incluyen aquellos que se pueden obtener, es decir, aquellos que se pueden obtener de forma estable. Es decir, los compuestos de la invención incluyen aquellos que son suficientemente fuertes para sobrevivir a aislamiento, por ejemplo de una mezcla de reacción, hasta un grado útil de pureza.

30 Los compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que R^1 representa metilo; fenilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) grupos seleccionados entre halógeno, -CN, -C(O)NR^{a1}R^{a2}, -NR^{a3}R^{a4}, un grupo heteroarilo de 5 miembros (por ejemplo, pirrolilo o pirazolilo), alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} o metilendioxi, en donde los últimos cuatro grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo uno) grupos fluoro; o un grupo heteroarilo de 5-9 miembros (por ejemplo, tiofenilo, pirazolilo, tiazolilo, piridinilo, benzofuranilo o indolilo) opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) grupos seleccionados entre halógeno, -CN, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} o fenilo, cuyos últimos cuatro grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos fluoro, en donde R^{a1} , R^{a2} , R^{a3} y R^{a4} son como se definen en el presente documento,

40 Los compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que R^1 representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) grupos seleccionados entre halógeno, -CN, -C(O)NR^{a1}R^{a2}, -NR^{a3}R^{a4}, un grupo heteroarilo de 5 miembros (por ejemplo, pirrolilo o pirazolilo), alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} o metilendioxi, en donde los últimos cuatro grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, uno) grupos fluoro; o un grupo heteroarilo de 5-9 miembros (por ejemplo, tiofenilo, pirazolilo, tiazolilo, piridinilo, benzofuranilo o indolilo) opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) grupos seleccionados entre halógeno, -CN, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} o fenilo, cuyos últimos cuatro grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos fluoro, en donde R^{a1} , R^{a2} , R^{a3} y R^{a4} son como se definen en el presente documento.

50 Los compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que R^1 representa metilo; fenilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) grupos seleccionados entre halógeno, -CN, -C(O)NR^{a1}R^{a2}, -NR^{a3}R^{a4}, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} o metilendioxi, en donde los últimos cuatro grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, uno) grupos fluoro; o un grupo heteroarilo de 5-9 miembros (por ejemplo, tiofenilo, pirazolilo, tiazolilo, piridinilo, benzofuranilo o indolilo) opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) grupos seleccionados entre halógeno, -CN, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} o fenilo, cuyos últimos tres grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, uno) grupos fluoro, en donde R^{a1} , R^{a2} , R^{a3} y R^{a4} son como se definen en el presente documento.

60 Los compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que R^1 representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) grupos seleccionados entre halógeno, -CN, -C(O)NR^{a1}R^{a2}, -NR^{a3}R^{a4}, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} o metilendioxi, en donde los últimos cuatro grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, uno) grupos fluoro; o un grupo heteroarilo de 5-9 miembros (por ejemplo, tiofenilo, pirazolilo, tiazolilo, piridinilo, benzofuranilo o indolilo) opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) grupos seleccionados entre halógeno, -CN, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} o fenilo, cuyos últimos tres grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, uno) grupos fluoro, en donde R^{a1} , R^{a2} , R^{a3} y R^{a4} son como se definen en el presente documento.

Los compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que R^1 representa metilo; o, preferentemente, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) grupos seleccionados entre halógeno, -CN, -C(O)NR^{a1}R^{a2}, -NR^{a3}R^{a4}, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o metilendioxi, en donde los últimos cuatro grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, uno) grupos fluoro.

5 Los compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que R^1 representa metilo; fenilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) grupos seleccionados entre halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o metilendioxi, en donde los últimos tres grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, uno) grupos fluoro; o un grupo heteroarilo de 5-9 miembros opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo, uno) grupos seleccionados entre alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y fenilo, cada uno de dichos grupos está opcionalmente sustituido con uno o más grupos fluoro.

15 Los compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que R^1 representa metilo; fenilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) grupos seleccionados entre fluoro, cloro, bromo, alquilo C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂, en donde los últimos dos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, uno) grupos fluoro, tiofenilo, tiazolilo, pirazolilo, piridinilo, benzofuranilo o indolilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂ y fenilo cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) grupos fluoro.

20 Los compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que R^1 representa metilo; fenilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) grupos seleccionados entre fluoro, cloro, bromo, alquilo C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂, en donde los últimos dos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, uno) grupos fluoro; tiofenilo, tiazolilo, pirazolilo o piridinilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁₋₂ (por ejemplo, metilo), alcoxi C₁₋₂ (por ejemplo, metoxi) y fenilo; benzofuranilo o indolilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁₋₂ (por ejemplo, metilo) y alcoxi C₁₋₂ (por ejemplo, metoxi).

30 Los compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que R^1 representa metilo; fenilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) grupos seleccionados entre fluoro, cloro, bromo, alquilo C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂, en donde los últimos dos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más F (por ejemplo, no sustituidos); tiofenilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) grupos metilo; pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) grupos metilo o fenilo; tiazolilo, piridinilo, benzofuranilo o indolilo.

35 Otros compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que R^1 representa metilo; fenilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) grupos seleccionados entre fluoro, cloro, metilo, etilo, metoxi, etoxi, -CF₃, -OCF₃ o metilendioxi; tiofenilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) grupo metilo (por ejemplo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo o 5-metiltiofen-2-ilo); pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) grupos metilo o fenilo (por ejemplo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-5-ilo o, en particular, 1-fenilpirazol-4-ilo); tiazolilo (por ejemplo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo o tiazol-5-ilo); piridinilo (por ejemplo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo); benzofuranilo (por ejemplo, benzofuran-5-ilo; benzofuran-4-ilo) o indolilo (por ejemplo, indol-5-ilo o indol-4-ilo).

45 Otros compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que R^1 representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) grupos seleccionados entre fluoro, cloro, metilo, etilo, metoxi, etoxi, -CF₃, -OCF₃ o metilendioxi; tiofenilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) grupo metilo (por ejemplo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo o 5-metiltiofen-2-ilo); pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) grupos metilo o fenilo (por ejemplo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-5-ilo o, en particular, 1-fenilpirazol-4-ilo); tiazolilo (por ejemplo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo o tiazol-5-ilo); piridinilo (por ejemplo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo); benzofuranilo (por ejemplo, benzofuran-5-ilo; benzofuran-4-ilo) o indolilo (por ejemplo, indol-5-ilo o indol-4-ilo).

Los compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que R^1 representa metilo o fenilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre metilo, metoxi, cloro, fluoro y -OCF₃ y metilendioxi.

55 Los compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que R^1 representa fenilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre metilo, metoxi, cloro, fluoro y -OCF₃ y metilendioxi.

60 Otros compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que R^1 representa metilo, fenilo o tolilo (o-tolilo, p-tolilo o, preferentemente, m-tolilo).

Para evitar cualquier duda, se puede entender que las expresiones o-tolilo, m-tolilo y p-tolilo se refieren a los grupos 2-metilfenilo, 3-metilfenilo y 4-metilfenilo, respectivamente.

65 Otros compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que R^1 representa metilo, fenilo, m-tolilo o p-tolilo.

Otros compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que R¹ representa metilo, fenilo o p-tolilo.

5 Otros compuestos que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que R¹ representa fenilo o toliilo (por ejemplo, m-tolilo).

Otros compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que R¹ representa metilo o fenilo (en particular fenilo).

10 Otros compuestos que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que R¹ representa m-tolilo.

Los compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que R² representa halógeno; hidroxilo; ciano; alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, en donde cada grupo alquilo o grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) grupos fluoro.

15 Los compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que R₂ representa fluoro, cloro, bromo, hidroxilo, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃, en donde los últimos dos grupos están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos fluoro (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, iso-propilo, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃, -OMe, -OEt, -OPr, -OiPr, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OCH₂CF₃, -OCH₂CH₂CF₃).

20 Los compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que R₂ representa fluoro, alquilo C₁₋₂ o alcoxi C₁₋₂ cada uno de dichos grupos está opcionalmente sustituido con uno o más grupos fluoro (por ejemplo, metilo, etilo, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CH₂CF₃, -OMe, -OEt, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OCH₂CF₃).

25 Los compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que R² representa alquilo C₁₋₂ o alcoxi C₁₋₂ cada uno de dichos grupos está opcionalmente sustituido con uno o más grupos fluoro (por ejemplo, metilo, etilo, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CH₂CF₃, -OMe, -OEt, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OCH₂CF₃).

30 Los compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que R² representa fluoro, cloro o alquilo C₁₋₂ (metilo o, en particular, etilo).

Los compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que R² representa fluoro o etilo.

35 Los compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que n representa 0 o 1 (en particular 0).

Los compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que n representa 1 y R² está en la posición *para* (es decir, posición 4) con respecto al punto de unión del anillo fenilo al grupo X.

40 Los compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que n representa 1, R² representa alquilo C₁₋₂ (por ejemplo, metilo o, en particular, etilo) o fluoro y R² está en la posición *para* (es decir, posición 4) con respecto al punto de unión del anillo fenilo al grupo X.

45 Los compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que n representa 1, R² representa alquilo C₁₋₂ (por ejemplo, metilo o, en particular etilo) y R² está en la posición *para* (es decir, posición 4) con respecto al punto de unión del anillo fenilo al grupo X.

50 Los compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que uno de Q¹, Q² y Q³ representa -N- y los otros representan -C(R⁴)-. En particular, Q³ puede representar -N- y cada uno de Q¹ y Q² representa -C(R⁴)-.

Los compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que cada uno de Q¹, Q² y Q³ representa -C(R⁴)-.

55 Los compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que cada grupo R⁴ representa independientemente H, cloro, bromo, alquilo C₁₋₂ (por ejemplo, metilo) o alcoxi C₁₋₂ (por ejemplo, metoxi), cuyos últimos dos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos fluoro (por ejemplo, metilo, etilo, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CH₂CF₃-Ometilo, -Oetilo, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F o -OCH₂CF₃ (en particular metilo u -Ometilo)).

60 Otros compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que un grupo R⁴ representa cloro, bromo, alquilo C₁₋₂ o alcoxi C₁₋₂, cuyos últimos dos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos fluoro (por ejemplo, metilo, etilo, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CH₂CF₃-Ometilo, -Oetilo, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F u -OCH₂CF₃ (en particular metilo u -Ometilo)) y el resto de grupos R⁴ representan H.

65 Otros compuestos de la invención incluyen aquellos en los que cada grupo R⁴ representa H (es decir Q¹, Q² y Q³ independientemente representan -N- o -CH-, en donde un máximo de dos (por ejemplo, uno) de Q¹ a Q³ puede

representar -N-).

Otros compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que cada uno de Q^1 , Q^2 y Q^3 representa -CH-.

5 Los compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que A representa un enlace directo, -O-, alquileo C_{1-2} , -metilenO-, -Ometilen-, -N(H)metilen- o -metilenN(H)-, cuyos últimos cinco grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más halo o grupos alquilo C_{1-2} .

10 Los compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que A representa -O- o alquileo C_{1-2} , -metilenO-, -Ometilen-, -N(H)metilen- o -metilenN(H)-, cuyos últimos cinco grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más cloro, fluoro (por ejemplo, fluoro) o grupos alquilo C_{1-2} (por ejemplo, metilo). (por ejemplo, alquileo C_{1-2} opcionalmente sustituido con uno o más grupos fluoro).

15 Otros compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que A representa -O- o alquileo C_{1-2} , -metilenO-, -Ometilen-, cuyos últimos tres grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más fluoro de grupos alquilo C_{1-2} (por ejemplo, grupos metilo).

20 Cuando A representa un grupo asimétrico (tal como -Ometilen- o -metilenN(H)-) puede entenderse que el lado izquierdo del grupo está unido al anillo que contiene de Q^1 a Q^3 y el lado derecho del grupo está unido a R^3 .

Otros compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que A representa un enlace directo, -O-, alquileo C_{1-2} , -alquilen $C_{1-2}O$ -, -Oalquilen C_{1-2} -, -N(H)alquileo C_{1-2} o -alquilen $C_{1-2}N(H)$ -, cuyos últimos cinco grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más halo, alquilo C_{1-2} o grupos.

25 Otros compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que A representa un enlace directo, -CH₂-, -OCH₂- u -OCH₂C(O)-, cuyos últimos tres grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos fluoro (por ejemplo, sin sustituir).

30 Otros compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que A representa un enlace directo, -CH₂- u -OCH₂- cuyos últimos dos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos fluoro (por ejemplo, sin sustituir).

35 Otros compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que A representa -O- o alquileo C_{1-2} opcionalmente sustituido con uno o más grupos fluoro.

Otros compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que A representa metileno opcionalmente sustituido con uno o más F (es decir -CF₂-, -CHF- o, en particular, -CH₂-).

40 Los compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que R^3 representa un grupo heteroarilo de 5-6 miembros (por ejemplo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo) opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) grupos seleccionados entre halo, -CN, -NR^{a9}R^{a10}, -C(O)NR^{a11}R^{a12}, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} o cuyos últimos dos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos fluoro, en donde R^{a9} , R^{a10} , R^{a11} y R^{a12} son como se definen en el presente documento.

50 Los compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que R^3 representa un grupo heteroarilo de 5 miembros (por ejemplo, pirrolilo (por ejemplo, pirrol-1-ilo), pirazolilo (por ejemplo, pirazol-1-ilo, pirazol-4-ilo), imidazolilo (por ejemplo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo o imidazol-5-ilo), triazolilo (por ejemplo, triazol-1-ilo) o tetrazolilo (por ejemplo, tetrazol-1-ilo)) opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) grupos seleccionados entre halo, -CN, -NR^{a9}R^{a10}, -C(O)NR^{a11}R^{a12}, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} o cuyos últimos dos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos fluoro, en donde R^{a9} , R^{a10} , R^{a11} y R^{a12} son como se definen en el presente documento.

55 Los compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que R^3 representa un grupo heteroarilo de 5 miembros (por ejemplo, pirrolilo (por ejemplo, pirrol-1-ilo), pirazolilo (por ejemplo, pirazol-1-ilo, pirazol-4-ilo), imidazolilo (por ejemplo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-5-ilo), triazolilo (por ejemplo, triazol-1-ilo)) opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) grupos seleccionados entre halo, -CN, -NR^{a9}R^{a10}, -C(O)NR^{a11}R^{a12}, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} o cuyos últimos dos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos fluoro, en donde R^{a9} , R^{a10} , R^{a11} y R^{a12} son como se definen en el presente documento.

60 Los compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que R^3 representa un grupo heteroarilo de 5-6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) grupos seleccionados entre halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} o -N(alquil C_{1-4})(alquilo C_{1-4}), cuyos últimos tres grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos fluoro.

Los compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que R^3 representa un grupo heteroarilo de 5-6 miembros que comprenden al menos un átomo de nitrógeno (por ejemplo, de uno a tres átomos de nitrógeno, tal como uno o dos átomos de nitrógeno).

- 5 Los compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que R^3 representa un grupo heteroarilo de 5-6 miembros seleccionados entre piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo (por ejemplo, triazol-1-ilo), tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo y tiadiazolilo, en donde cada grupo heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) fluoro, cloro, bromo, grupos alquilo C_{1-2} (por ejemplo, metilo), grupos alcoxi C_{1-2} (por ejemplo, metoxi) o -N(alquil C_{1-2})(alquilo C_{1-2}) (por ejemplo, -NMe₂), cuyos últimos tres grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos fluoro.

- 15 Los compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que R^3 representa un grupo heteroarilo de 5-6 miembros seleccionados entre piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo (por ejemplo, triazol-1-ilo), tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo y tiadiazolilo, en donde cada grupo heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) fluoro, cloro, bromo, grupos alquilo C_{1-2} (por ejemplo, metilo), grupos alcoxi C_{1-2} (por ejemplo, metoxi) o -N(alquil C_{1-2})(alquilo C_{1-2}) (por ejemplo, -NMe₂).

- 20 Los compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que R^3 representa un grupo heteroarilo de 5-6 miembros seleccionados entre piridinilo (por ejemplo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo), piridazinilo (por ejemplo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, piridazin-5-ilo o piridazin-6-ilo), pirimidinilo (por ejemplo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo o pirimidin-5-ilo), piridazinilo (por ejemplo, piridazin-2-ilo o piridazin-3-ilo), triazinilo (por ejemplo, triazin-2-ilo), pirrolilo (por ejemplo, pirrol-1-ilo), pirazolilo (por ejemplo, pirazol-1-ilo, pirazol-4-ilo), imidazolilo (por ejemplo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-5-ilo), triazolilo (por ejemplo, triazol-1-ilo), tetrazolilo (por ejemplo, tetrazol-1-ilo), en donde cada grupo heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) fluoro, cloro, bromo, grupos alquilo C_{1-2} (por ejemplo, metilo), grupos alcoxi C_{1-2} (por ejemplo, metoxi) o -N(alquil C_{1-2})(alquilo C_{1-2}) (por ejemplo, -NMe₂), cuyos últimos tres grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos fluoro.

- 30 Los compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que R^3 representa un grupo heteroarilo de 5-6 miembros seleccionados entre piridinilo (por ejemplo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo), piridazinilo (por ejemplo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, piridazin-5-ilo o piridazin-6-ilo), pirimidinilo (por ejemplo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo o pirimidin-5-ilo), piridazinilo (por ejemplo, piridazin-2-ilo o piridazin-3-ilo), triazinilo (por ejemplo, triazin-2-ilo), pirrolilo (por ejemplo, pirrol-1-ilo), pirazolilo (por ejemplo, pirazol-1-ilo), imidazolilo (por ejemplo, imidazol-1-ilo), triazolilo (por ejemplo, triazol-1-ilo), tetrazolilo (por ejemplo, tetrazol-1-ilo), en donde cada grupo heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) fluoro, cloro, bromo, grupos alquilo C_{1-2} (por ejemplo, metilo), grupos alcoxi C_{1-2} (por ejemplo, metoxi) o -N(alquil C_{1-2})(alquilo C_{1-2}) (por ejemplo, -NMe₂).

- 40 Los compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que R^3 representa un grupo heteroarilo de 5 miembros seleccionado entre pirrolilo (por ejemplo, pirrol-1-ilo), pirazolilo (por ejemplo, pirazol-1-ilo, pirazol-4-ilo), imidazolilo (por ejemplo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo o imidazol-5-ilo), triazolilo (por ejemplo, triazol-1-ilo), tetrazolilo (por ejemplo, tetrazol-1-ilo), en donde cada grupo heteroarilo de 5 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) fluoro, cloro, bromo o grupos alquilo C_{1-2} (por ejemplo, metilo), cuyos grupos alquilo C_{1-2} están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos fluoro.

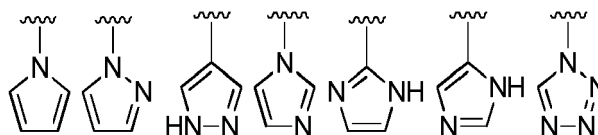
- 45 Los compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que R^3 representa un grupo heteroarilo de 5 miembros seleccionado entre pirrolilo (por ejemplo, pirrol-1-ilo), pirazolilo (por ejemplo, pirazol-1-ilo), imidazolilo (por ejemplo, imidazol-1-ilo), triazolilo (por ejemplo, triazol-1-ilo), tetrazolilo (por ejemplo, tetrazol-1-ilo), en donde cada grupo heteroarilo de 5 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) fluoro, cloro, bromo o grupos alquilo C_{1-2} (por ejemplo, metilo).

- 50 Otros compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que R^3 representa un grupo heteroarilo de 5 miembros seleccionado entre pirrolilo (por ejemplo, pirrol-1-ilo), pirazolilo (por ejemplo, pirazol-1-ilo, pirazol-4-ilo), imidazolilo (por ejemplo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-5-ilo), triazolilo (por ejemplo, triazol-1-ilo), tetrazolilo (por ejemplo, tetrazol-1-ilo), en donde cada grupo heteroarilo de 5 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) grupos fluoro, metilo o etilo, en donde cada grupo metilo o etilo está opcionalmente sustituido con uno o más F (por ejemplo, -CF₃, -CF₂H, -CFH₂ o -CH₂CF₃).

- 60 Otros compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que R^3 representa un grupo heteroarilo de 5 miembros seleccionado entre pirrolilo (por ejemplo, pirrol-1-ilo), pirazolilo (por ejemplo, pirazol-1-ilo, pirazol-4-ilo), imidazolilo (por ejemplo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-5-ilo), triazolilo (por ejemplo, triazol-1-ilo), en donde cada grupo heteroarilo de 5 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) grupos fluoro, metilo o etilo, en donde cada grupo metilo o etilo está opcionalmente sustituido con uno o más F (por ejemplo, -CF₃, -CF₂H, -CFH₂ o -CH₂CF₃).

Otros compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que R^3 representa un grupo heteroarilo de 5 miembros seleccionado entre pirrolilo (por ejemplo, pirrol-1-ilo), pirazolilo (por ejemplo, pirazol-1-ilo), imidazolilo (por ejemplo, imidazol-1-ilo), triazolilo (por ejemplo, triazol-1-ilo), tetrazolilo (por ejemplo, tetrazol-1-ilo).

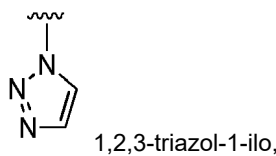
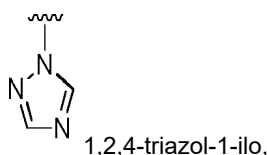
- 5 Para evitar cualquier duda, las expresiones pirrol-1-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-4-ilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-5-ilo y tetrazol-1-ilo, respectivamente, se refieren a los siguientes sustituyentes



- 10 en donde \sim indica el punto de unión al resto de la molécula.

El término triazolilo se puede referir a un sustituyente 1,2,4-triazol o un sustituyente 1,2,3-triazol (por ejemplo, un sustituyente 1,2,4-triazol). De forma similar, el término triazol-1-ilo se puede referir a un sustituyente 1,2,4-triazol-1-ilo o un 1,2,3-triazol-1-ilo como se muestra a continuación

15



- 20 en donde \sim indica el punto de unión al resto de la molécula.

Otros compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que R^3 representa pirrol-1-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-4-ilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-5-ilo o 1,2,4-triazol-1-ilo, en donde cada grupo heteroarilo de 5 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más grupos fluoro, metilo, o etilo, cuyos últimos dos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos fluoro (por ejemplo, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-CFH_2$ o $-CH_2CF_3$).

25

Otros compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que R^3 representa pirrol-1-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-4-ilo, 4-etilpirazol-1-ilo, 4-fluoropirazol-1-ilo, 1-etilpirazol-4-ilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-5-ilo, 4-metilimidazol-1-ilo, 5-metilimidazol-4-ilo, 4-fluoroimidazol-1-ilo, 4-difluorometilimidazol-1-ilo o 1,2,4-triazol-1-ilo.

30

Otros compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que R^3 representa pirazol-1-ilo o imidazol-1-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno (por ejemplo, uno) o más grupos fluoro (por ejemplo, 4-fluoropirazol-1-ilo, 4-fluoroimidazol-1-ilo)

35

Otros compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que R^3 representa pirazol-1-ilo, imidazol-1-ilo o 1,2,4-triazol-1-ilo.

40

Otros compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que R^3 representa pirazolilo (por ejemplo, pirazol-4-ilo o, preferentemente, pirazol-1-ilo), cuyos grupos pirazolilo están opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, uno) grupos fluoro.

45

Los compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que X representa $-CH_2-$, $-NH-$, $-O-$, $-S-$ o un enlace directo.

Los compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que X representa $-CH_2-$, $-NH-$, $-O-$ o un enlace directo.

50

Los compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que X representa $-O-$, $-S-$ o un enlace directo.

Otros compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que X representa $-O-$ o un

enlace directo (en particular -O-).

Los compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que, cuando X representa -C(R⁵)R⁶-, cada uno de R⁵ y R⁶ independientemente representa H o metilo (es decir X representa -C(CH₃)₂-, -C(CH₃)H-o, en particular, -CH₂-).

Los compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que, cuando X representa -N(R⁷)-, R⁷ representa metilo o H (es decir X representa -N(CH₃)- o en particular -NH-).

Los compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que cada uno de R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a5}, R^{a6}, R^{a7}, R^{a8}, R^{a9}, R^{a10}, R^{a11} y R^{a12} independientemente representa H o alquilo C₁₋₂, cuyos grupos alquilo C₁₋₂ están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos fluoro; o

R^{a1} y R^{a2}, R^{a3} y R^{a4}, R^{a5} y R^{a6}, R^{a7} y R^{a8}, R^{a9} y R^{a10} y R^{a11} y R^{a12} independientemente pueden unirse para formar, junto con el átomo al cual están unidos, un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, cuyo anillo heterocíclico opcionalmente contiene un heteroátomo más seleccionado entre N, O y S (por ejemplo, N u O).

Otros compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que cada uno de R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a5}, R^{a6}, R^{a7}, R^{a8}, R^{a9}, R^{a10}, R^{a11} y R^{a12} independientemente representa H o alquilo C₁₋₂, cuyos grupos alquilo C₁₋₂ están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos fluoro.

Los compuestos particulares de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que:

R¹ representa metilo; fenilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) grupos seleccionados entre fluoro, cloro, bromo, alquilo C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂, en donde los últimos dos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, uno) grupos fluoro; tiofenilo, tiazolilo, pirazolilo, piridinilo, benzofuranilo o indolilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂ y fenilo cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) grupos fluoro;

R² representa fluoro, cloro, bromo, hidroxilo, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃, en donde los últimos dos grupos están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos fluoro (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, iso-propilo, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃, -OMe, -OEt, -OPr, -OⁱPr, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OCH₂CF₃, -OCH₂CH₂CF₃);

n representa 0 o 1 (en particular 0) y, cuando n representa 1, R² se ubica preferentemente en la posición *para* (es decir, posición 4) con respecto al punto de unión del anillo fenilo al grupo X;

cada uno de Q¹, Q² y Q³ representa -C(R⁴)-;

Cada grupo R⁴ representa independientemente H, cloro, bromo, alquilo C₁₋₂ (por ejemplo, metilo) o alcoxi C₁₋₂ (por ejemplo, metoxi), cuyos últimos dos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos fluoro (por ejemplo, metilo, etilo, -CF₃, -CHF₂, CH₂F, -CH₂CF₃-Ometilo, -Oetilo, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F u -OCH₂CF₃ (en particular metilo u -Ometilo));

A representa -O- o alquilenos C₁₋₂, -metilenO-, -Ometilen-, cuyos últimos tres grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más fluoro de grupos alquilo C₁₋₂ (por ejemplo, grupos metilo);

R³ representa un grupo heteroarilo de 5 miembros seleccionado entre pirrolilo (por ejemplo, pirrol-1-ilo), pirazolilo (por ejemplo, pirazol-1-ilo), imidazolilo (por ejemplo, imidazol-1-ilo), triazolilo (por ejemplo, triazol-1-ilo), tetrazolilo (por ejemplo, tetrazol-1-ilo), en donde cada grupo heteroarilo de 5 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) fluoro, cloro, bromo o grupos alquilo C₁₋₂ (por ejemplo, metilo);

X representa -CH₂-, -NH-, -O-, -S- o un enlace directo.

Otros compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que:

R¹ representa metilo; fenilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) grupos seleccionados entre fluoro, cloro, metilo, etilo, metoxi, etoxi, -CF₃, -OCF₃ o metilendioxi; tiofenilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) grupo metilo (por ejemplo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo o 5-metiltiofen-2-ilo); pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) grupos metilo o fenilo (por ejemplo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-5-ilo o, en particular, 1-fenilpirazol-4-ilo); tiazolilo (por ejemplo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo o tiazol-5-ilo); piridinilo (por ejemplo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo); benzofuranilo (por ejemplo, benzofuran-5-ilo; benzofuran-4-ilo) o indolilo (por ejemplo, indol-5-ilo o indol-4-ilo);

R² representa alquilo C₁₋₂ o alcoxi C₁₋₂ cada uno de dichos grupos está opcionalmente sustituido con uno o más

grupos fluoro (por ejemplo, metilo, etilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OMe}$, $-\text{OEt}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$);

n representa 0 o 1 (en particular 0) y, cuando n representa 1, R^2 se ubica preferentemente en la posición *para* (es decir, posición 4) con respecto al punto de unión del anillo fenilo al grupo X;

uno de Q^1 , Q^2 y Q^3 representa $-\text{N}-$ y los otros representan $-\text{C}(\text{R}^4)-$; o cada uno de Q^1 , Q^2 y Q^3 representa $-\text{C}(\text{R}^4)-$;

un grupo R^4 representa cloro, bromo, alquilo C_{1-2} o alcoxi C_{1-2} , cuyos últimos dos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos fluoro (por ejemplo, metilo, etilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, CH_2F , $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ -Ometilo, -Oetilo, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$ u $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ (en particular metilo u -Ometilo)) y el resto de grupos R^4 representa H; o todos los grupos R^4 representan H;

A representa un enlace directo, $-\text{CH}_2-$, $-\text{OCH}_2-$ u $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})-$, cuyos últimos tres grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos fluoro (por ejemplo, sin sustituir);

R^3 representa un grupo heteroarilo de 5 miembros seleccionado entre pirrolilo (por ejemplo, pirrol-1-ilo), pirazolilo (por ejemplo, pirazol-1-ilo, pirazol-4-ilo), imidazolilo (por ejemplo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-5-ilo), triazolilo (por ejemplo, triazol-1-ilo), en donde cada grupo heteroarilo de 5 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) grupos fluoro, metilo o etilo, en donde cada grupo metilo o etilo está opcionalmente sustituido con uno o más F (por ejemplo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{H}$, $-\text{CFH}_2$ o $-\text{CH}_2\text{CF}_3$);

X representa $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ o un enlace directo.

Otros compuestos de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellos en los que;

R^1 representa metilo; o, preferentemente, fenilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre metilo, metoxi, cloro, fluoro y $-\text{OCF}_3$ y metilendioxi;

R^2 representa fluoro, cloro o alquilo C_{1-2} (metilo o, en particular, etilo);

n representa 0 o 1 (en particular 0) y, cuando n representa 1, R^2 se ubica preferentemente en la posición *para* (es decir, posición 4) con respecto al punto de unión del anillo fenilo al grupo X;

cada uno de Q^1 , Q^2 y Q^3 representa $-\text{C}(\text{R}^4)-$;

un grupo R^4 representa cloro, bromo, alquilo C_{1-2} o alcoxi C_{1-2} , cuyos últimos dos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos fluoro (por ejemplo, metilo, etilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, CH_2F , $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ -Ometilo, -Oetilo, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$ u $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ (en particular metilo u -Ometilo)) y el resto de grupos R^4 representa H; o, preferentemente, todos los grupos R^4 representan H;

A representa un enlace directo, $-\text{CH}_2-$ u $-\text{OCH}_2-$ cuyos últimos dos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos fluoro (por ejemplo, sin sustituir);

R^3 representa un grupo heteroarilo de 5 miembros seleccionado entre pirrolilo (por ejemplo, pirrol-1-ilo), pirazolilo (por ejemplo, pirazol-1-ilo, pirazol-4-ilo), imidazolilo (por ejemplo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-5-ilo), triazolilo (por ejemplo, triazol-1-ilo) (preferentemente pirazolilo (por ejemplo, pirazol-1-ilo, pirazol-4-ilo) o imidazolilo (por ejemplo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-5-ilo), más preferentemente pirazolilo (por ejemplo, pirazol-1-ilo)), en donde cada grupo heteroarilo de 5 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno) grupos fluoro, metilo o etilo, en donde cada grupo metilo o etilo está opcionalmente sustituido con uno o más F (por ejemplo, metilo, etilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{H}$, $-\text{CFH}_2$ o $-\text{CH}_2\text{CF}_3$);

X representa $-\text{O}-$ o un enlace directo (en particular $-\text{O}-$).

Usos médicos

Como se indica en el presente documento, los compuestos de la invención y, por lo tanto, las composiciones y kits que los comprenden, son útiles como productos farmacéuticos.

Aunque los compuestos de la invención pueden tener actividad farmacológica como tales, puede haber o se pueden preparar algunos derivados farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, protegidos) de los compuestos de la invención que no poseen dicha actividad, pero que se pueden administrar por vía parenteral u oral y, tras esto, metabolizarse en el cuerpo para formar los compuestos de la invención. Dichos compuestos (que pueden poseer alguna actividad farmacológica, siempre que dicha actividad sea apreciablemente inferior que la de los compuestos activos en los que se metabolizan) se pueden describir por tanto como "profármacos" de los compuestos de la invención.

Como se usa en el presente documento, las referencias a los profármacos incluirán los compuestos que forman un compuesto de la invención, en una cantidad detectable en un experimento, en un tiempo predeterminado, después de administración enteral (por ejemplo, oral) o parenteral. Todos los profármacos de los compuestos de la invención están incluidos dentro del alcance de la invención.

Por otra parte, algunos compuestos de la invención pueden tener nula o mínima actividad farmacológica como tales, pero se pueden administrar por vía parenteral u oral y, posteriormente, metabolizarse en el cuerpo para formar los compuestos de la invención que poseen actividad farmacológica como tales. Dichos compuestos (que también incluyen los compuestos que pueden poseer alguna actividad farmacológica, pero esa actividad es apreciablemente inferior a la de los compuestos activos de la invención en los cuales se metabolizan), también se pueden describir como "profármacos".

Para evitar cualquier duda, los compuestos de la invención son por tanto útiles debido a que poseen actividad farmacológica y/o se metabolizan en el cuerpo después de su administración oral o parenteral para formar los compuestos que poseen actividad farmacológica.

Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden ser particularmente útiles en el tratamiento de enfermedades caracterizadas por la señalización alterada de las neurotrofinas y/u de otros factores tróficos. Por su modo de acción, los compuestos de la invención pueden tener una utilidad particular en el tratamiento de tales enfermedades en pacientes con la mutación Val66Met en el gen del BDNF.

Los compuestos de la invención también pueden tener una utilidad particular en el tratamiento de enfermedades caracterizadas por la señalización alterada de las neurotrofinas y/u de otros factores tróficos en pacientes que tienen otras variaciones genéticas, incluyendo eliminaciones, que afecten directa o indirectamente al gen del BDNF. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden tener una utilidad particular en el tratamiento de enfermedades en pacientes que tienen el alelo C menor de rs12291063, que se sabe que está asociado con una expresión más baja del BDNF, y/o en pacientes que tienen las delecciones asociadas con el síndrome WAGR, tal como las delecciones en el cromosoma 11.

Por consiguiente, en realizaciones particulares de la invención, se proporcionan los compuestos de la invención para su uso en el tratamiento de las enfermedades descritas en el presente documento en un paciente que tiene la mutación Val66Met en el gen del BDNF, y/o en un paciente que tiene el alelo C menor de rs12291063, y/o en un paciente que tiene las delecciones genéticas asociadas con el síndrome WAGR.

El experto en la materia entenderá que factores tróficos se refieren a una clase de moléculas que favorecen el crecimiento y mantenimiento de los tejidos celulares. Se puede entender que neurotrofinas se refieren a una clase de moléculas asociadas con el estímulo del crecimiento y la supervivencia de las neuronas, que también se denominan factores neurotróficos. Los ejemplos de neurotrofinas incluyen a NGF, BDNF, NT3 y NT4/5. Otros factores tróficos incluyen el factor insulínico (IGF-1), los factores de crecimiento de fibroblastos (los FGF), el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) y los factores neurotróficos derivados de línea de gliocitos tales como el factor neurotrófico derivado de gliocitos (GDNF), Neurturina (NRTN), artemina (ARTN) y persefina (PSPN).

Como se usa en el presente documento, la expresión enfermedades caracterizadas por la señalización alterada de las neurotrofinas y de otros factores tróficos puede entenderse que indica enfermedades y trastornos que implican una señalización reducida de factores tróficos, tales como los enumerados anteriormente. Dichos trastornos pueden tratarse mediante la modulación positiva de los receptores de neurotrofinas, tales como TrKA, TrKB y TrkC y/o su señalización, y de tirosina quinasas receptoras tales como FGFR1 e IGF1R y/o su señalización, y/o la modulación positiva de otros receptores de factores tróficos.

Mutación Val66Met en el gen del BDNF se refiere a un polimorfismo de un solo nucleótido común en el gen del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), dando como resultado una sustitución de metionina (Met) por valina (Val) en el codón 66 (Val66Met).

El experto comprenderá que las referencias al tratamiento de una afección particular (o, de forma similar, a tratar esa afección) tomarán su significado normal en el campo de la medicina. En particular, los términos se pueden referir a lograr una reducción en la gravedad y/o la frecuencia de aparición de uno o más síntomas clínicos asociados con la afección, según determine un médico que está atendiendo a un paciente que tiene o es susceptible a dichos síntomas. Por ejemplo, en el caso de la enfermedad de Alzheimer, el término se puede referir a lograr una mejora en la cognición del paciente que se está tratando.

Como se usa en el presente documento, el término prevención (y, de forma similar, prevenir) incluirán las referencias a la profilaxis de la enfermedad o el trastorno (y viceversa). Por lo tanto, las referencias a la prevención también son referencias a la profilaxis y viceversa. En particular, dichos términos se pueden referir a conseguir una reducción (por ejemplo, al menos una reducción del 10 %, tal como al menos una reducción del 20 %, 30 % o 40 %, por ejemplo al menos una reducción del 50 %) en la probabilidad de que el paciente (o el sujeto sano) desarrolle la afección (que se puede entender que significa que la afección del paciente cambia de modo que un médico diagnostica que el

paciente tiene, por ejemplo requiere tratamiento para, la enfermedad o trastorno pertinente).

Como se usa en el presente documento, las referencias a un paciente (o a pacientes) se referirán a un sujeto vivo que se está tratando, que incluye pacientes mamíferos (por ejemplo, un ser humano).

5 Para evitar cualquier duda, el experto comprenderá que dicho tratamiento o prevención se realizará en un paciente (o sujeto) que lo necesita. Los expertos en la materia pueden determinar la necesidad de un paciente (o sujeto) de dicho tratamiento o prevención usando técnicas rutinarias.

10 Como se usa en el presente documento, los términos enfermedad y trastorno (y, de forma similar, los términos afección, dolencia, problema médico y similares) se pueden usar de manera intercambiable.

Los compuestos de la invención son moduladores de los receptores de neurotrofinas, tales como TrkA, TrkB, TrkC y/o su señalización y tirosina cinasas receptoras, tales como FGFR1 y IGF1R y/o su señalización. Se cree que los compuestos tienen potencia mejorada para la modulación de los receptores de neurotrofinas, tales como TrkA, TrkB, TrkC y/o su señalización y tirosina cinasas receptoras, tales como FGFR1 y IGF1R y/o su señalización. Se cree que los compuestos de la invención podrían tener un potencial reducido para los efectos secundarios asociados con los agonistas convencionales para TrkA y TrkB.

20 Otra indicación incluye ajustes en los que existe el objetivo de potenciar la plasticidad del sistema nervioso, tal como durante la rehabilitación o adquisición de una nueva habilidad física o intelectual aprendida. Además, también incluye facilitar de la supervivencia de células madre o neuronales o no neuronales o promover la función neuronal al tratar una célula madre o neuronal o no neuronal con un compuesto de la invención que tiene la capacidad de tener un efecto modulador positivo, ya sea directa o indirectamente, en la señalización mediada por los receptores TrkA, TrkB y TrkC, opcionalmente junto con un efecto modulador, ya sea directa o indirectamente, sobre la señalización mediada por tirosina cinasas receptoras tales como receptor IGF1R y/o FGFR1.

La invención se refiere a los compuestos de la invención y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, como se han definido anteriormente, para su uso en medicina (por ejemplo, medicina humana). Sin estar vinculado a teoría con respecto al modo de acción de los compuestos definidos anteriormente, se cree que los compuestos se pueden usar para tratar y/o prevenir las enfermedades mencionadas en el presente documento.

En realizaciones particulares, las enfermedades que se pueden tratar mediante los compuestos de la invención incluyen la enfermedad de Alzheimer, depresión, enfermedad de Parkinson, otros trastornos parkinsonianos y/u otras tauopatías, demencia por cuerpos de Lewy, esclerosis múltiple, enfermedad de Huntington, deterioro cognitivo leve, lesiones cerebrales (que incluyen lesiones cerebrales traumáticas), accidente cerebrovascular, otros trastornos de demencia, enfermedades neuromotoras, enfermedad de Pick, daño de la médula espinal, lesión por isquemia hipóxica, disfunción cognitiva, enfermedad de las arterias coronarias, obesidad, síndrome metabólico, diabetes, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, neuropatía diabética (que incluye complicaciones de la misma tales como osteoporosis, trastornos dolorosos del tejido conjuntivo y rupturas de tendones), regeneración de tejidos, función motora, lesión nerviosa, pérdida de audición, ceguera, enfermedades oculares posteriores, enfermedad del ojo seco, queratitis neurotrófica, glaucoma, presión intraocular elevada (IOP), retinitis pigmentosa, trastornos de estrés postraumático, síndrome de WAGR, enfermedades del tracto olfativo, pérdida de olfato, disfunción olfativa, ansiedad, síndrome del cromosoma X frágil, síndrome de hipoventilación central congénita, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de ansiedad generalizada, trastornos de la alimentación, trastorno bipolar, síndrome de fatiga crónica, neuromielitis óptica, síndrome de Rett, ataxia de Friedrich, síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño y estreñimiento (que incluye, en particular, estreñimiento en la enfermedad de Parkinson, estreñimiento de tránsito lento y estreñimiento inducido por opioides).

En realizaciones particulares, las enfermedades que se pueden tratar mediante los compuestos de la invención incluyen la enfermedad de Alzheimer, depresión, enfermedad de Parkinson, otros trastornos parkinsonianos y/u otras tauopatías, demencia por cuerpos de Lewy, esclerosis múltiple, enfermedad de Huntington, deterioro cognitivo leve, lesiones cerebrales (que incluyen lesiones cerebrales traumáticas), accidente cerebrovascular, otros trastornos de demencia, enfermedades neuromotoras, enfermedad de Pick, daño de la médula espinal, lesión por isquemia hipóxica, disfunción cognitiva, enfermedad de las arterias coronarias, obesidad, síndrome metabólico, diabetes, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, neuropatía diabética (que incluye complicaciones de la misma tales como osteoporosis (osteoporosis inducida por diabetes), trastornos dolorosos del tejido conjuntivo y rupturas de tendones), regeneración de tejidos, función motora, lesión nerviosa, pérdida auditiva (que incluye pérdida auditiva genética o adquirida), ceguera, enfermedades oculares posteriores, enfermedades oculares anteriores, enfermedad del ojo seco, queratitis neurotrófica, glaucoma, presión intraocular elevada (IOP), retinitis pigmentosa, trastornos de estrés postraumático, síndrome de WAGR, síndrome de Prader-Willi, enfermedades del tracto olfativo, pérdida de olfato, disfunción olfativa, ansiedad, síndrome del cromosoma X frágil, síndrome de hipoventilación central congénita, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de ansiedad generalizada, trastornos de la alimentación, trastorno bipolar, síndrome de fatiga crónica, neuromielitis óptica, síndrome de Rett, ataxia de Friedrich, síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño y estreñimiento (que incluye, en particular, estreñimiento en la enfermedad de Parkinson, estreñimiento de tránsito lento y estreñimiento inducido por opioides).

En realizaciones particulares, las enfermedades que se pueden tratar mediante los compuestos de la invención incluyen la enfermedad de Alzheimer, depresión, enfermedad de Parkinson, otros trastornos parkinsonianos y/u otras tauopatías, demencia por cuerpos de Lewy, esclerosis múltiple, enfermedad de Huntington, deterioro cognitivo leve, lesiones cerebrales (que incluyen lesiones cerebrales traumáticas), accidente cerebrovascular, otros trastornos de demencia, enfermedades neuromotoras, enfermedad de Pick, daño de la médula espinal, lesión por isquemia hipóxica, disfunción cognitiva, enfermedad de las arterias coronarias, obesidad, síndrome metabólico, diabetes, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, neuropatía diabética (que incluye complicaciones de la misma tales como osteoporosis, trastornos dolorosos del tejido conjuntivo y rupturas de tendones), regeneración de tejidos, función motora, lesión nerviosa, pérdida de audición, ceguera, enfermedades oculares posteriores, enfermedad del ojo seco, queratitis neurotrófica, glaucoma, presión intraocular elevada (IOP), retinitis pigmentosa, trastornos de estrés posttraumático, síndrome de WAGR, enfermedades del tracto olfativo, pérdida de olfato, disfunción olfativa, ansiedad, síndrome del cromosoma X frágil, síndrome de hipoventilación central congénita, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de ansiedad generalizada, trastornos de la alimentación, trastorno bipolar, síndrome de fatiga crónica, neuromielitis óptica, síndrome de Rett, ataxia de Friedrich y síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño.

Como se usa en el presente documento, la expresión "otros trastornos parkinsonianos" se puede entender que se refiere a trastornos que tienen síntomas similares a la enfermedad de Parkinson, tales como bradicinesia, temblores e inestabilidad postural. Los ejemplos de dichos trastornos incluyen parálisis supranuclear progresiva (PSP), atrofia multisistémica (MSA) y degeneración corticobasal (CBD).

La expresión "otras tauopatías" se puede entender que se refiere a enfermedades neurodegenerativas distintas a enfermedad de Alzheimer que están asociadas con el plegado incorrecto patológico de la proteína tau en el cerebro. Los ejemplos de dichos trastornos incluyen tauopatía primaria senil, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal y parkinsonismo posencefálico. El experto comprenderá que algunos trastornos tales como parálisis supranuclear progresiva se pueden describir tanto como trastorno parkinsoniano como tauopatía.

Se puede comprender que la expresión "otros trastornos de demencia" incluyen demencia vascular, demencia vascular mixta, demencia incidente, demencia posoperatoria, demencia presenil, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson y demencia debida a infección con VIH. La parálisis supranuclear progresiva y la degeneración corticobasal también se pueden clasificar como trastornos de demencia.

Las enfermedades neuromotoras incluyen esclerosis lateral amiotrófica (ELA), paraplejia espástica hereditaria (HSP), esclerosis lateral primaria (PLS), atrofia muscular progresiva (PMA), parálisis bulbar progresiva (PBP) y parálisis pseudobulbar.

Se puede entender que disfunción cognitiva se refiere a capacidad cognitiva reducida en un paciente, que incluye capacidad de aprendizaje reducida, pérdida de memoria, percepción y resolución de problemas. La disfunción cognitiva está asociada con un conjunto de afecciones, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal y esquizofrenia. Por consiguiente, en realizaciones particulares, se pueden usar los compuestos de la invención en el tratamiento de disfunción cognitiva en la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal o esquizofrenia. La disfunción cognitiva también incluye disfunción cognitiva posoperatoria y cognición deteriorada asociada con parto prematuro.

De forma similar, en otras realizaciones particulares, los compuestos de la invención se pueden usar para mejorar la cognición en un paciente con enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal o esquizofrenia. Como se usa en el presente documento, la expresión "mejorar la cognición" se puede comprender que indica mejorar el aprendizaje, la memoria, la percepción y/o la habilidad para resolver problemas, en un paciente. Mejorar la cognición también se puede referir a ralentizar o detener la velocidad de deterioro en la cognición de un paciente que sufre disfunción cognitiva (por ejemplo, asociada con los trastornos indicados anteriormente).

La función cognitiva se puede valorar usando pruebas convencionales conocidas por el experto en la materia. Los ejemplos de dichas pruebas incluyen la prueba de subescala cognitiva de la escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer (ADAS-COG), el mini examen del estado mental (MMSE), la valoración clínica de demencia (CDR) la valoración clínica de demencia-suma de casillas (CDR-SB), el estudio cooperativo de la enfermedad de Alzheimer - compuesto cognitivo preclínico de Alzheimer (ADCS-PACC) y la prueba de batería repetible para la evaluación del estado neuropsicológico (RBANS).

Como se usa en el presente documento, se puede entender que "trastornos alimenticios" incluyen hiperfagia, anorexia nerviosa, anorexia nerviosa restrictiva y bulimia nerviosa.

De acuerdo con un aspecto más de la invención, se proporcionan los compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso en el tratamiento y/o prevención de una o más

enfermedades seleccionadas entre el grupo que comprende o contiene la enfermedad de Alzheimer, demencia por cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal, demencia por VIH, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades neuromotoras, síndrome de Rett, epilepsia, enfermedad de Parkinson y otros trastornos parkinsonianos, trastornos en los que la mejora de la regeneración de los nervios es beneficiosa, tales como las enfermedades desmielinizantes, que incluyen esclerosis múltiple, daño de la médula espinal, accidente cerebrovascular, hipoxia, isquemia, lesión cerebral, que incluye lesión cerebral traumática, deterioro cognitivo leve, trastornos de demencia (que incluyen demencia de origen mixto vascular y degenerativo, demencia presenil, demencia senil y demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración corticobasal) y disfunción cognitiva en esquizofrenia, obesidad, diabetes y síndrome metabólico, neuropatía diabética, que incluye trastornos asociados tales como osteoporosis, trastornos dolorosos del tejido conjuntivo y rupturas de tendones, enfermedad de Charcot Marie Tooth y sus variantes, trasplante de nervios y sus complicaciones, enfermedades neuromotoras, lesión del nervio periférico, pérdida auditiva genética, adquirida o traumática, ceguera y enfermedades oculares posteriores, depresión, obesidad, síndrome metabólico, dolor, depresión, esquizofrenia, ansiedad y estreñimiento, en particular, estreñimiento en la enfermedad de Parkinson, estreñimiento de tránsito lento y estreñimiento inducido por opioides.

De acuerdo con un aspecto más de la invención, se proporcionan los compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso en el tratamiento y/o prevención de una o más enfermedades seleccionadas entre el grupo que comprende o contiene la enfermedad de Alzheimer, demencia por cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal, demencia por VIH, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades neuromotoras, síndrome de Rett, epilepsia, enfermedad de Parkinson y otros trastornos parkinsonianos, trastornos en los que la mejora de la regeneración de los nervios es beneficiosa, tales como las enfermedades desmielinizantes, que incluyen esclerosis múltiple, daño de la médula espinal, accidente cerebrovascular, hipoxia, isquemia, lesión cerebral, que incluye lesión cerebral traumática, deterioro cognitivo leve, trastornos de demencia (que incluyen demencia de origen mixto vascular y degenerativo, demencia presenil, demencia senil y demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración corticobasal) y disfunción cognitiva en esquizofrenia, obesidad, diabetes y síndrome metabólico, neuropatía diabética, que incluye trastornos asociados tales como osteoporosis, (osteoporosis inducida por diabetes), trastornos dolorosos del tejido conjuntivo y rupturas de tendones, enfermedad de Charcot Marie Tooth y sus variantes, trasplante de nervios y sus complicaciones, enfermedades neuromotoras, lesión del nervio periférico, pérdida auditiva genética, adquirida o traumática, ceguera y enfermedades oculares posteriores, enfermedades oculares anteriores, depresión, obesidad, síndrome metabólico, dolor, depresión, esquizofrenia, ansiedad y estreñimiento, en particular, estreñimiento en la enfermedad de Parkinson, estreñimiento de tránsito lento y estreñimiento inducido por opioides.

De acuerdo con un aspecto más de la invención, se proporcionan los compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso en el tratamiento y/o prevención de una o más enfermedades seleccionadas entre el grupo que comprende o contiene la enfermedad de Alzheimer, demencia por cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal, demencia por VIH, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades neuromotoras, síndrome de Rett, epilepsia, enfermedad de Parkinson y otros trastornos parkinsonianos, trastornos en los que la mejora de la regeneración de los nervios es beneficiosa, tales como las enfermedades desmielinizantes, que incluyen esclerosis múltiple, daño de la médula espinal, accidente cerebrovascular, hipoxia, isquemia, lesión cerebral, que incluye lesión cerebral traumática, deterioro cognitivo leve, trastornos de demencia (que incluyen demencia de origen mixto vascular y degenerativo, demencia presenil, demencia senil y demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración corticobasal) y disfunción cognitiva en esquizofrenia, obesidad, diabetes y síndrome metabólico, neuropatía diabética, que incluye trastornos asociados tales como osteoporosis, trastornos dolorosos del tejido conjuntivo y rupturas de tendones, enfermedad de Charcot Marie Tooth y sus variantes, trasplante de nervios y sus complicaciones, enfermedades neuromotoras, lesión del nervio periférico, pérdida auditiva genética, adquirida o traumática, ceguera y enfermedades oculares posteriores, depresión, obesidad, síndrome metabólico, dolor, depresión, esquizofrenia y ansiedad.

En más realizaciones particulares, la enfermedad caracterizada por señalización deteriorada de las neurotrofinas y/u otros factores tróficos se selecciona entre el grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, otras enfermedades parkinsonianas, otras tauopatías, demencia por cuerpos de Lewy, enfermedades neuromotoras, enfermedad de Pick, obesidad, síndrome metabólico, diabetes, neuropatía diabética, estreñimiento y síndrome de Rett.

En más realizaciones particulares, la enfermedad caracterizada por señalización deteriorada de las neurotrofinas y/u otros factores tróficos se selecciona entre el grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, otras enfermedades parkinsonianas, otras tauopatías, demencia por cuerpos de Lewy, enfermedades neuromotoras, enfermedad de Pick, obesidad, síndrome metabólico, diabetes, neuropatía diabética y síndrome de Rett.

En más realizaciones particulares, la enfermedad caracterizada por señalización deteriorada de las neurotrofinas y/u otros factores tróficos se selecciona entre el grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de

Parkinson, otras enfermedades parkinsonianas, otras tauopatías, demencia por cuerpos de Lewy, enfermedades neuromotoras, enfermedad de Pick, obesidad, síndrome metabólico, diabetes y síndrome de Rett. El tratamiento de este grupo de trastornos puede ser particularmente eficaz en pacientes que tienen la mutación Val66Met en el gen BDNF.

5 En otras realizaciones particulares más, la enfermedad caracterizada por señalización deteriorada de las neurotrofinas y/u otros factores tróficos es un trastorno ocular.

10 En otras realizaciones particulares más, la enfermedad caracterizada por señalización deteriorada de las neurotrofinas y/u otros factores tróficos es un trastorno ocular seleccionado entre el grupo que consiste en ceguera, enfermedades oculares posteriores, enfermedades oculares anteriores, enfermedad del ojo seco, queratitis neurotrófica, glaucoma, presión intraocular elevada y retinitis pigmentosa. Más particularmente, el trastorno ocular se selecciona entre el grupo que consiste en enfermedad del ojo seco, queratitis neurotrófica y glaucoma.

15 En otras realizaciones particulares más, la enfermedad caracterizada por señalización deteriorada de las neurotrofinas y/u otros factores tróficos se selecciona entre el grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, disfunción cognitiva, depresión, neuropatía diabética, estreñimiento y síndrome de Rett.

20 En otras realizaciones particulares más, la enfermedad caracterizada por señalización deteriorada de las neurotrofinas y/u otros factores tróficos se selecciona entre el grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, disfunción cognitiva, depresión, neuropatía diabética y síndrome de Rett.

25 En otras realizaciones particulares más, la enfermedad caracterizada por señalización deteriorada de las neurotrofinas y/u otros factores tróficos se selecciona entre el grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, disfunción cognitiva, depresión y síndrome de Rett.

30 Una realización más de la invención se refiere a un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento y/o prevención de la enfermedad de Alzheimer, demencia por cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal, demencia por VIH, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades neuromotoras, síndrome de Rett, epilepsia, enfermedad de Parkinson y/u otros trastornos parkinsonianos.

35 Una realización más de la invención se refiere a un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento y/o prevención de la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, disfunción cognitiva en esquizofrenia, síndrome de Rett y/o depresión.

Una realización más de la invención se refiere a un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento y/o prevención de la enfermedad de Alzheimer.

40 Una realización más de la invención se refiere a un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento y/o prevención de depresión.

45 Una realización más de la invención se refiere a un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad donde la mejora de la regeneración de los nervios es beneficiosa, tales como las enfermedades desmielinizantes.

Una realización más de la invención se refiere a un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento y/o prevención de la esclerosis múltiple.

50 Una realización más de la invención se refiere a un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento y/o prevención del síndrome de Rett.

55 Una realización más de la invención se refiere a un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento y/o prevención del daño de la médula espinal, accidente cerebrovascular, hipoxia, isquemia y/o lesión cerebral, que incluye lesión cerebral traumática.

60 Una realización más de la invención se refiere a un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento y/o prevención del deterioro cognitivo leve, trastornos de demencia (que incluyen demencia de origen mixto vascular y degenerativo, demencia presenil, demencia senil y demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, demencia posoperatoria) y/o disfunción cognitiva en esquizofrenia.

65 Una realización más de la invención se refiere a un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento y/o prevención de aterosclerosis, obesidad, diabetes y síndrome metabólico, neuropatía diabética que incluye las complicaciones de la misma tales como osteoporosis, trastornos dolorosos del tejido conjuntivo y rupturas de tendones, enfermedad de Charcot Marie Tooth y sus variantes,

trasplante de nervios y sus complicaciones, osteoporosis inducida por diabetes, enfermedades neuromotoras, lesión del nervio periférico, pérdida auditiva genética, adquirida o traumática, ceguera y enfermedades oculares posteriores, depresión, obesidad, síndrome metabólico, síndrome de WAGR, síndrome de Prader Willi y/o dolor.

- 5 Una realización más de la invención se refiere a un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento y/o prevención de aterosclerosis, obesidad, diabetes y síndrome metabólico, neuropatía diabética que incluye las complicaciones de la misma tales como osteoporosis, trastornos dolorosos del tejido conjuntivo y rupturas de tendones, enfermedad de Charcot Marie Tooth y sus variantes, trasplante de nervios y sus complicaciones, enfermedades neuromotoras, lesión del nervio periférico, pérdida
- 10 auditiva genética, adquirida o traumática, ceguera y enfermedades oculares posteriores, depresión, obesidad, síndrome metabólico y/o dolor.

Una realización más de la invención se refiere a un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento y/o prevención de depresión, esquizofrenia y/o ansiedad.

- 15 Otra realización se refiere a un uso de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad en la que los moduladores de los receptores de neurotrofinas, tales como TrkA, TrkB, TrkC y/o su señalización y tirosina cinasas receptoras, tales como FGFR1 y IGF1R y/o su señalización son beneficiosos, tal como para el tratamiento y/o prevención de enfermedades tanto no
- 20 neurológicas como neurológicas, que incluyen una o más de las afecciones mencionadas en el presente documento anteriormente.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de la invención en un método para tratar, prevenir o reducir el riesgo de una enfermedad en la que los moduladores de los receptores de neurotrofinas, tales como TrkA, TrkB, TrkC y/o su señalización y tirosina cinasas receptoras, tales como FGFR1 y IGF1R y/o su señalización, son

25 beneficiosos, tal como en el tratamiento y/o prevención de enfermedades tanto no neurológicas como neurológicas.

Una realización se refiere al uso de un compuesto de la invención (por ejemplo en la fabricación de un medicamento farmacéutico) para su uso en un método para tratar, prevenir o reducir el riesgo de, una o más de las enfermedades mencionadas en el presente documento anteriormente, que comprende administrar a un mamífero, tal como un ser humano, que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

Otra realización se refiere a dicho uso de un compuesto de la invención en un método para tratar, prevenir o reducir el riesgo de la enfermedad de Alzheimer, demencia por cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal, demencia por VIH, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades neuromotoras, síndrome de Rett, epilepsia, enfermedad de Parkinson y/u otros trastornos parkinsonianos.

35

Una realización más se refiere a dicho uso de un compuesto de la invención en un método para tratar, prevenir o reducir el riesgo de la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, disfunción cognitiva en esquizofrenia, síndrome de Rett y/o depresión.

40

Una realización más se refiere a dicho uso de un compuesto de la invención en un método para tratar, prevenir o reducir el riesgo de una enfermedad donde la mejora de la regeneración de los nervios es beneficiosa, tal como las enfermedades desmielinizantes, tales como esclerosis múltiple.

45

Una realización más se refiere a dicho uso de un compuesto de la invención en un método para tratar, prevenir o reducir el riesgo de daño de la médula espinal, accidente cerebrovascular, hipoxia, isquemia y/o lesión cerebral, que incluye lesión cerebral traumática.

50

Una realización más se refiere a dicho uso de un compuesto de la invención en un método para tratar o prevenir el estreñimiento, en particular el estreñimiento en la enfermedad de Parkinson, estreñimiento de tránsito lento y estreñimiento inducido por opioides.

55 Otra realización se refiere a dicho uso de un compuesto de la invención en un método para tratar, prevenir o reducir el riesgo de deterioro cognitivo leve, trastornos de demencia (que incluyen demencia de origen mixto vascular y degenerativo, demencia presenil, demencia senil y demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración corticobasal) y/o disfunción cognitiva en la esquizofrenia.

60 Una realización más se refiere a dicho uso de un compuesto de la invención en un método para tratar, obesidad, diabetes y síndrome metabólico, neuropatía diabética que incluye las complicaciones de la misma tales como osteoporosis, trastornos dolorosos del tejido conjuntivo y rupturas de tendones, enfermedad de Charcot Marie Tooth y sus variantes, trasplante de nervios y sus complicaciones, osteoporosis inducida por diabetes, enfermedad neuromotora, lesión del nervio periférico, pérdida auditiva genética, adquirida o traumática, ceguera y enfermedades

65 oculares posteriores, depresión, obesidad, síndrome metabólico y/o dolor.

Una realización más se refiere a dicho uso de un compuesto de la invención en un método para tratar, obesidad, diabetes y síndrome metabólico, neuropatía diabética que incluye las complicaciones de la misma tales como osteoporosis, trastornos dolorosos del tejido conjuntivo y rupturas de tendones, enfermedad de Charcot Marie Tooth y sus variantes, trasplante de nervios y sus complicaciones, enfermedad neuromotora, lesión del nervio periférico, pérdida auditiva genética, adquirida o traumática, ceguera y enfermedades oculares posteriores, depresión, obesidad, síndrome metabólico y/o dolor.

Otra realización más se refiere a dicho uso de un compuesto de la invención en un método para tratar, prevenir o reducir el riesgo de depresión, esquizofrenia y/o ansiedad.

Como se ha descrito anteriormente, el tratamiento de los trastornos descritos en el presente documento con los compuestos de la invención puede ser particularmente eficaz en pacientes con la mutación Val66Met en el gen BDNF. Por consiguiente, en realizaciones particulares, el tratamiento de los trastornos caracterizados por señalización deteriorada de las neurotrofinas y/u otros factores tróficos como se ha definido en el presente documento (que incluyen las diferentes realizaciones descritas en el presente documento) es en un paciente con la mutación Val66Met en el gen BDNF.

Cualquier referencia a los métodos de tratamiento mediante terapia en esta descripción es para interpretarse como referencia a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en esos métodos.

Composiciones farmacéuticas

Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención son útiles como productos farmacéuticos. Dichos compuestos se pueden administrar solos o se pueden administrar mediante composiciones/formulaciones farmacéuticas conocidas.

En un aspecto más de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como un adyuvante farmacéuticamente aceptable, diluyente o vehículo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad caracterizada por señalización deteriorada de las neurotrofinas y/u otros factores tróficos (que incluyen las distintas enfermedades y trastornos indicados en el presente documento), opcionalmente, en un paciente con la mutación Val66Met en el gen BDNF.

Como se usa en el presente documento, la expresión excipientes farmacéuticamente aceptables incluye las referencias a vehículos, adyuvantes, portadores, diluyentes, agentes de ajuste del pH y tamponadores, agentes ajustadores de tonicidad, estabilizantes, agentes humectantes y similares. En particular, dichos excipientes pueden incluir adyuvantes, diluyentes o vehículos.

El experto comprenderá que los compuestos de la invención pueden actuar de forma sistémica y/o local (es decir, en un lugar particular) y pueden, por lo tanto, administrarse en consecuencia usando técnicas adecuadas conocidas por los expertos en la materia.

El experto comprenderá que los compuestos y composiciones como se describen en el presente documento normalmente se administrarán por vía oral, intravenosa, subcutánea, bucal, rectal, dérmica, nasal, traqueal, bronquial, sublingual, intranasal, tópica (que incluye administración a los ojos), mediante otra vía parenteral o por inhalación, en una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable.

Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas se describen en, por ejemplo, "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988. Para preparar las composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de la invención, los vehículos farmacéuticamente aceptables inertes pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, obleas y supositorios.

Las composiciones farmacéuticas como se describen en el presente documento incluirán formulaciones en forma de comprimidos, cápsulas o elixires para administración oral, supositorios para administración rectal, soluciones o suspensiones estériles para administración parenteral o intramuscular y similares. Como alternativa, en particular cuando dichos compuestos de la invención actúan localmente, las composiciones farmacéuticas se pueden formular para administración tópica. En particular, los compuestos se pueden formular para administración local al SNC, por ejemplo, en forma de fluido cerebroespinal artificial (CSF).

Por lo tanto, en realizaciones particulares, la composición farmacéutica se proporciona en una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable, que incluye comprimidos o cápsulas, formas líquidas para tomar por vía oral o por inyección, supositorios, cremas, geles, espumas, inhalantes (por ejemplo, para aplicar por vía intranasal) o formas adecuadas para administración tópica. Para evitar cualquier duda, en dichas realizaciones, los compuestos de la invención se pueden presentar en forma de un sólido (por ejemplo, una dispersión sólida), líquido (por ejemplo, en

solución) o en otras formas, tales como en forma de micelas.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención y las composiciones que los comprenden, se pueden administrar por vía oral, parenteral, bucal, vaginal, rectal, por inhalación, por insuflación, sublingual, intramuscular, subcutánea, tópica (que incluye administración a los ojos), intranasal, intraperitoneal, intratorácica, intravenosa, epidural, intratecal, intracerebroventricular y mediante inyección en las articulaciones.

Dependiendo del modo de administración, las composiciones farmacéuticas preferentemente comprenderán del 0,05 al 99 % en peso (porcentaje en peso), más preferentemente del 0,05 al 80 % en peso, aún más preferentemente del 0,10 al 70 % en peso e incluso más preferentemente del 0,10 al 50 % en peso, de un compuesto de la invención (calculado como una forma no de sal), todos los porcentajes en peso están basados en la composición total.

Dependiendo de, por ejemplo, la potencia y las características físicas del compuesto de la invención (es decir, el principio activo), las formulaciones farmacéuticas que se pueden mencionar incluyen aquellas en las que el principio activo está presente en una cantidad que es al menos el 1 % (o al menos el 10 %, al menos el 30 % o al menos el 50 %) en peso. Es decir, la proporción de principio activo a los otros componentes (es decir, la adición de adyuvante, diluyente y vehículo) de la composición farmacéutica es al menos 1:99 (o al menos 10:90, al menos 30:70 o al menos 50:50) en peso.

La cantidad del compuesto a administrar variará para el paciente que se está tratando y variará de aproximadamente 100 ng/kg de peso corporal a 100 mg/kg de peso corporal al día. Por ejemplo, los expertos en la materia pueden determinar con facilidad las dosis a partir de esta divulgación y el conocimiento en la materia. Por lo tanto, el experto en la materia puede determinar con facilidad la cantidad de compuesto y los aditivos, vehículos y/o portados opcionales de las composiciones y a administrar en los usos o métodos de la invención.

Más particularmente, el experto comprenderá que los compuestos de la invención se pueden administrar (por ejemplo, como las formulaciones según se han descrito anteriormente en el presente documento) a dosis variables, siendo las dosis adecuadas determinadas con facilidad por un experto en la materia. Las dosis orales, pulmonares y tópicas (y dosis subcutáneas, aunque estas dosis pueden ser relativamente inferiores) pueden variar de entre aproximadamente 0,01 µg/kg de peso corporal al día (µg/kg/día) a aproximadamente 14 mg/kg/día, preferentemente de aproximadamente 0,01 µg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día y más preferentemente de aproximadamente 0,1 µg/kg/día a aproximadamente 5,0 mg/kg/día. Por ejemplo, cuando se administra por vía oral, el tratamiento con dichos compuestos puede comprender la administración de una formulación que habitualmente contiene de entre aproximadamente 0,01 µg a aproximadamente 1000 mg, por ejemplo de entre aproximadamente 0,1 µg a aproximadamente 500 mg, o de entre 1 µg a aproximadamente 100 mg (por ejemplo, de aproximadamente 20 µg a aproximadamente 80 mg), del principio o principios activos. Cuando se administra por vía intravenosa, las dosis más preferidas variarán de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10 µg/kg/hora durante una infusión constante. Ventajosamente, el tratamiento puede comprender la administración de dichos compuestos y composiciones en una única dosis diaria o la dosis diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día (por ejemplo, dos veces al día con respecto a las dosis descritas en el presente documento, tales como una dosis de 1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg o 200 mg dos veces al día).

Para evitar cualquier duda, el experto (por ejemplo, el médico) será capaz de determinar la dosis real que será más adecuada para un paciente individual, que es probable que varíe según la vía de administración, el tipo de formulación, el tipo y la gravedad de la afección que se va a tratar, otra mediación que puede estar tomando el paciente, así como la especie, edad, peso, tamaño, sexo, dieta, función renal, función hepática, estado físico general, factores genéticos y respuesta del paciente particular a tratar. Aunque las dosis mencionadas anteriormente son a modo de ejemplo del caso promedio, puede haber, por supuesto, casos individuales donde se necesiten dosis mayores o menores y dichas dosis están dentro del alcance de la invención.

Por lo tanto, en un aspecto más de la invención, se proporciona un uso de una composición farmacéutica, como se han definido anteriormente, en terapia o para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad caracterizada por señalización deteriorada de las neurotrofinas y/u otros factores tróficos.

Combinaciones y kits de partes

El tratamiento y/o prevención de enfermedades del sistema nervioso y las patologías definidas en el presente documento puede comprender la administración de un compuesto de la invención como una única terapia o puede implicar, además del compuesto de la invención, tratamiento conjunto con terapia convencional de valor para tratar uno o más estados patológicos a los que se hace referencia en el presente documento. Dicha terapia convencional puede incluir uno o más agentes tales como inhibidores de la acetil colinesterasa, agentes antiinflamatorios, agentes potenciadores de la memoria y/o la cognición, agentes antipsicóticos atípicos, agonistas de dopamina y/o L-DOPA.

Dicho tratamiento y/o prevención conjunto se puede lograr mediante la dosificación simultánea, secuencial o separada de los compuestos individuales de la invención u otros agentes del tratamiento y/o prevención. Dichos productos de combinación emplean los compuestos o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de la

invención.

Por consiguiente, el experto comprenderá que el tratamiento con los compuestos de la invención puede comprender además (es decir se puede combinar con) otro u otros tratamientos o métodos preventivos para la misma afección. En particular, el tratamiento con los compuestos de la invención se puede combinar con medios para el tratamiento de enfermedades caracterizadas por la señalización deteriorada de las neurotrofinas y/u otros factores tróficos (tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, disfunción cognitiva y depresión como se describen en el presente documento, por ejemplo enfermedad de Alzheimer) tal como tratamiento con uno o más de otros agentes terapéuticos que es útil en el tratamiento de las diferentes enfermedades caracterizadas por señalización deteriorada de las neurotrofinas y/u otros factores tróficos descritos en el presente documento, y/o uno o más métodos físicos usados en el tratamiento (tal como tratamiento por cirugía), como saben los expertos en la materia.

Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención también se pueden combinar con uno o más de otros (es decir diferentes) agentes terapéuticos (es decir agentes que no son compuestos de la invención) que son útiles para tratar y/o prevenir enfermedades caracterizadas por señalización deteriorada de las neurotrofinas y/u otros factores tróficos. Dichos productos de combinación que se proporcionan para la administración de un compuesto de la invención junto con uno o más de otros agentes terapéuticos se pueden presentar bien como formulaciones separadas, en donde al menos una de estas formulaciones comprende un compuesto de la invención y al menos una comprende el otro agente terapéutico o puede presentarse (es decir, formularse) como una preparación combinada (es decir, presentarse en forma de una única formulación que incluye un compuesto de la invención y el uno o más de otros agentes terapéuticos).

Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto más de la invención, se proporciona un producto de combinación que comprende:

- (I) un compuesto de la invención como se ha definido en este presente documento anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
- (II) uno o más de otros agentes terapéuticos que son útiles en el tratamiento o prevención de una enfermedad caracterizada por señalización deteriorada de las neurotrofinas y/u otros factores tróficos,

en donde cada uno de los componentes (I) y (II) se formula mezclado, opcionalmente con un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con un aspecto más de la invención se proporcionar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención como se ha definido anteriormente en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más de otros agentes terapéuticos que son útiles en el tratamiento o prevención de una enfermedad caracterizada por señalización deteriorada de las neurotrofinas y/u otros factores tróficos, formulados juntos en una mezcla, opcionalmente con un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con un aspecto más de la invención, se proporciona un kit de partes que comprende:

- (a) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención como se ha definido anteriormente en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, formulada en una mezcla, opcionalmente con un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable; y
- (b) una composición farmacéutica que comprende uno o más de otros agentes farmacéuticos que son útiles en el tratamiento o prevención de una enfermedad caracterizada por señalización deteriorada de las neurotrofinas y/u otros factores tróficos, formulada en una mezcla, opcionalmente con un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable,

cuyos componentes (a) y (b) se proporcionan cada uno en una forma que es adecuada para su administración junto con el otro.

Con respecto al kit de partes como se describe en el presente documento, por "administración junto con" (y de forma similar "administrado junto con") se incluye que las formulaciones respectivas se administran de forma secuencial, por separado o simultáneamente, como parte de una intervención médica dirigida al tratamiento de la afección relevante.

Por lo tanto, en relación con la presente invención, la expresión "administración junto con" (y de forma similar "administrado junto con") incluye que dos de los principios activos se administran (opcionalmente de manera repetida) juntos o lo suficientemente cercanos en el tiempo, para hacer posible un efecto beneficioso para el paciente, que es mayor, durante el transcurso del tratamiento y/o prevención de la afección pertinente, que si cada agente se administrara (opcionalmente de manera repetida) solo, en ausencia del otro componente, durante el mismo transcurso del tratamiento y/o prevención. La determinación de si una combinación proporciona un efecto beneficioso mayor con respecto al, y durante el transcurso de, tratamiento o prevención de una afección particular

dependerá de la afección a tratar o prevenir, pero se puede conseguir de manera rutinaria por el experto.

Además, en el contexto de la presente invención, la expresión "junto con" incluye que una u otra de las dos formulaciones se puede administrar (opcionalmente de manera repetida) antes que, después y/o al mismo tiempo que, la administración del otro componente. Cuando se usa en este contexto, las expresiones "administrado de manera simultánea" y "administrado al mismo tiempo que" incluyen los casos en los que las dosis individuales del compuesto de la invención y el compuesto adicional para el tratamiento de una enfermedad caracterizada por señalización deteriorada de las neurotrofinas y/u otros factores tróficos o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran dentro de las 48 horas (por ejemplo, dentro de las 24 horas, 12 horas, 6 horas, 3 horas, 2 horas, 1 hora, 45 minutos, 30 minutos, 20 minutos o 10 minutos) de cada una de las otras.

Otros agentes terapéuticos útiles en el tratamiento o prevención de las enfermedades caracterizadas por señalización deteriorada de las neurotrofinas y/u otros factores tróficos serán bien conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, dichos otros agentes terapéuticos pueden incluir: inhibidores de la acetil colinesterasa, agentes antiinflamatorios, agentes de potenciación cognitiva, agentes de potenciación de la memoria y agentes antipsicóticos atípicos, agentes antidepresivos, agentes contra el Alzheimer, inhibidores de la betasecretasa, moduladores de la gamma-secretasa, agentes modificadores de la función tau, inhibidores de la producción de beta-amiloide, anticuerpos dirigidos al beta-amiloide, anticuerpos dirigidos a tau, anticuerpos dirigidos a alfa-sinucleína, agentes contra el Parkinson, antes antidiabéticos, agentes contra la esclerosis múltiple, agentes contra la obesidad, agentes usados para tratar la disfunción auditiva, agentes usados para tratar una enfermedad ocular, agentes usados para tratar la disfunción olfativa, agentes usados para tratar la disfunción gustativa, agentes anti Huntington, agentes contra el síndrome de Rett, agentes contra accidentes cerebrovasculares,. Los agentes terapéuticos particulares que se pueden mencionar incluyen inhibidores de la acetil colinesterasa, agentes contra el Alzheimer, agentes contra el Parkinson, agentes de potenciación cognitiva, anticuerpos dirigidos al beta-amiloide, anticuerpos dirigidos a tau, anticuerpos dirigidos a alfa-sinucleína, inhibidores de beta-secretasa y moduladores de gamma-secretasa, agentes contra el estreñimiento (tal como laxantes, agonistas de la serotonina y activadores de los canales de cloro).

Preparación de las composiciones

Las composiciones/formulaciones farmacéuticas, productos de combinación y kits como se describen en el presente documento se pueden preparar de acuerdo con la práctica farmacéutica habitual y/o aceptada.

Por lo tanto, en un aspecto más de la invención se proporciona un proceso para la preparación de una composición/formulación farmacéutica, como se ha definido anteriormente en el presente documento, cuyo proceso comprende unir un compuesto de la invención, como se ha definido anteriormente en el presente documento, con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otros aspectos de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de un producto de combinación o un kit de partes como se ha definido anteriormente en el presente documento, cuyo proceso comprende unir un compuesto de la invención, como se ha definido anteriormente en el presente documento, con el otro agente terapéutico que es útil en el tratamiento de la enfermedad o trastorno pertinente y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Como se usa en el presente documento, las referencias a unir significarán que los dos componentes se vuelven adecuados para su administración puestos en conjunto.

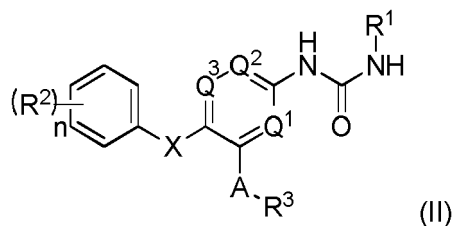
Por lo tanto, con respecto al proceso para la preparación de un kit de partes como se ha definido anteriormente en el presente documento, mezclando los dos componentes "en conjunto", se incluye que los dos componentes del kit de partes se pueden:

- (i) proporcionar como formulaciones separadas (es decir, independientemente entre sí), que se unen posteriormente para su uso en conjunto con la otra en terapia de combinación; o
- (ii) envasarse y presentarse juntos como componentes separados de un "paquete de combinación" para su uso en conjunto con el otro en terapia de combinación.

Preparación de los compuestos de la invención

Los compuestos de la invención como se describen en el presente documento se pueden preparar en forma de base libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con las técnicas que conocen bien los expertos en la materia, tal como las descritas en los ejemplos proporcionados a continuación en el presente documento.

De acuerdo con un aspecto más de la invención se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la invención, que comprende la etapa de hacer reaccionar de un compuesto de fórmula II,



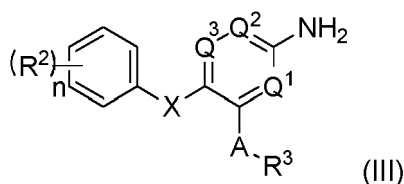
en donde R^1 , R^2 , R^3 , Q^1 , Q^2 , Q^3 , A, X y n son como se han definido anteriormente en el presente documento, con isocianato de etoxycarbonilo.

Esta reacción se puede realizar por ejemplo:

a. en un recipiente para microondas cerrado herméticamente en un disolvente adecuado (tal como tolueno o bromobenceno), a una temperatura de reacción adecuada (por ejemplo, entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo); o

b. tratando primero el compuesto de fórmula II con una base adecuada, tal como hidruro sódico, a una temperatura de reacción adecuada (por ejemplo, entre 0 °C y temperatura ambiente) durante entre aproximadamente 1 y aproximadamente 60 minutos en un disolvente adecuado, tal como DMF, seguido de la adición del isocianato de etoxycarbonilo a aproximadamente el mismo, con agitación, durante un tiempo adecuado, tal como entre aproximadamente 1 y aproximadamente 60 minutos.

Los compuestos de fórmula II se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto de fórmula III,



en donde R^2 , R^3 , Q^1 , Q^2 , Q^3 , A, X y n son como se han definido anteriormente en el presente documento, con cualquiera de:

a. un compuesto de fórmula IV,



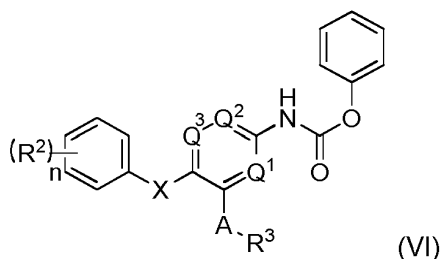
en donde R^1 es como se ha definido anteriormente en el presente documento; o

b. un compuesto de fórmula V,



en donde R^1 es como se ha definido anteriormente en el presente documento, por ejemplo (en ambos casos) en presencia de una base adecuada, tal como TEA, en un disolvente adecuado, tal como DCM, THF o, piridina, a una temperatura de reacción adecuada (por ejemplo entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo).

Como alternativa, los compuestos de fórmula II se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VI,



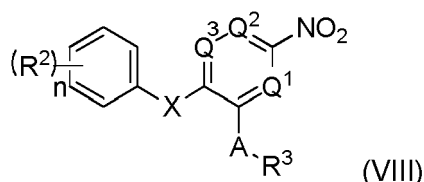
en donde R^2 , R^3 , Q^1 , Q^2 , Q^3 , X, A y n son como se han definido anteriormente en el presente documento, con una amina de fórmula VII,



en donde R^1 es como se ha definido anteriormente en el presente documento, por ejemplo en presencia de una base adecuada, tal como TEA, en un disolvente adecuado, tal como THF y a una temperatura de reacción adecuada (por ejemplo, entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo).

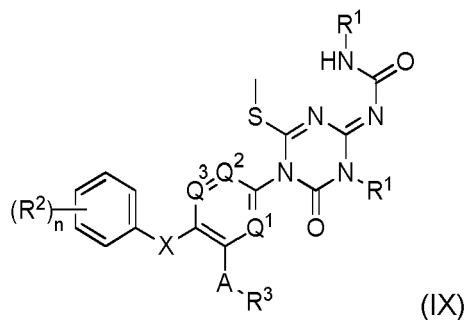
- 5 Como alternativa, los compuestos de fórmula II se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula III como se ha definido anteriormente en el presente documento con trifosgeno o fosgeno en presencia de una base adecuada, tal como NaHCO_3 o TEA, en un disolvente adecuado, tal como DCM y a una temperatura de reacción adecuada (por ejemplo, entre 0°C y temperatura ambiente). Después de un periodo de tiempo adecuado, tal como entre aproximadamente 1 y aproximadamente 6 horas, se puede añadir un compuesto de fórmula VII, junto con una cantidad adicional de una base adecuada (por ejemplo, la mencionada anteriormente), cuya mezcla de reacción de
10 deja después reaccionar a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo adecuado, tal como entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 horas. Como alternativa, la secuencia de esta reacción se puede alterar haciendo reaccionar primero un compuesto de fórmula IV con trifosgeno o fosgeno, seguido de la adición del compuesto de fórmula VII, en sustancialmente las mismas condiciones de
15 reacción que se han descrito anteriormente.

Los compuestos de fórmula III se pueden obtener reduciendo un compuesto de fórmula VIII,



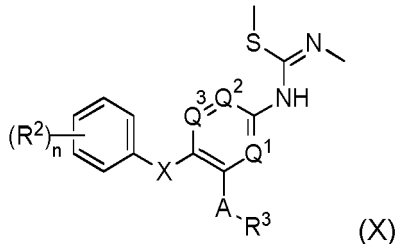
- 20 en donde R^2 , R^3 , Q^1 , Q^2 , Q^3 , X, A y n son como se han definido anteriormente en el presente documento, en presencia de un agente reductor adecuado tal como $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, por ejemplo en presencia de HCl, o usando Pd/C en presencia de $\text{H}_2(\text{g})$. Esta reacción se puede realizar en un disolvente adecuado, tal como etanol y a una temperatura adecuada (por ejemplo entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo).

- 25 En una realización más de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la invención a partir de un compuesto de fórmula IX,



- 30 en donde R^1 , R^2 , R^3 , Q^1 , Q^2 , Q^3 , X, A y n son como se han definido anteriormente en el presente documento, en particular, en donde R^1 representa un grupo fenilo o heteroarilo como se ha definido en el presente documento (más en particular en donde R^1 representa fenilo o tolilo), en presencia de un ácido adecuado (tal como HCl (por ejemplo, HCl 2 M)) y opcionalmente un codisolvente orgánico (por ejemplo, 1,4-dioxano) y a una temperatura adecuada (por
35 ejemplo a entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo).

Los compuestos de fórmula IX se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto de fórmula X



- 40 en donde en donde R^2 , R^3 , Q^1 , Q^2 , Q^3 , X, A y n son como se han definido anteriormente en el presente documento, en particular en donde R^1 representa un grupo fenilo o heteroarilo como se ha definido en el presente documento (más en particular en donde R^1 representa fenilo o tolilo), con un exceso (por ejemplo, 2 equivalentes) de un

compuesto de fórmula XI,



en donde R^1 es como se ha definido anteriormente en el presente documento, en particular en donde R^1 representa un grupo arilo o heteroarilo como se ha definido en el presente documento (más en particular en donde R^1 representa fenilo), en presencia de una base adecuada (por ejemplo, trietilamina), un disolvente adecuado (por ejemplo, acetonitrilo) y un reactivo adecuado (por ejemplo, 1,1'-carbonildiimidazol (CDI)) a una temperatura adecuada (por ejemplo, temperatura ambiente).

Los compuestos de fórmulas IV, V, VI, VII, VIII y XI están disponibles en el mercado, se conocen en la bibliografía o se pueden obtener bien por analogía con los procesos descritos en el presente documento o mediante procedimientos de síntesis convencionales, de acuerdo con técnicas convencionales, a partir de materiales de partida disponibles, usando reactivos y condiciones de reacción apropiados. A este respecto, el experto puede consultar, entre otros, "Comprehensive Organic Synthesis" de B. M. Trost e I. Fleming, Pergamon Press, 1991. Otras referencia que se pueden emplear incluyen "Heterocyclic Chemistry" de J. A. Joule, K. Mills y G. F. Smith, 3ª edición, publicado por Chapman & Hall, "Comprehensive Heterocyclic Chemistry II" de A. R. Katritzky, C. W. Rees y E. F. V. Scriven, Pergamon Press, 1996 y "Science of Synthesis", volúmenes 9-17 (Hetarenes and Related Ring Systems), Georg Thieme Verlag, 2006.

El experto en la materia entenderá que los sustituyentes tal como se definen en el presente documento y sustituyentes en el mismo, se pueden modificar una o más veces, después de o durante los procesos descritos anteriormente para la preparación de los compuestos de la invención mediante métodos que conocen bien los expertos en la materia. Los ejemplos de dichos métodos incluyen sustituciones, reducciones, oxidaciones, deshidrogenaciones, alquilaciones, desalquilaciones, acilaciones, hidrólisis, esterificaciones, eterificaciones, halogenaciones y nitraciones. Los grupos precursores se pueden cambiar a un grupo diferente o a los grupos definidos en la fórmula I, en cualquier momento durante la secuencia de reacción. El experto puede consultar en "Comprehensive Organic Functional Group Transformations" de A. R. Katritzky, O. Meth-Cohn y C. W. Rees, Pergamon Press, 1995 y/o "Comprehensive Organic Transformations" de R. C. Larock, Wiley-VCH, 1999.

Los compuestos de la invención se pueden aislar de sus mezclas de reacción y, si fuera necesario, purificar usando técnicas convencionales como saben los expertos en la materia. Por lo tanto, los procesos para la preparación de compuestos de la invención como se describen en el presente documento pueden incluir, como etapa final, aislamiento y opcionalmente purificación del compuesto de la invención.

Los expertos en la materia apreciarán que, en los procesos descritos anterior y posteriormente en el presente documento, los grupos funcionales de los compuestos intermedios pueden necesitar protegerse mediante grupos protectores. La protección y desprotección de los grupos funcionales se puede realizar antes o después de una reacción en los esquemas mencionados anteriormente.

Los grupos protectores se pueden aplicar y eliminar de acuerdo con técnicas que conocen bien los expertos en la materia y como se describen en el presente documento a continuación. Por ejemplo, los compuestos/productos intermedios protegidos descritos en el presente documento se pueden convertir químicamente en compuestos no protegidos usando técnicas de desprotección habituales. El tipo de química implicada dictará la necesidad y el tipo, de grupos protectores, así como la secuencia para llevar a cabo la síntesis. El uso de grupos protectores se describe completamente en "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, T. W. Greene y P. G. M. Wutz, Wiley-Interscience (1999).

Cuando se usa en el presente documento en relación con un valor específico (tal como una cantidad), el término "aproximadamente" (o expresiones similares, tales como "de manera aproximada") se entenderá que indica que dichos valores pueden variar hasta un 10 % (en particular, hasta un 5 %, tal como hasta un 1 %) del valor definido. Se contempla que, en cada caso, dichos términos se pueden sustituir por la notación " ± 10 %" o similares (o indicando una variación de una cantidad específica calculada basándose en el valor pertinente). También se contempla que, en cada caso, dichos términos se pueden eliminar.

Los compuestos de la invención pueden tener la ventaja de que pueden ser más eficaces que, ser menos tóxicos que, ser de actuación más larga que, ser más potentes que, producir menos efectos secundarios que, ser más fáciles de absorber que y/o tener mejor perfil farmacocinético (por ejemplo, mayor biodisponibilidad oral y/o menor eliminación) que y/o tener otras propiedades farmacológicas, físicas o químicas útiles sobre los compuestos conocidos en la técnica anterior, ya sea para su uso en las indicaciones anteriormente mencionadas o de otro modo. En particular, los compuestos de la invención pueden tener la ventaja de ser más eficaces y/o mostrar propiedades ventajosas *in vivo*.

Ejemplos

La presente invención se describirá con más detalle por referencia a los ejemplos siguientes, que no pretenden

limitar el alcance de la invención.

Procedimientos experimentales

5 Los materiales de partida y productos intermedios usados en la síntesis de los compuestos descritos en el presente documento están disponibles en el mercado o se pueden preparar por los métodos descritos en el presente documento o por métodos conocidos en la materia.

10 Los experimentos generalmente se llevaron a cabo en atmósfera inerte (nitrógeno o argón), en particular en los casos en los que se usaron reactivos o productos intermedios sensibles al oxígeno o a la humedad.

Los datos de espectrometría de masas se indican para cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS) usando ionización por electropulverización. Los desplazamientos químicos para los datos de RMN se expresan en partes por millón (ppm, δ) con referencia a los picos residuales del disolvente deuterado usado.

15 Para las síntesis que se refieren a los procedimientos generales, las condiciones de reacción (tales como duración de la reacción o temperatura) pueden variar. En general, las reacciones se siguieron por cromatografía de capa fina o LC-MS y se sometieron a procesamiento cuando fue apropiado. Las purificaciones pueden variar entre experimentos: en general, los disolventes y las proporciones de disolventes para los eluyentes/gradientes se seleccionan para proporcionar un F_r y/o tiempo de retención apropiados.

Métodos generales

25 Todos los disolventes eran de calidad analítica y para las reacciones se usaron de manera rutinaria disolventes anhidros disponibles en el mercado. Los materiales de partida usados estaban disponibles en proveedores comerciales o se prepararon de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía. Temperatura ambiente se refiere a 20-25 °C. Las composiciones de mezclas de disolventes se dan en forma de porcentajes de volumen o proporciones de volumen.

30 Se llevó a cabo calentamiento con microondas en un reactor de microondas convencional que producía radiación continua a 2450 MHz. Se entiende que se pueden usar microondas para el calentamiento de las mezclas de reacción. Habitualmente, se usó un Anton paar microwave synthesizer 300 como sintetizador de microondas.

35 La cromatografía de capa fina (TLC) se realizó sobre placas de TLC de Merck (Gel de Sílice 60 F₂₅₄) y las manchas se visualizaron con UV. Normalmente se usó TLC para controlar la progresión de la reacción y los disolventes usados fueron, por ejemplo: acetato de etilo o acetonitrilo o DCM con 1-10 % de MeOH, acetato de etilo con 0-95 % de hexano. Se realizó cromatografía en columna ultrarrápida en fase directa ("cromatografía ultrarrápida"/ "cromatografía en columna") de manera manual sobre gel de sílice 60 de Merck (0,040-0,063 mm) u óxido de aluminio básico o óxido de aluminio neutro o, de manera automática usando un sistema ISCO Combiflash® Companion™ usando columnas ultrarrápidas de fase normal RediSep™ ("Combiflash") usando el sistema disolvente indicado.

45 Los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro de RMN de 400 MHz (Bruker 400 MHz Avance-III) equipado con una sonda de configuración adecuada. Los espectros se registraron a temperatura ambiente a menos que se indique otra cosa. Los campos químicos se dan en ppm hacia abajo y hacia arriba a partir de TMS (0,00 ppm). Las señales de referencia siguientes se usaron en las RMN ¹H: TMS δ 0,00 o la señal de disolvente residual de DMSO-d₆ δ 2,49, CDCl₃ δ 7,25 (a menos que se indique otra cosa). Las multiplicidades de resonancia se indican con s, d, t, c, m, dd, tt, dt a y app para singlete, doblete, triplete, cuadruplete, doblete de dobletes, triplete de tripletes, doblete de tripletes, multiplete, ancho y aparente, respectivamente. En algunos casos solamente se indican las

50 señales de diagnóstico.

La cromatografía líquida de presión elevada (HPLC) se realizó en una columna de fase inversa (RP). Se aplicó un gradiente usando por ejemplo, fase móvil A (acetato de amonio 5 mM + ácido fórmico al 0,1 % en agua) y B (ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo) o A (NH₃ al 0,1 % en agua) y B (NH₃ al 0,1 % en acetonitrilo) o A (acetato de amonio 10 mM en agua) y B (acetonitrilo).

55 Las columnas de fase inversa usadas fueron por ejemplo: BEH C18 (50*2,1 mm), 1,7 μ m; X-Bridge C18 (50*4,6 mm), 3,5 μ m; X-Bridge/YMCC18 (150*4,6 mm), 5 μ m; BEH C18 (50*2,1 mm), 1,7 μ m; X-Bridge C8 (250*19 mm), 5 μ m. El caudal usado fue por ejemplo 0,55 ml/min o 1,00 ml/min

60 El análisis por espectrometría de masas (MS) se realizó en modo de ion positivo y/o negativo usando ionización por electropulverización (ESI+/-).

65 La cromatografía por HPLC preparativa se llevó a cabo en un módulo de separación Waters e2695 con un detector PDA Detector o un Shimadzu LC-20AP con un detector de UV. Columna; X-BRIDGE C18, 150*4,6 mm, 5 μ m o X-Bridge C18 (250*19 mm) 5 μ m o GEMINI C18 (250*21,2 mm) 5 μ m o Sunfire C18(150*19 mm), 5 micrómetros o X-

Bridge C18(150*19 mm), 5 micrómetros o Ymc Actus Triart C18(150*20 mm), 5 micrómetros o Kromasil Eternity C18 (250*21,2 mm), 5 micrómetros. El caudal usado fue, por ejemplo, 10-15 ml/min. Los espectros de UV habitualmente se registraron a 202 nm y entre 214 y 260 nm Lambda máx.

- 5 Se aplicó un gradiente usando, por ejemplo, la fase móvil A (NH₃ al 0,1 % en agua) y B (NH₃ al 0,1 % en acetonitrilo); A (TFA al 0,1 % en agua) y B (acetonitrilo); A (bicarbonato de amonio 5 mM + amoniaco al 0,05 % en agua) y B (acetonitrilo); A (bicarbonato de amonio 5 mM) y B (acetonitrilo) para separación LC a un caudal de 1 ml/min.
- 10 Se realizó cromatografía líquida de presión elevada (HPLC) en una columna de fase directa. Se aplicó un gradiente lineal de caudal isocrático usando, por ejemplo, fase A (hexano) y B (XX)

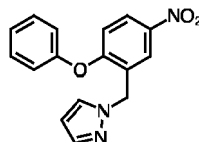
Los compuestos se han nombrado usando CDD vault de Collaborative Drug Discovery Inc. Burlingame CA, EE. UU.

- 15 o ChemDoodle 8.1.0/9.02 de iChe mlabs LLC, EE. UU. o ACD/ChemSketch 2012 (14.01) de Advanced Chemistry Development (ACD/labs) Ontario, Canadá. En el caso de inconsistencias entre un nombre de un compuesto y la fórmula estructural del mismo compuesto, es la fórmula estructural la que es decisiva para la estructura molecular del compuesto.

- 20 En el caso de que hubiera una discrepancia entre la nomenclatura y cualquier compuesto representado gráficamente, entonces es el último el que predomina (a menos que se contradiga por cualquier detalle experimental que se pueda dar o a menos que esté claro a partir del contexto).

Producto intermedio 1

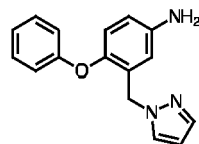
- 25 1-(5-nitro-2-fenoxibencil)-1H-pirazol



- 30 En un RBF previamente equipado con un agitador magnético y balón de nitrógeno se recogió pirazol (0,24 g, 3,5 mmol) y acetonitrilo. La solución resultante se enfrió a 0 °C y se añadió K₂CO₃ (0,49 g, 3,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Se añadió 2-(bromometil)-4-nitro-1-fenoxibenceno (disponible en el mercado, 0,50 g, 1,6 mmol) gota a gota a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se evaporó y mezcla de reacción se inactivó con agua con hielo (30 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (60-120 mesh) y acetato de etilo al 7 % en hexanos como eluyente para obtener 0,40 g (83 %) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,16 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,56-7,49 (m, 3H), 7,32 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,34 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 5,58 (s, 2H); MS (ES+) m/z 296 [M+H]⁺.

Producto intermedio 2

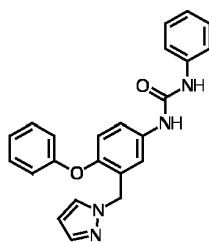
4-fenoxi-3-(1H-pirazol-1-ilmetil)anilina



- 45 En un RBF previamente equipado con un agitador magnético y balón de nitrógeno se recogió 1-(5-nitro-2-fenoxibencil)-1H-pirazol (producto intermedio 1, 0,250 g, 12 mmol) y metanol (10 ml). Se añadió Pd al 10 %/C (50 % húmedo) (0,05 g) a la solución en agitación en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 3 h en atmósfera de H₂ (g). La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con metanol y el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener 0,210 g (93 % de rendimiento) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,02 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 6,25-6,22 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 5,05 (s, 2H); MS (ES+) m/z 266 [M+H]⁺.

Producto intermedio 3

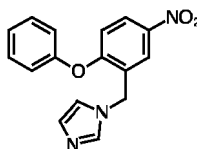
1-[4-fenoxi-3-(1H-pirazol-1-ilmetil)fenil]-3-fenilurea



En un RBF previamente equipado con un agitador magnético se recogió 4-fenoxi-3-(1H-pirazol-1-ilmetil)anilina (producto intermedio 2, 0,21 g, 0,7 mmol) y TEA (0,22 ml) en DCM (2 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. A la mezcla, se le añadió isocianato de fenilo (0,11 g, 0,9 mmol) y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara 25 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua con hielo (10 ml). El producto se extrajo con DCM (3 × 20 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 mesh) usando acetato de etilo al 12 % en hexanos como eluyente para obtener 0,16 g (52 % de rendimiento) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,70 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,72 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,52-7,32 (m, 6H), 7,27 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,12-7,05 (m, 2H), 6,98-6,88 (m, 4H), 6,26 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H); MS (ES+) m/z 385 [M+H]⁺.

Producto intermedio 4

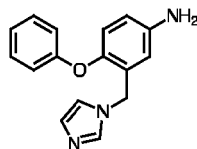
1-(5-nitro-2-fenoxibencil)-1H-imidazol



En un RBF previamente equipado con un agitador magnético y balón de nitrógeno se recogió imidazol (0,09 g, 1,4 mmol) y acetonitrilo (12 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió K₂CO₃ (0,19 g, 1,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Se añadió 2-(bromometil)-4-nitro-1-fenoxibenceno (disponible en el mercado, 0,20 g, 0,6 mmol) gota a gota a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y la mezcla de reacción en bruto se inactivó con agua con hielo (20 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (100-200 mesh) y acetato de etilo al 80 % en hexanos como eluyente para obtener 0,19 g (99 %) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,18 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,52 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,15 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,86 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H); MS (ES+) m/z 296 [M+H]⁺.

Producto intermedio 5

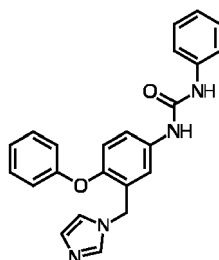
3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-4-fenoxianilina



En un RBF previamente equipado con un agitador magnético se recogió 1-(5-nitro-2-fenoxibencil)-1H-imidazol (producto intermedio 4, 0,17 g, 0,5 mmol) y SnCl₂·2H₂O (0,51 g, 2,3 mmol) en etanol (1,7 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió HCl 35 % ac. (0,17 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se basificó con amoníaco para mantener un pH de 7-8. Los precipitados se eliminaron por filtración a través de un lecho de Celite® y el lecho se lavó con acetato de etilo (2 × 20 ml). El filtrado combinado se lavó con agua (3 × 15 ml) y salmuera (15 ml), se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener 0,15 g (98 % de rendimiento) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,59 (s, 1H), 7,32 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,04-7,01 (m, 2H), 6,87-6,84 (m, 3H), 6,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,98 (s, 2H); MS (ES+) m/z 266 [M+H]⁺.

Producto intermedio 6

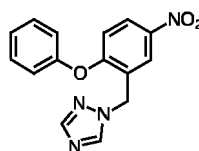
1-[3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-4-fenoxifenil]-3-fenilurea



En un RBF previamente equipado con un agitador magnético se recogió 3-(1H-imidazol-1-ylmetil)-4-fenoxianilina (producto intermedio 5, 0,15 g, 0,5 mmol) y TEA (0,15 ml, 1,1 mmol) en DCM (1,5 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió isocianato de fenilo (0,08 g, 0,6 mmol) y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara los 25 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con una mezcla de agua con hielo (10 ml). El producto se extrajo con DCM (3 × 20 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml, se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 mesh) usando acetato de etilo al 90 % en hexanos como eluyente para obtener 0,2 g (92 % de rendimiento) del compuesto del título. MS (ES+) m/z 385 [M+H]⁺.

Producto intermedio 7

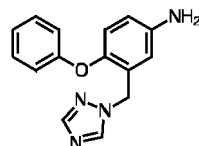
1-(5--2-fenoxibencil)-1H-1,2,4-triazol



En un RBF previamente equipado con un agitador magnético y balón de nitrógeno se recogió 1,2,4-triazol (0,53 g, 7,7 mmol) en DMF (12 ml). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió NaH (95 %, 0,18 g, 7,7 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió 2-(bromometil)-4-nitro-1-fenoxibenceno (disponible en el mercado, 1,2 g, 3,8 mmol) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se evaporó a presión reducida y la mezcla de reacción se inactivó con agua con hielo (30 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna Combi-flash y acetato de etilo al 50 % en hexanos como eluyente para obtener 0,570 g (49 % de rendimiento) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,70 (s, 1H), 8,22-7,19 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,51 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,33 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,68 (s, 2H); MS (ES+) m/z 297 [M+H]⁺.

Producto intermedio 8

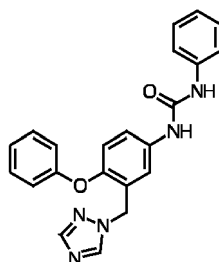
4-fenoxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmetil)anilina



En un RBF previamente equipado con un agitador magnético y balón de nitrógeno se recogió 1-(5-nitro-2-fenoxibencil)-1H-1,2,4-triazol (producto intermedio 7, 0,54 g, 1,8 mmol) y SnCl₂·2H₂O (1,64 g, 7,2 mmol) en etanol (5,4 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió HCl ac. al 35 % (0,54 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se basificó con amoníaco ac. para mantener un pH de 7-8. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite® y el lecho se lavó con acetato de etilo (2 × 25 ml). El filtrado combinado se lavó con agua (3 × 25 ml) seguido de lavado con salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener 0,430 g (88 % de rendimiento) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,43 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,31 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,02 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 5,12 (s, 2H); MS (ES+) m/z 267 [M+H]⁺.

Producto intermedio 9

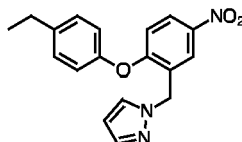
1-[4-fenoxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmetil)fenil]-3-fenilurea



En un RBF previamente equipado con un agitador magnético se recogió 4-fenoxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)anilina (producto intermedio 8, 0,28 g, 1,0 mmol) y TEA (0,29 ml, 2,1 mmol) en DCM (2,8 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió isocianato de fenilo (0,12 g, 1,0 mmol) y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara los 25 °C y se agitó durante 16 h. Los precipitados sólidos obtenidos se eliminaron por filtración y se lavaron con n-pentano (30 ml) para producir 0,300 g, (74 % de rendimiento) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,74 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,48-7,43 (m, 3H), 7,37 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,28 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 7,11 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,92-6,89 (m, 3H), 5,40 (s, 2H); MS (ES⁺) m/z 386 [M+H]⁺

Producto intermedio 10

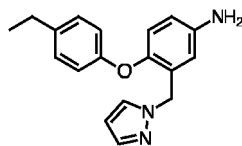
1-[2-(4-etilfenoxi)-5-nitrobencil]-1H-pirazol



En un RBF previamente equipado con un agitador magnético y balón de nitrógeno se recogió pirazol (0,36 g, 5,3 mmol) en DMF (6 ml). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió NaH (60 %, 0,19 g, 5,3 mmol) en porciones y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Se añadió 2-(bromometil)-1-(4-etilfenoxi)-4-nitrobenceno (disponible en el mercado, 0,90 g, 2,6 mmol) en DMF (3 ml) gota a gota a la mezcla de reacción a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con agua con hielo (20 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna Combi-flash y acetato de etilo al 8 % en hexanos como eluyente para obtener 0,710 g (82 % de rendimiento) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,16 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,35 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 5,58 (s, 2H), 2,66 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,22 (t, J = 7,6 Hz, 3H); MS (ES⁺) m/z 324 [M+H]⁺

Producto intermedio 11

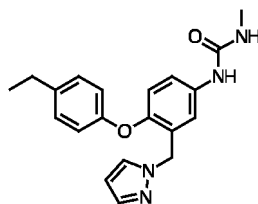
4-(4-etilfenoxi)-3-(1H-pirazol-1-ilmetil)anilina



En un RBF previamente equipado con un agitador magnético se recogió 1-[2-(4-etilfenoxi)-5-nitrobencil]-1H-pirazol (producto intermedio 10, 0,70 g, 2,1 mmol) y SnCl₂·2H₂O (1,95 g, 8,6 mmol) en etanol (7,0 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió HCl ac. al 35 % (0,70 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se basificó con amoníaco para mantener un pH de 7-8. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con acetato de etilo (2 × 20 ml). El filtrado se lavó con agua (3 × 20 ml), seguido de salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener 0,55 g (86 % de rendimiento) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 6,25 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 5,13 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 2,59 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,16 (t, J = 7,6 Hz, 3H). MS (ES⁺) m/z 294 [M+H]⁺

Producto intermedio 12

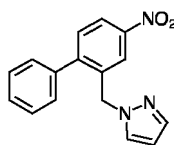
1-[4-(4-etilfenoxi)-3-(1H-pirazol-1-ilmetil)fenil]-3-metilurea



En un RBF de 25 ml previamente equipado con un agitador magnético y balón de nitrógeno se recogió 4-(4-
 5 etilfenoxi)-3-(1*H*-pirazol-1-ilmetil)anilina (producto intermedio 11, 0,50 g, 1,7 mmol) y TEA (0,71 ml, 5,1 mmol) en
 DCM (5,0 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió cloruro de metilaminoformilo (0,25 g, 2,7 mmol) y se dejó que la
 mezcla de reacción alcanzara los 25 °C y se agitó durante 16 h. El disolvente se evaporó y la mezcla de reacción se
 inactivó con agua con hielo (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó
 con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en
 10 bruto se purificó por cromatografía en columna Combi-flash y acetato de etilo al 35 % en hexanos como eluyente
 para obtener 0,300 g (50 % de rendimiento) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,51 (s, 1H),
 7,70 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H) 7,43 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,02 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H),
 6,85-6,80 (m, 3H), 6,27 (s, 1H), 5,92 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,59 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,18 (t, *J*
 = 7,6 Hz, 3H); MS (ES+) *m/z* 351 [M+H]⁺

15 Producto intermedio 13

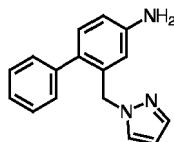
1-[(4-nitrobifenil-2-il)metil]-1*H*-pirazol



En un RBF de 50 ml previamente equipado con un agitador magnético y balón de nitrógeno, se añadió pirazol (0,60
 g, 8,8 mmol) en DMF (10 ml). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió NaH (60 %, 0,32 g, 8,8 mmol) en porciones y
 la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Se añadió 2-(bromometil)-4-nitrobifenilo (liham, T.; Fu, J. M.;
 25 Bourguignon, M.; Snieckus, V. Synthesis (1989), 3, 184-8) (1,30 g, 4,4 mmol) en DMF (3 ml) gota a gota a la mezcla
 de reacción a 0 °C y se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con agua con hielo (30 ml) y el
 producto se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se
 secó sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por
 cromatografía en columna Combi-flash usando acetato de etilo al 50 % en hexanos como eluyente para obtener 1,1
 g (88 % de rendimiento) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,22 (dd, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H),
 30 7,75 (dd, *J* = 10,7, 2,4 Hz, 2H), 7,59-7,48 (m, 7H), 6,31 (s, 1H), 5,44 (s, 2H).

Producto intermedio 14

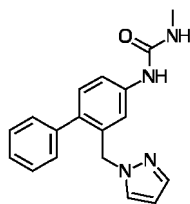
2-(1*H*-pirazol-1-ilmetil)bifenil-4-amina



1-[(4-nitrobifenil-2-il)metil]-1*H*-pirazol (producto intermedio 8, 1,10 g, 3,9 mmol) y SnCl₂·2H₂O (3,55 g, 15,7 mmol) en
 etanol (11,0 ml) se añadieron a un RBF, previamente equipado con un agitador magnético y balón de nitrógeno y la
 40 mezcla se enfrió a 0 °C. A la suspensión resultante, se le añadió HCl ac. al 35 % (1,10 ml) y la mezcla de reacción
 se agitó a 70 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se basificó con amoníaco
 ac. para mantener un pH de 7-8. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con acetato de etilo (2 ×
 25 ml). El filtrado se lavó con agua (3 × 25 ml) y salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se
 evaporó a presión reducida para obtener 1,2 g del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,55 (d, *J* =
 45 2,2 Hz, 1H), 7,45-7,30 (m, 6H), 6,96 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,57 (dd, *J* = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 6,25 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 5,19
 (s, 2H), 5,17 (s, 2H); MS (ES+) *m/z* 250 [M+H]⁺

Producto intermedio 15

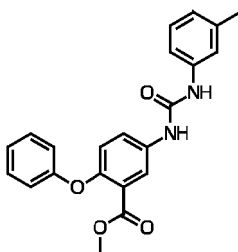
1-metil-3-[2-(1*H*-pirazol-1-ilmetil)bifenil-4-il]urea



En un RBF previamente equipado con un agitador magnético y balón de nitrógeno se recogió (producto intermedio 9, 0,50 g, 2 mmol) y TEA (0,84 ml, 6 mmol) en DCM (5 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió cloruro de metilaminoformilo (0,28 g, 3 mmol) y se dejó que la mezcla de reacción resultante alcanzara los 25 °C y se agitó durante 16 h. El disolvente se evaporó y la mezcla de reacción se inactivó con agua con hielo (20 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna Combi-flash usando acetato de etilo al 40 % en hexanos como eluyente para obtener 0,250 g (40 % de rendimiento) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,58 (s, 1H), 7,58-7,53 (m, 2H), 7,47-7,36 (m, 6H), 7,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,25 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,96 (c, *J* = 4,8 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 2,63 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H); MS (ES+) *m/z* 307 [M+H]⁺

Producto intermedio 16

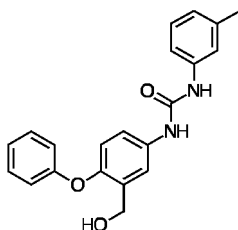
5-[[3-metilfenil]carbamoi]amino}-2-fenoxibenzoato de metilo



A un RBF previamente equipado con un agitador magnético y balón de nitrógeno se le añadió, 3-metilnilina (1,35 g, 12,6 mmol), NaHCO₃ (3,17 g, 37,8 mmol) y DCM (17 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió trifosgeno (1,23 g, 4,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0 °C. Se añadieron 5-amino-2-fenoxibenzoato de metilo (disponible en el mercado, 3,08 g, 12,6 mmol) y NaHCO₃ (3,17 g, 37,8 mmol) a la mezcla de reacción. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara los 25 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y el producto se extrajo con DCM (3 × 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (60-120 mesh) y acetato de etilo al 30 % en hexanos como eluyente para obtener 4,5 g (94 % de rendimiento) del compuesto del título. MS (ES+) *m/z* 377 [M+H]⁺

Producto intermedio 17

3-[3-(hidroximetil)-4-fenoxifenil]-1-(3-metilfenil)urea

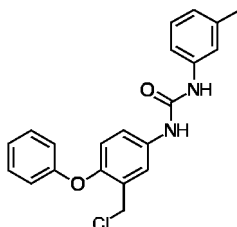


A un RBF previamente equipado con un agitador magnético y balón de nitrógeno se le añadió 5-[[3-metilfenil]carbamoi]amino}-2-fenoxibenzoato de metilo (producto intermedio 16, 4,50 g, 11,9 mmol) en THF (45 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió LiBH₄ (1,56 g, 71,7 mmol) en porciones a 0 °C. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 ml), se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se trituyó con DCM (2 × 15 ml) y el producto sólido se recogió por filtración para producir 3,9 g (93 %) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,76 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,35-7,40 (m, 4H), 7,33-7,15 (m, 2H), 7,05-7,06 (m, 1H), 6,81-6,79 (m, 4H), 5,21 (d, *J* = 4,80 Hz, 1H), 4,45

(d, J = 4,80 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H). MS (ES+) m/z 349 [M+H]⁺

Producto intermedio 18

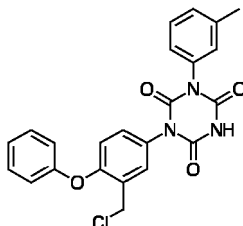
5 3-[3-(clorometil)-4-fenoxifenil]-1-(3-metilfenil)urea



10 A un RBF previamente equipado con un agitador magnético y balón de nitrógeno se le añadió 3-[3-(hidroximetil)-4-fenoxifenil]-1-(3-metilfenil)urea (producto intermedio 17, 3,80 g, 10,9 mmol) en diclorometano (38 ml). Se añadió una cantidad catalítica de DMF (0,5 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C y se agitó durante 10 min a 0 °C. Se añadió cloruro de tionilo (2,59 g, 21,8 mmol) gota a gota y se dejó que la mezcla de reacción resultante alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (30 ml) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 × 30 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (100-200 mesh) y hexanos puros como eluyente para obtener 3,0 g (74 % de rendimiento) del compuesto del título. MS (ES+) m/z 367 [M+H]⁺

Producto intermedio 19

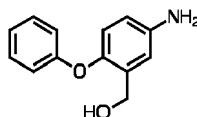
20 1-[3-(clorometil)-4-fenoxifenil]-3-(3-metilfenil)-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona



25 A un recipiente para microondas previamente equipado con un agitador magnético y balón de nitrógeno se le añadió 3-[3-(clorometil)-4-fenoxifenil]-1-(3-metilfenil)urea (producto intermedio 18, 1,00 g, 2,3 mmol) en bromobenceno (10 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió isocianato de etoxi carbonilo (0,53 g, 4,5 mmol) y se dejó que la mezcla de reacción resultante alcanzara los 25 °C y se calentó a 150 °C durante 3 h en un Anton par microwave synthesizer-300. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 × 30 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía Combi-flash y acetato de etilo al 20 % en hexanos como eluyente para obtener 0,53 g del compuesto del título en bruto que se usó en la etapa siguiente sin más purificación. MS (ES-) m/z 434 [M-H]⁻

Producto intermedio 20

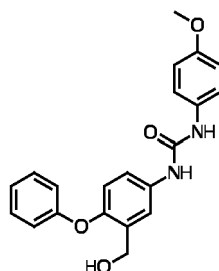
(5-amino-2-fenoxifenil)metanol



40 A un RBF previamente equipado con un agitador magnético y balón de nitrógeno se le añadió (5-nitro-2-fenoxifenil)metanol (disponible en el mercado, 5,0 g, 20,4 mmol) en metanol (50 ml). Se añadió paladio sobre carbono (10 % (50 % húmedo), 1,0 g) en atmósfera de N₂ y la mezcla se agitó en atmósfera de H₂ (gas) durante 4,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado combinado se evaporó a presión reducida para producir 4,1 g (93 % de rendimiento) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,27 (t, J = 8,00 Hz, 2H), 6,96 (t, J = 7,20 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 7,60 Hz, 3H), 6,65 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 6,45 (dd, J = 2,40, 8,40 Hz, 1H), 5,01-4,98 (m, 3H), 4,29 (d, J = 5,60 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 216 [M+H]⁺

Producto intermedio 21

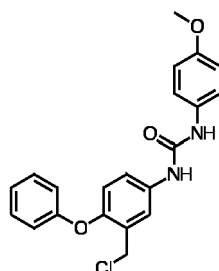
3-[3-(hidroximetil)-4-fenoxifenil]-1-(4-metoxifenil)urea



A un RBF previamente equipado con un agitador magnético y balón de nitrógeno se le añadió (5-amino-2-fenoxifenil)metanol (producto intermedio 20, 1,00 g, 4,65 mmol), NaHCO_3 (1,17 g, 13,95 mmol) y diclorometano (30 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió trifosgeno (0,413 g, 1,395 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0 °C. Se añadieron 4-metoxi-anilina (0,572 g, 4,65 mmol) y NaHCO_3 (1,17 g, 13,95 mmol) y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y el producto se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se trituró con n-pentano para producir 2,1 g del compuesto del título. MS (ES+) m/z 365 [M+H]⁺

Producto intermedio 22

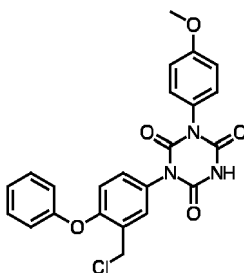
3-[3-(clorometil)-4-fenoxifenil]-1-(4-metoxifenil)urea



En un RBF previamente equipado con un agitador magnético y balón de nitrógeno se añadió 3-[3-(hidroximetil)-4-fenoxifenil]-1-(4-metoxifenil)urea (producto intermedio 21, 2,1 g, 5,76 mmol) en diclorometano (21 ml). Se añadió una cantidad catalítica de DMF (0,5 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C y se agitó durante 10 min. Se añadió cloruro de tionilo (0,83 ml, 1,15 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 h a 25 °C. La mezcla de reacción se inactivó con agua (30 ml) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (100-200 mesh) y acetato de etilo al 9 % en hexano como eluyente para obtener 1,0 g del compuesto del título en bruto que se usó en la etapa siguiente sin más purificación. MS (ES+) m/z 383 [M+H]⁺

Producto intermedio 23

1-[3-(clorometil)-4-fenoxifenil]-3-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona

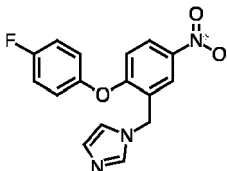


A un recipiente para microondas previamente equipado con un agitador magnético y balón de nitrógeno se le añadió 3-[3-(clorometil)-4-fenoxifenil]-1-(4-metoxifenil)urea (producto intermedio 22, 0,500 g, 1,3 mmol) en bromobenceno (5 ml). Se añadió isocianato de etoxi carbonilo (0,603 g, 5,23 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a

150 °C durante 3 h en un Anton par microwave synthesizer-300. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (100-200 mesh) y acetato de etilo al 75 % en hexano como eluyente para obtener 0,1 g del compuesto del título en bruto que se usó en la etapa siguiente sin más purificación. MS (ES-) m/z 450 [M-H]⁻

Producto intermedio 24

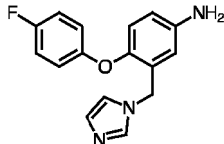
1-[[2-(4-fluorofenoxi)-5-nitrofenil]metil]-1H-imidazol



A un RBF previamente equipado con un agitador magnético y balón de nitrógeno se le añadió imidazol (0,50 g, 7,4 mmol) en ACN (33 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió K₂CO₃ (1,02 g, 7,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min a 0 °C. Se añadió 2-(bromometil)-1-(4-fluorofenoxi)-4-nitrobenceno (disponible en el mercado, 1,1 g, 3,3 mmol) y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía Combi-flash usando MeOH al 8 % en diclorometano como eluyente para producir 0,810 g (76 % de rendimiento) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,17 (dd, J = 2,80, 8,8 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,80 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,36 (t, J = 8,80 Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,22-7,18 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,86 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H); MS (ES+) m/z 315 [M+H]⁺

Producto intermedio 25

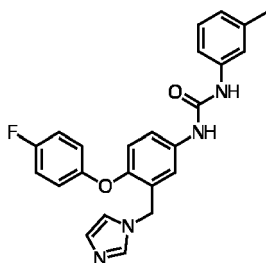
4-(4-fluorofenoxi)-3-[(1H-imidazol-1-il)metil]anilina



A un RBF previamente equipado con un agitador magnético y balón de nitrógeno se le añadió 1-[[2-(4-fluorofenoxi)-5-nitrofenil]metil]-1H-imidazol (producto intermedio 24, 0,81 g, 2,5 mmol) en metanol (8,1 ml). Se añadió Pd/C (10 %, (50 % húmedo), 0,08 g) en atmósfera de N₂ y la mezcla se agitó con burbujeo de H₂ (gas). Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con metanol. El disolvente se eliminó a presión reducida para producir 0,73 g (99 % de rendimiento) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,58 (s, 1H), 7,14 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,87-6,84 (m, 3H), 6,70 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 2,40, 8,80 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,98 (s, 2H); MS (ES+) m/z 284 [M+H]⁺

Producto intermedio 26

3-[4-(4-fluorofenoxi)-3-[(1H-imidazol-1-il)metil]fenil]-1-(3-metilfenil)urea



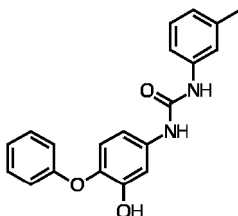
A un recipiente previamente equipado con un agitador magnético y balón de nitrógeno se le añadió 4-(4-fluorofenoxi)-3-[(1H-imidazol-1-il)metil]anilina (producto intermedio 25, 0,73 g, 2,5 mmol) NaHCO₃ (0,63 g, 7,5 mmol) y diclorometano (7,3 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió trifosgeno (0,22 g, 0,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Se añadieron 3-metil-anilina (0,27 g, 2,5 mmol) y NaHCO₃ (0,63 g, 7,5 mmol) y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en

columna usando gel de sílice (100-200 mesh) y acetato de etilo al 30 % en hexanos como eluyente para obtener 0,43 g (40 % de rendimiento) del compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,35 (s, 1H), 9,19 (s, 2H), 7,71-7,63 (m, 3H), 7,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,30-7,14 (m, 5H), 6,97-6,94 (m, 2H), 6,9 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 2,34 (s, 3H). MS (ES+) m/z 417 [M+H] $^+$

5

Producto intermedio 27

3-(3-hidroxi-4-fenoxifenil)-1-(3-metilfenil)urea



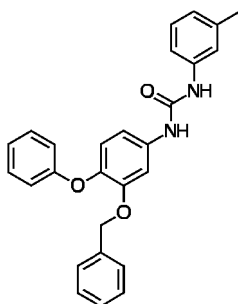
10

A un RBF previamente equipado con un agitador magnético y balón de nitrógeno se le añadió 5-amino-2-fenoxifenol (disponible en el mercado, 2,0 g, 9,9 mmol) en DMF (20 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió NaHCO₃ (2,49 g, 29,7 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 20. Se añadió 3-metil-fenilisocianato (1,32 g, 9,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (500 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (3 × 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se trituró con diclorometano y hexano para obtener 3,5 g del compuesto del título. MS (ES+) m/z 335 [M+H] $^+$

15

Producto intermedio 28

3-[3-(benciloxi)-4-fenoxifenil]-1-(3-metilfenil)urea



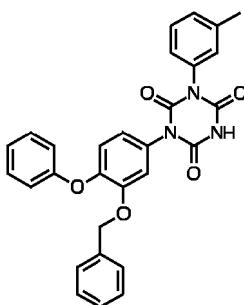
25

A un RBF previamente equipado con un agitador magnético y balón de nitrógeno se le añadió 3-(3-hidroxi-4-fenoxifenil)-1-(3-metilfenil)urea (producto intermedio 27, 3,5 g, 10,47 mmol) y K₂CO₃ (2,17 g, 15,70 mmol) en DMF (35 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió bromuro de bencilo (2,15 g, 12,57 mmol) y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara los 25 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (150 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (3 × 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (100-200 mesh) y acetato de etilo al 30 % en hexano como eluyente para obtener 3,8 g (cuantitativo) del compuesto del título. MS (ES+) m/z 425 [M+H] $^+$

30

Producto intermedio 29

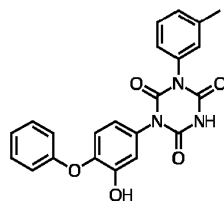
1-[3-(benciloxi)-4-fenoxifenil]-3-(3-metilfenil)-1,3,5-triazinane-2,4,6-triona



A un recipiente para microondas previamente equipado con un agitador magnético y balón de nitrógeno se le añadió 3-[3-(benciloxi)-4-fenoxifenil]-1-(3-metilfenil)urea (producto intermedio 28, 1,0 g, 2,35 mmol) en clorobenceno (10 ml). Se añadió isocianato de etoxi carbonilo (1,08 g, 9,4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (100-200 mesh) y acetato de etilo al 50 % en hexanos como eluyente para obtener 1,2 g del compuesto del título. MS (ES-) m/z 492 [M-H]⁻

Producto intermedio 30

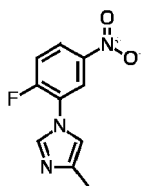
1-(3-hidroxi-4-fenoxifenil)-3-(3-metilfenil)-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona



A un RBF previamente equipado con un agitador magnético y balón de nitrógeno se le añadió 1-[3-(benciloxi)-4-fenoxifenil]-3-(3-metilfenil)-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona (producto intermedio 29, 1,2 g, 2,43 mmol) en metanol (12 ml). Se añadió Pd/C (10 % (50 % húmedo), 0,24 g) en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó en atmósfera de H₂ (gas). Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con metanol y el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener 0,271 g (27 % de rendimiento) de producto. MS (ES+) m/z 404 [M+H]⁺

Producto intermedio 31

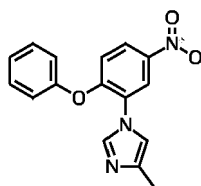
1-(2-fluoro-5-nitrofenil)-4-metil-1H-imidazol



A un RBF previamente equipado con un agitador magnético y balón de nitrógeno se le añadió ácido fórmico (46,0 g, 480 mmol) y se enfrió a 0 °C. Se añadió anhídrido acético (12,42 g, 121 mmol) gota a gota a 0 °C y la mezcla se agitó durante 30 min. En otro RBF previamente equipado con un agitador magnético y balón de nitrógeno se disolvió 2-fluoro-5-nitroanilina (5,0 g, 32,0 mmol) en THF (50 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. A esta mezcla, se le añadió la mezcla de reacción anterior de ácido fórmico/anhídrido acético a 0 °C. Se dejó que la mezcla de reacción resultante alcanzara la temperatura ambiente y se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (3 × 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (75 ml), se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener 9,01 g de 2-fluoro-1-(formilamino)-5-nitrobenceno en bruto. Este 2-fluoro-1-(formilamino)-5-nitrobenceno en bruto (8,2 g, 44,5 mmol) se añadió a un RBF previamente equipado con un agitador magnético y balón de nitrógeno junto con 1-cloro-2-propanona (10,3 g, 111,3 mmol), carbonato de potasio (21,55 g, 155,8 mmol) y yoduro de potasio (0,702 g, 4,2 mmol) en DMF (82 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua (250 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (3 × 150 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener 6,2 g de N-(2-fluoro-5-nitrofenil)-N-(2-oxopropil)formamida en bruto. Esta N-(2-fluoro-5-nitrofenil)-N-(2-oxopropil)formamida en bruto (6,0 g, 24,9 mmol) se añadió a un RBF previamente equipado con un agitador magnético y balón de nitrógeno junto con acetato amónico (9,6 g, 124,9 mmol) en ácido acético (60 ml) y la mezcla se calentó a 130 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml) y se añadió solución acuosa al 50 % de NaOH hasta que el pH fue básico. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 75 ml). Las capas orgánicas combinada se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (100-200 mesh) y acetato de etilo al 45 % en hexanos como eluyente para obtener 2,0 g (28 % de rendimiento) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,51 (dd, J = 2,80, 6,80 Hz, 1H), 8,31-8,32 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,80 (t, J = 9,60 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 2,20 (s, 3H).

Producto intermedio 32

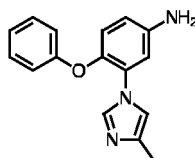
4-metil-1-(5-nitro-2-fenoxifenil)-1H-imidazol



A un recipiente para microondas previamente equipado con un agitador magnético y balón de nitrógeno se le añadió fenol (0,850 g, 9,0 mmol) y carbonato potásico (2,49 g, 18,0 mmol) en DMF (15 ml) y se agitó durante 30 min. a temperatura ambiente. Se añadió una solución de 1-(2-fluoro-5-nitrofenil)-4-metil-1H-imidazol (producto intermedio 31, 2,0 g, 9,0 mmol) en DMF (5 ml) gota a gota y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 150 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (100-200 mesh) y acetato de etilo al 50 % en hexanos como eluyente para producir 1,64 g (61 % de rendimiento) del compuesto del título. MS (ES+) m/z 296 [M+H]⁺

Producto intermedio 33

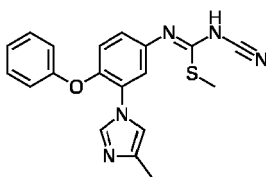
3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-4-fenoxianilina



En un RBF de 100 ml previamente equipado con un agitador magnético y balón de nitrógeno se recogió 4-metil-1-(5-nitro-2-fenoxifenil)-1H-imidazol (producto intermedio 32, 1,6 g, 5,4 mmol) en metanol (60 ml). Se añadió Pd/C (10 % (50 % húmedo), 0,6 g) en atmósfera de N₂. La suspensión se agitó con burbujeo de H₂ (gas). Se confirmó que la reacción se había completado mediante TLC usando DCM:MeOH (9:1) como fase móvil. La TLC se visualizó usando luz UV. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado combinado se concentró a presión reducida para producir 1,034 g (71 % de rendimiento) del compuesto del título. MS (ES+) m/z 266 [M+H]⁺

Producto intermedio 34

N-ciano-N'-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-4-fenoxifenil](metilsulfanil)metanimidamida




En un recipiente para microondas previamente equipado con un agitador magnético y balón de nitrógeno se añadió 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-4-fenoxianilina (producto intermedio 33, 0,4 g, 1,508 mmol) en etanol (6 ml). A esta solución se le añadió [bis(metilsulfanil)metiliden](ciano)amina (0,22, 1,508 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 días. Se confirmó que la reacción se había completado mediante TLC usando DCM:MeOH (9:1) como fase móvil. La TLC se visualizó usando luz UV. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía Combi-flash usando MeOH al 8 % en DCM como eluyente para obtener 0,2 g (36 %) del compuesto del título. MS (ES+) m/z 364 [M+H]⁺

Producto intermedio 35

3-[5-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-4-fenoxifenil]-1-(3-metilfenil)-4-(metilsulfanil)-6-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-1,3,5-triazin-2-iliden]-1-(3-metilfenil)urea

Producto intermedio 36



The chemical structure shows a central benzene ring with three substituents: a benzyloxycarbonyl group (-COOCH₂Ph) at the 1-position, a benzylamino group (-NHCH₂Ph) at the 4-position, and a hydroxyl group (-OH) at the 2-position.

Producto intermedio 37

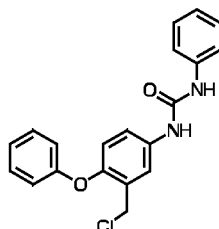
OCC1=CC=C(OC2=CC=CC=C2)C(=C1)NC(=O)Nc3ccccc3

43

2H), 7,40 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,34-7,25 (m, 4H), 7,04 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,97-6,96 (m, 1H), 6,87 (m, 3H), 5,20 (s, 1H), 4,43 (m, 2H). MS (ES+) m/z 333 $[M+H]^+$

Producto intermedio 38

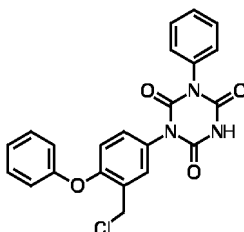
3-[3-(clorometil)-4-fenoxifenil]-1-fenilurea



En un RBF previamente equipado con un agitador magnético y balón de nitrógeno se recogió 3-[3-(hidroximetil)-4-fenoxifenil]-1-fenilurea (producto intermedio 37, 7,0 g, 20,9 mmol) en DCM (70 ml). Se añadió una cantidad catalítica de DMF (0,2 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min a 0 °C. Se añadió cloruro de tionilo (3 ml, 41,9 mmol) gota a gota y se dejó que la mezcla de reacción resultante alcanzara la temperatura ambiente con agitación durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (70 ml) y la capa ac. se extrajo con DCM (3 x 70 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida y el material obtenido se purificó por trituración usando hexano para producir 7 g del compuesto del título en bruto, que se usó en la etapa siguiente sin más purificación. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,76 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,44-7,28 (m, 7H), 7,10 (s, 1H), 6,96-6,87 (m, 4H), 4,70 (s, 2H). MS (ES+) m/z 353 $[M+H]^+$

Producto intermedio 39

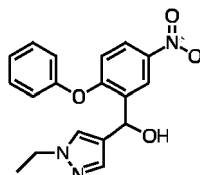
1-[3-(clorometil)-4-fenoxifenil]-3-fenil-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona



En un vial cerrado herméticamente previamente equipado con un agitador magnético y balón de nitrógeno se recogió 3-[3-(clorometil)-4-fenoxifenil]-1-fenilurea (producto intermedio 38, 3 g, 8,5 mmol) en bromobenceno (30 ml). Se añadió isocianato de etoxi carbonilo (2,93 g, 25,5 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 150 °C durante 16 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía Combi-flash usando gel de sílice (230-400 mesh) y acetato de etilo al 40 % en hexano como eluyente para obtener 0,6 g del compuesto del título en bruto que se usó sin más purificación en la etapa siguiente. MS (ES-) m/z 420 $[M-H]^-$.

Producto intermedio 40

(1-etil-1H-pirazol-4-il)(5-nitro-2-fenoxifenil)metanol

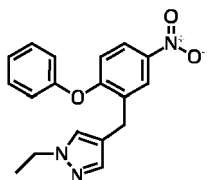


En un RBF previamente equipado con un agitador magnético y balón de nitrógeno se recogió 4-bromo-1-etil-1H-pirazol (2,15 g, 12,33 mmol) en THF (15 ml) y la mezcla se enfrió a -78 °C. Se añadió n-BuLi (2,5 M en THF, 22,4 ml, 13,56 mmol) gota a gota a la mezcla de reacción y se agitó a la misma temperatura durante 2 h. Se disolvió 5-nitro-2-fenoxibenzaldehído (disponible en el mercado, 3,0 g 12,33 mmol) en THF (5 ml) y la solución se añadió gota a gota en la mezcla de reacción a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 h y después se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución de cloruro de amonio (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml) y se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener 2 g del compuesto

del título en bruto, que se usó en la etapa siguiente sin más purificación. MS (ES+) m/z 340 [M+H]⁺

Producto intermedio 41

5 1-etil-4-[(5-nitro-2-fenoxifenil)metil]-1H-pirazol

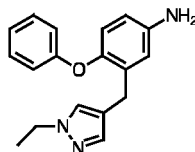


10 En un RBF previamente equipado con un agitador magnético y balón de nitrógeno se recogió (1-etil-1H-pirazol-4-il)(5-nitro-2-fenoxifenil)metanol (producto intermedio 40, 2,0 g, 5,9 mmol) en DCM (20 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió trietil silano (4,657 g, 40 mmol) seguido de la adición de TFA 18,15 g, 159,2 mmol) a 0 °C. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (3 × 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por

15 cromatografía en columna usando gel de sílice (60-120 mesh) y acetato de etilo al 30 % en hexanos como eluyente para obtener 1 g del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,18 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 2,80, 9,00 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 6,84 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,67 (s, 2H), 1,31 (m, 3H); MS (ES+) m/z 324 [M+H]⁺

20 Producto intermedio 42

3-[(1-etil-1H-pirazol-4-il)metil]-4-fenoxianilina

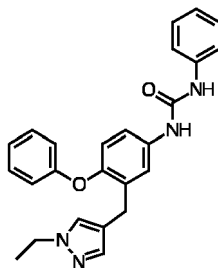


25 En un RBF previamente equipado con un agitador magnético y balón de nitrógeno se recogió 1-etil-4-[(5-nitro-2-fenoxifenil)metil]-1H-pirazol (producto intermedio 41, 1,0 g, 3,0 mmol) en metanol (10 ml). A la mezcla se le añadió Pd al 10 %/C (50 % húmedo, 0,2 g) en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 5 h con burbujeo de H₂ (gas). La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el lecho se lavó con metanol (10 ml) y el filtrado combinado se concentró a presión reducida para obtener 0,9 g (99 %) del compuesto del título. MS (ES+) m/z 294 [M+H]⁺

30

Producto intermedio 43

35 3-{3-[(1-etil-1H-pirazol-4-il)metil]-4-fenoxifenil}-1-fenilurea

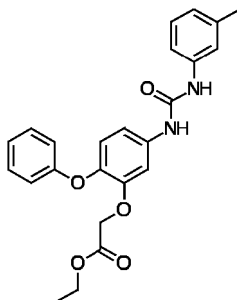


40 En un RBF previamente equipado con un agitador magnético y balón de nitrógeno se recogió 3-[(1-etil-1H-pirazol-4-il)metil]-4-fenoxianilina (producto intermedio 42, 0,40 g, 1,36 mmol) y NaHCO₃ (0,343 g, 4,08 mmol) en DMF (4 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió isocianato de fenilo (0,162 g, 1,36 mmol) gota a gota. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (30 ml) y la capa ac. se extrajo con EtOAc (3 × 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se

45 trituró con DCM al 20 % en hexanos (2 × 10 ml) y el sólido se recogió por filtración para obtener 0,3 g (53 %) del compuesto del título. MS (ES+) m/z 413 [M+H]⁺

Producto intermedio 44

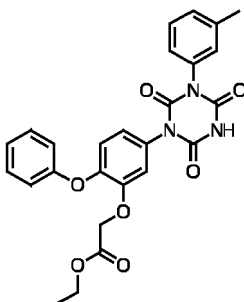
2-{5-[[3-(3-metilfenil)carbamoil]amino]-2-fenoxifenoxi}acetato de etilo



En un RBF previamente equipado con un agitador magnético y balón de nitrógeno se recogió 3-(3-hidroxi-4-fenoxifenil)-1-(3-metilfenil)urea (producto intermedio 27, 3,00 g, 8,97 mmol) y K_2CO_3 (1,85 g, 13,46 mmol) en DMF (30 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. A la mezcla de reacción se le añadió $BrCH_2COOEt$ (2,24 g, 13,46 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (60-120 mesh) y acetato de etilo al 20 % en hexano como eluyente para obtener 3,5 g del compuesto del título. MS (ES+) m/z 421 $[M+H]^+$

Producto intermedio 45

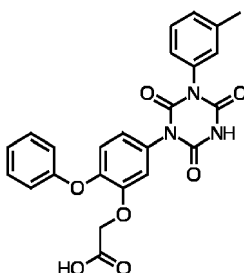
2-{5-[3-(3-metilfenil)-2,4,6-trioxo-1,3,5-triazinan-1-il]-2-fenoxifenoxi}acetato de etilo



En un tubo cerrado herméticamente previamente equipado con un agitador magnético y balón de nitrógeno se recogió 2-{5-[[3-(3-metilfenil)carbamoil]amino]-2-fenoxifenoxi}acetato de etilo (producto intermedio 44, 3,50 g, 8,32 mmol) en clorobenceno (35 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió isocianato de etoxi carbonilo (3,83 g, 33,3 mmol) gota a gota y se dejó que la mezcla de reacción resultante alcanzara la temperatura ambiente y se calentó a 150 °C durante 16 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (100-200 mesh) y acetato de etilo al 70 % en hexanos como eluyente para obtener 1,071 g del compuesto del título en bruto, que se usó en la etapa siguiente sin más purificación. MS (ES-) m/z 488 $[M-H]^-$.

Producto intermedio 46

Ácido 2-{5-[3-(3-metilfenil)-2,4,6-trioxo-1,3,5-triazinan-1-il]-2-fenoxifenoxi}acético

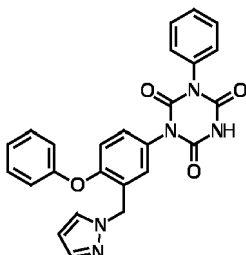


En un RBF previamente equipado con un agitador magnético se recogió 2-{5-[3-(3-metilfenil)-2,4,6-trioxo-1,3,5-

- triazinan-1-il]-2-fenoxifenoxi}acetato de etilo (producto intermedio 45, 1,0 g) en THF:H₂O (8 ml:2 ml). Se añadió LiOH (1,85 g, 13,4 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h a TA. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y la masa en bruto se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). La capa acuosa se acidificó usando HCl 1 M a pH-3-4 y después se extrajo otra vez con EtOAc (3 × 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se trituró con DCM y hexano para obtener los 0,8 g del compuesto del título. MS (ES-) m/z 460 [M-H]⁻.

Ejemplo 1

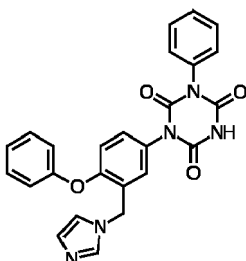
- 10 1-{4-fenoxi-3-[(1H-pirazol-1-il)metil]fenil}-3-fenil-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona



- 15 En un tubo para microondas previamente equipado con un agitador magnético se recogió 1-[4-fenoxi-3-(1H-pirazol-1-ilmetil)fenil]-3-fenilurea (producto intermedio 3, 0,15 g, 0,3 mmol) y bromobenceno (1,5 ml). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió isocianato de etoxi carbonilo (0,17 g, 1,5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 3 h en un sintetizador de microondas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (40-100 % de acetonitrilo en agua [ácido fórmico al 0,1 %] como fase móvil) para producir 0,015 g (8 % de rendimiento) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,99 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,48-7,35 (m, 8H), 7,30 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,09-7,05 (m, 3H), 6,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,28 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H); MS (ES-) m/z 452 [M-H]⁻.

Ejemplo 2

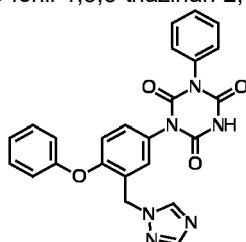
- 25 1-{3-[(1H-imidazol-1-il)metil]-4-fenoxifenil}-3-fenil-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona



- 30 En un recipiente para microondas previamente equipado con un agitador magnético se recogió 1-[3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-4-fenoxifenil]-3-fenilurea (producto intermedio 6, 0,18 g, 0,4 mmol) y bromobenceno (1,8 ml). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió isocianato de etoxi carbonilo (0,21 g, 1,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 3 h en un sintetizador de microondas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (0-100 % de acetonitrilo en agua [ácido fórmico al 0,1 %] como fase móvil) para producir 0,038 g (17 % de rendimiento) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,16 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,49-7,31 (m, 7H), 7,25-7,16 (m, 3H), 7,09 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,93-6,88 (m, 2H), 5,32 (s, 2H); MS (ES-) m/z 452 [M-H]⁻.

Ejemplo 3

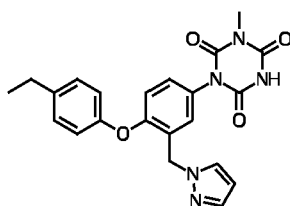
- 40 1-{4-fenoxi-3-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]fenil}-3-fenil-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona



En un tubo para microondas previamente equipado con un agitador magnético y balón de nitrógeno se recogió 1-[4-fenoxi-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)fenil]-3-fenilurea (producto intermedio 9, 0,30 g, 0,7 mmol) en bromobenceno (6,0 ml). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió isocianato de etoxi carbonilo (0,35 g, 3,1 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 3 h en un sintetizador de microondas. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener el producto en bruto que se purificó por HPLC preparativa (25-100 % de acetonitrilo en agua [ácido fórmico al 0,1 %] como fase móvil) para producir 0,022 g (8 % de rendimiento) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,01 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,48-7,32 (m, 8H), 7,25-7,23 (m, 2H), 7,05 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,88 (d, *J* = 8,8, 1H), 5,52 (s, 2H); MS (ES-) *m/z* 453 [M-H]⁻.

Ejemplo 4

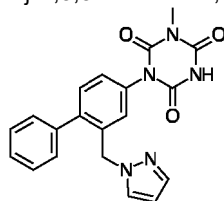
1-[4-(4-etilfenoxi)-3-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]fenil]-3-metil-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona



En un tubo para microondas previamente equipado con un agitador magnético y balón de nitrógeno se recogió 1-[4-(4-etilfenoxi)-3-(1*H*-pirazol-1-ilmetil)fenil]-3-metilurea (producto intermedio 12, 0,30 g, 0,8 mmol) en bromobenceno (3,0 ml). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió isocianato de etoxi carbonilo (0,39 g, 3,4 mmol), se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se calentó a 150 °C durante 3 h en un sintetizador de microondas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (usando 40-100 % de acetonitrilo en agua [ácido fórmico al 0,1 %] como fase móvil) para producir 0,135 g (37 % de rendimiento) del compuesto del título, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,80 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,22 (dd, *J* = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 3H), 6,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,63 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H); MS (ES-) *m/z* 418 [M-H]⁻.

Ejemplo 5

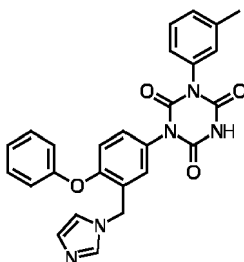
1-metil-3-[2-[(1*H*-pirazol-1-il)metil]-[1,1'-bifenil]-4-il]-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona



En un tubo para microondas, previamente equipado con un agitador magnético y balón de nitrógeno, se añadió 1-metil-3-[2-(1*H*-pirazol-1-ilmetil)bifenil-4-il]urea (producto intermedio 10, 0,25 g, 0,8 mmol) en bromobenceno. La solución se enfrió a 0 °C y se añadió isocianato de etoxi carbonilo (0,37 g, 3,2 mmol) y se dejó que la mezcla de reacción resultante alcanzara la temperatura ambiente y se calentó a 150 °C durante 3 h en un sintetizador de microondas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo al 25-100 % en agua [ácido fórmico al 0,1 %]) para producir 0,08 g (26 % de rendimiento) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,83 (s, 1H), 7,59-7,46 (m, 7H), 7,43-7,33 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,14 (s, 3H); MS (ES-) *m/z* 374 [M-H]⁻.

Ejemplo 6

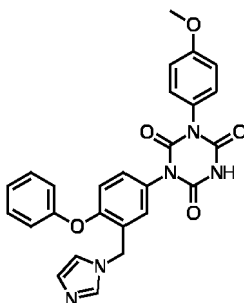
1-[3-[(1*H*-imidazol-1-il)metil]-4-fenoxifenil]-3-(3-metilfenil)-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona



A un recipiente para microondas previamente equipado con un agitador magnético y balón de nitrógeno se le añadió imidazol (0,044 g, 0,65 mmol) en acetonitrilo (2 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió K₂CO₃ (0,089 g, 0,65 mmol) y mezcla de reacción se agitó durante 20 min a 0 °C. Se añadió 1-[3-(clorometil)-4-fenoxifenil]-3-(3-metilfenil)-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona (producto intermedio 19, 0,130 g, 0,29 mmol) y se dejó que la mezcla de reacción resultante alcanzara la temperatura ambiente y después se calentó a 50 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y la capa ac. se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 15-100 % en agua [ácido fórmico al 0,1 %]) para producir 0,006 g (4 % de rendimiento) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,04 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,37-7,28 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 2H), 7,18-7,11 (m, 4H), 7,10-7,04 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 2,33 (s, 3H); MS (ES-) m/z 466 [M-H]⁻

Ejemplo 7

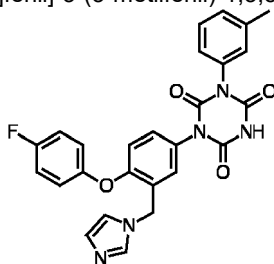
1-[3-[(1H-imidazol-1-il)metil]-4-fenoxifenil]-3-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona



En un recipiente para microondas previamente equipado con un agitador magnético y balón de nitrógeno se añadió imidazol (0,033 g, 0,48 mmol) en acetonitrilo (1 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió K₂CO₃ (0,067 g, 0,48 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min a 0 °C. Se añadió 1-[3-(clorometil)-4-fenoxifenil]-3-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona (producto intermedio 23, 0,100 g, 0,22 mmol) y se dejó que la mezcla de reacción resultante alcanzara la temperatura ambiente y después se calentó a 50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 15-100 % en agua [ácido fórmico al 0,1 %]) para producir 0,011 g (10 % de rendimiento) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,93 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,53-7,45 (m, 2H), 7,35-7,21 (m, 4H), 7,20-7,15 (m, 2H), 7,14-7,05 (m, 2H), 7,03-6,97 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,36 (s, 3H); MS (ES-) m/z 482 [M-H]⁻

Ejemplo 8

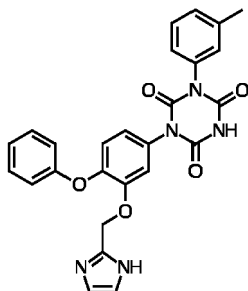
1-[4-(4-fluorofenoxi)-3-[(1H-imidazol-1-il)metil]fenil]-3-(3-metilfenil)-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona



A un recipiente para microondas previamente equipado con un agitador magnético y balón de nitrógeno se le añadió 3-[4-(4-fluorofenoxi)-3-[(1H-imidazol-1-il)metil]fenil]-1-(3-metilfenil)urea (producto intermedio 26, 0,43 g, 1,0 mmol) en bromobenceno (4,3 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió isocianato de etoxi carbonilo (0,47 g, 4,1 mmol) y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara los 25 °C y después se calentó a 150 °C durante 3 h en un Anton par microwave synthesizer-300. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml), el disolvente orgánico se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 5-100 % en agua [ácido fórmico al 0,1 %]) para producir 0,06 g (1,2 % de rendimiento) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,02 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,38-7,29 (m, 4H), 7,25 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 7,20-7,12 (m, 6H), 6,93 (s, 1H), 6,86 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 2,34 (s, 3H); MS (ES-) m/z 486 [M-H]⁻

Ejemplo 9

1-{3-[(1H-imidazol-2-il)metoxi]-4-fenoxifenil}-3-(3-metilfenil)-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona



5

A un recipiente previamente equipado con un agitador magnético y balón de nitrógeno se le añadió 1-(3-hidroxi-4-fenoxifenil)-3-(3-metilfenil)-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona (producto intermedio 30, 0,070 g, 0,17 mmol) en DMF (0,7 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió K₂CO₃ (0,035 g, 0,25 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h a 0 °C. Se añadió bromhidrato de 2-(bromometil)-1H-imidazol (0,033 g, 0,13 mmol) en porciones y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (3 × 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 35-100 % en agua [bicarbonato de amonio 5 mM + NH₃ al 0,1 %]) para producir 0,005 g (5 %) del compuesto del título, producto obtenido en bruto. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,92 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 7,40-7,31 (m, 3H), 7,27 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 7,23-7,17 (m, 2H), 7,11-6,99 (m, 4H), 6,92-6,81 (m, 4H), 5,03 (s, 2H), 2,35 (s, 3H); MS (ES⁺) m/z 484 [M+H]⁺

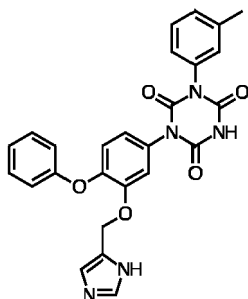
10

15

Ejemplo 10

20

1-{3-[(1H-imidazol-5-il)metoxi]-4-fenoxifenil}-3-(3-metilfenil)-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona



25

A un recipiente previamente equipado con un agitador magnético y balón de nitrógeno se le añadió 1-(3-hidroxi-4-fenoxifenil)-3-(3-metilfenil)-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona (producto intermedio 30, 0,070 g, 0,17 mmol) en DMF (0,7 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió K₂CO₃ (0,035 g, 0,26 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h a 0 °C. Se añadió 5-(clorometil)-1H-imidazol (0,026 g, 0,13 mmol) en porciones y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (3 × 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 15-100 % en agua [ácido fórmico al 0,1 %]) para producir 0,004 g (4 % de rendimiento) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,97 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,38-7,31 (m, 3H), 7,29-7,18 (m, 3H), 7,12 (s, 1H), 7,09-6,96 (m, 3H), 6,93-6,70 (m, 3H), 4,91 (s, 2H), 2,34 (s, 3H). MS (ES⁺) m/z 484 [M+H]⁺

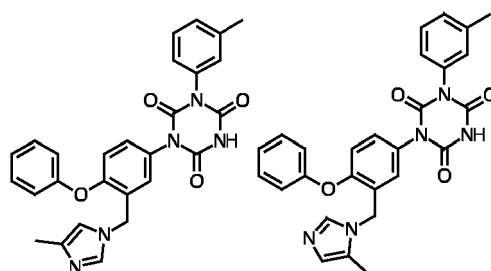
30

35

Ejemplo 11

40

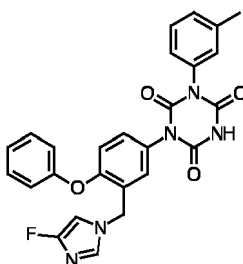
1-{3-[(4-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-4-fenoxifenil}-3-(3-metilfenil)-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona + 1-{3-[(5-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-4-fenoxifenil}-3-(3-metilfenil)-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona



A un recipiente para microondas de 10 ml previamente equipado con un agitador magnético y balón de nitrógeno se le añadió 4-metil-1H-imidazol (0,04 g, 0,5 mmol) en acetonitrilo (1,0 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió K₂CO₃ (0,07 g, 0,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min a 0 °C. Se añadió 1-[3-(clorometil)-4-fenoxifenil]-3-(3-metilfenil)-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona (producto intermedio 19, 0,10 g, 0,2 mmol) y se dejó que la mezcla de reacción resultante alcanzara la temperatura ambiente y después se calentó a 50 °C y se agitó durante 3 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se trituró con diclorometano:MeOH (9:1) (2 × 1 ml) y el sólido obtenido se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 5-100 % en agua [ácido fórmico al 0,1 %]) para producir 0,0035 g (3 % de rendimiento) de una mezcla de los dos compuestos del título en una proporción aproximada de 2:1. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,04 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,52-7,43 (m, 2H), 7,34-7,22 (m, 5H), 7,20-7,12 (m, 2H), 7,11-7,05 (m, 2H), 6,98-6,84 (m, 2H), 5,25 (s, 1,3H), 5,23 (s, 0,7H), 2,34 (s, 2H), 2,08 (s, 1H); MS (ES-) m/z 480 [M-H]⁻

Ejemplo 12

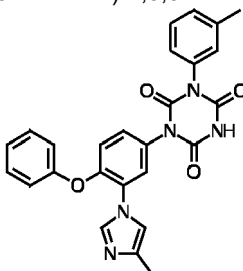
1-[3-[(4-fluoro-1H-imidazol-1-il)metil]-4-fenoxifenil]-3-(3-metilfenil)-1,3,5-triazinan-2,4,6-trion



En un recipiente para microondas previamente equipado con un agitador magnético y balón de nitrógeno se recogió 4-fluoro-1H-imidazol (0,0325 g, 0,4 mmol) en acetonitrilo (1 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió K₂CO₃ (0,0653 g, 0,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min a 0 °C. Se añadió 1-[3-(clorometil)-4-fenoxifenil]-3-(3-metilfenil)-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona (producto intermedio 19, 0,1 g, 0,2 mmol) y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y después se calentó a 50 °C y se agitó durante 3 h. El disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 35-100 % en agua [ácido fórmico al 0,1 %]) para producir 0,003 g (2,7 % de rendimiento) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,01 (s, 1H), 7,49-7,45 (m, 3H), 7,37-7,31 (m, 2H), 7,26-7,22 (m, 3H), 7,20-7,13 (m, 2H), 7,12-7,05 (m, 2H), 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 2,34 (s, 3H); MS (ES+) m/z 486 [M+H]⁺

Ejemplo 13

1-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-4-fenoxifenil]-3-(3-metilfenil)-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona

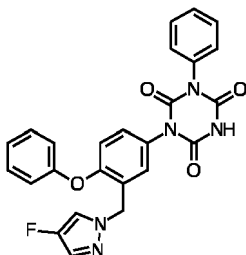


A un RBF previamente equipado con un agitador magnético y balón de nitrógeno se le añadió 3-[5-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-4-fenoxifenil]-1-(3-metilfenil)-4-(metilsulfanil)-6-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-1,3,5-triazin-2-iliden]-1-(3-metilfenil)urea (producto intermedio 35, 0,130 g, 0,20 mmol) en 1,4-dioxano (3,12 ml). A esta solución se le añadió HCl ac. 2 M (2,4 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 2 h. Se confirmó que la reacción se había completado mediante TLC usando DCM:MeOH (9:1) como fase móvil. La TLC se visualizó usando luz UV.

Tras completarse la reacción, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se inactivó con agua enfriada con hielo (10 ml) y se extrajo con diclorometano (2 × 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 25-100 % en agua [ácido fórmico al 0,1 %]) para producir 0,033 g del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,1 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,43-7,343 (m, 4H), 7,25-7,06 (m, 8H), 2,33 (s, 3H), 2,144 (s, 3H). MS (ES-) m/z 466 [M-H]⁻

Ejemplo 14

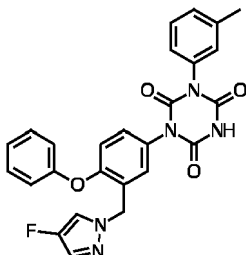
1-{3-[(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)metil]-4-fenoxifenil}-3-fenil-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona



En un tubo cerrado herméticamente previamente equipado con un agitador magnético y balón de nitrógeno se recogió 4-fluoro-1H-pirazol (0,048 g, 0,56 mmol) en DMF (2 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió NaH (60 %, 0,022 g, 0,56 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min a 0 °C. Se añadió 1-[3-(clorometil)-4-fenoxifenil]-3-fenil-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona (producto intermedio 39, 0,2 g, 0,47 mmol) y se dejó que la mezcla de reacción resultante alcanzara la temperatura ambiente. Después se calentó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (2 ml), el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 20-100 % en agua [ácido fórmico al 0,1 %]) para producir 0,025 g (11 %) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,98 (s, 1H), 7,92 (d, J = 4,40 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 4,40 Hz, 1H), 7,48-7,39 (m, 5H), 7,38-7,33 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 2,00, 8,40 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 7,20 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 7,08-7,03 (m, 2H), 6,87 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H); MS (ES-) m/z 470 [M-H]⁻

Ejemplo 15

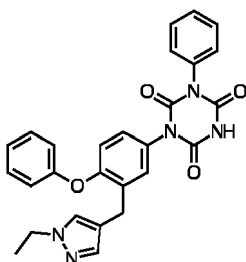
1-{3-[(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)metil]-4-fenoxifenil}-3-(3-metilfenil)-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona



En un tubo cerrado herméticamente previamente equipado con un agitador magnético y balón de nitrógeno se recogió 1-[3-(clorometil)-4-fenoxifenil]-3-(3-metilfenil)-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona (producto intermedio 19, 0,240 g, 0,5 mmol) en ACN y se enfrió a 0 °C. A esto se le añadió K₂CO₃ (0,152 g, 1,1 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min a 0 °C. Se añadió 4-fluoro-1H-pirazol (0,056 g, 0,6 mmol) y se dejó que la mezcla de reacción resultante alcanzara la temperatura ambiente y después se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y la capa ac. se extrajo con acetato de etilo (3 × 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando MeOH al 4 % en DCM como eluyente para obtener 0,014 g (5 %) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,03 (s, 1H), 7,92 (d, J = 4,40 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 4,00 Hz, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,35-7,27 (m, 2H), 7,23-7,18 (m, 2H), 7,14-7,09 (m, 3H), 7,08-7,02 (m, 2H), 6,86 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 2,32 (s, 3H). MS (ES-) m/z 484 [M-H]⁻

Ejemplo 16

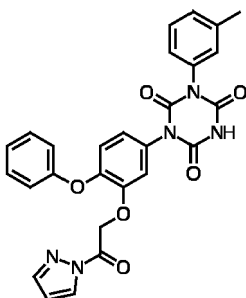
1-{3-[(1-etil-1H-pirazol-4-il)metil]-4-fenoxifenil}-3-fenil-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona



En un recipiente para microondas previamente equipado con un agitador magnético y balón de nitrógeno se recogió 3-{3-[(1-etil-1H-pirazol-4-il)metil]-4-fenoxifenil}-1-fenilurea (producto intermedio 43, 0,250 g, 0,60 mmol) en bromobenceno (2,5 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió isocianato de etoxi carbonilo (0,279 g, 2,42 mmol) gota a gota y se dejó que la mezcla de reacción resultante alcanzara la temperatura ambiente y se calentó a 150 °C durante 3 h en un Anton paar microwave synthesizer-300. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 20-100 % en agua [bicarbonato de amonio 5 mM + NH₃ al 0,1 %]) para producir 0,030 g (10 %) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,85 (s, 1H), 7,49-7,34 (m, 8H), 7,27 (s, 1H), 7,22-7,12 (m, 3H), 7,02-6,97 (m, 2H), 6,90 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 4,01 (c, J = 7,20 Hz, 2H), 3,76 (s, 2H), 1,29 (t, J = 7,20 Hz, 3H); MS (ES-) m/z 480 [M-H]⁻

Ejemplo 17

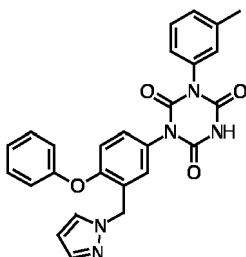
1-(3-metilfenil)-3-{3-[2-oxo-2-(1H-pirazol-1-il)etoxi]-4-fenoxifenil}-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona



En un recipiente previamente equipado con un agitador magnético y balón de nitrógeno se recogió el producto intermedio 46, 0,10 g, 0,216 mmol) y pirazol (0,017 g, 0,26 mmol) en DMF (1 ml). A la mezcla se le añadió EDC.HCl (clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, 0,083 g, 0,43 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después de esto, se añadieron HOBt (1-hidroxibenzotriazol, 0,058 g, 0,43 mmol) y N-metilmorfolina (0,065 g, 0,65 mmol) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se confirmó que la reacción se había completado mediante TLC usando DCM:MeOH (9:1) como fase móvil. La TLC se visualizó usando luz UV. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se mantuvo en condiciones de enfriamiento y se purificó mediante purificación por HPLC preparativa (acetonitrilo al 30-100 % en agua [ácido fórmico al 0,1 %]) para producir 0,022 g (19 %) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,99 (s, 1H), 8,46 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,39-7,33 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,24 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 7,14-7,07 (m, 4H), 7,03-6,99 (m, 3H), 6,67 (s, 1H), 5,58 (s, 2H), 2,34 (s, 3H); MS (ES-) m/z 510 [M-H]⁻

Ejemplo 18

1-(3-metilfenil)-3-{4-fenoxi-3-[(1H-pirazol-1-il)metil]fenil}-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona

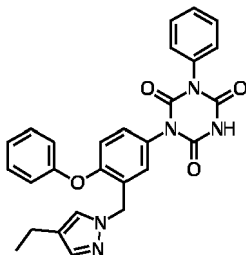


En un tubo cerrado herméticamente previamente equipado con un agitador magnético y balón de nitrógeno se recogió pirazol (0,093 g, 1,3 mmol) en ACN (5,0 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió K₂CO₃ (0,317 g, 2,3 mmol) y mezcla de reacción se agitó durante 10 min a 0 °C. Después de esto, se añadió 1-[3-(clorometil)-4-

fenoxifenil]-3-(3-metilfenil)-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona (producto intermedio 19, 0,50 g, 1,1 mmol) y se dejó que la mezcla de reacción resultante alcanzara la temperatura ambiente y después se calentó a 50 °C con agitación durante 3 h. El disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el producto en bruto que se purificó usando RP-HPLC ((acetonitrilo al 15-100 % en agua [bicarbonato de amonio 5 mM + NH₃ al 0,1 %]) para producir 0,022 g (4 %) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,57 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,46-42 (m, 3H), 7,31-7,29 (m, 1H), 7,24-7,19 (m, 3H), 7,10-7,03 (m, 4H), 6,86 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 2,33 (s, 3H); MS (ES-) m/z 465 [M-H]⁻

Ejemplo 19

1-{3-[(4-etil-1H-pirazol-1-il)metil]-4-fenoxifenil}-3-fenil-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona

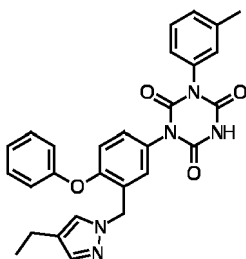


En un tubo cerrado herméticamente previamente equipado con un agitador magnético y balón de nitrógeno se recogió 4-etil-1H-pirazol (0,081 g, 0,8 mmol) en DMF (3 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió NaH (60 %, 0,022 g, 0,8 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min a 0 °C. Se añadió 1-[3-(clorometil)-4-fenoxifenil]-3-fenil-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona (producto intermedio 39, 0,3 g, 0,7 mmol) a la mezcla de reacción y se dejó que la mezcla de reacción resultante alcanzara la temperatura ambiente y después se calentó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (2 ml) y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC preparativa ((acetonitrilo al 10-100 % en agua [bicarbonato de amonio 5 mM + NH₃ al 0,1 %]) para producir 0,015 g (4 %) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,96 (s, 1H), 7,55-7,35 (m, 8H), 7,33-7,10 (m, 4H), 7,03 (m, 2H), 6,88 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 2,40-2,38 (m, 2H), 1,09 (t, J = 7,20 Hz, 3H). MS (ES-) m/z 480 [M-H]⁻

Los siguientes compuestos se preparan siguiendo procedimientos análogos a los descritos anteriormente.

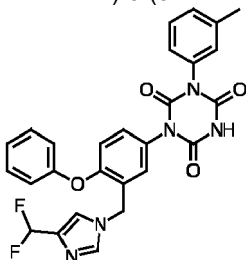
Ejemplo 20

1-{3-[(4-etil-1H-pirazol-1-il)metil]-4-fenoxifenil}-3-(3-metilfenil)-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona



Ejemplo 21

1-(3-{[4-(difluorometil)-1H-imidazol-1-il]metil}-4-fenoxifenil)-3-(3-metilfenil)-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona



Ejemplos biológicos

Ensayo *in vitro*

Se ha utilizado un cribado de alto rendimiento basado en células para identificar moduladores positivos de TrkA, TrkB y TrkC. EL cribado implica el uso de un ensayo basado en células que sobreexpresan TrkA, TrkB o TrkC. El fin del ensayo es identificar compuestos que modulan la señalización de las neurotrofinas (Forsell *et al* 2012). El ensayo se puede usar en un modo inhibidor usando una alta concentración de ligando, en un modo modulador usando una concentración intermedia y en un modo agonista usando una baja concentración de ligando.

El ensayo utiliza la técnica complementación de fragmentos enzimáticos (EFC, del inglés *Enzyme Fragment Complementation*), que es un ensayo basado en la proximidad. En resumen, las células utilizadas en este ensayo sobreexpresan dos proteínas de fusión, es decir, el receptor, que puede ser uno de TrkA, TrkB o TrkC fusionado con un pequeño péptido de beta-galactosidasa y una proteína adaptadora, es decir, SHC1 (o cualquier otra proteína adaptadora de Trk) fusionada con la mayor parte de la beta-galactosidasa. La unión del ligando al receptor induce la fosforilación del dominio intracelular y, por tanto, el reclutamiento de la proteína adaptadora en el receptor. La proximidad entre el pequeño péptido activador en el receptor y la mayor parte de la beta-galactosidasa en la proteína adaptadora conduce a una enzima beta-galactosidasa activa. La activación del receptor se cuantifica midiendo la cantidad de beta-galactosidasa activa por su conversión de un sustrato no luminiscente en un producto luminiscente.

Se sembraron células U2OS que sobreexpresaban TrkA, TrkB o TrkC en placas de 96 o 384 pocillos y se incubaron durante una noche. Al día siguiente, el compuesto de prueba se premezcló con el ligando (NGF) y la mezcla de ligando y compuesto se añade luego a las células para producir una concentración final de ligando de 10 ng/ml. Después de 3 horas de incubación a temperatura ambiente, la incubación se detiene mediante la adición de una mezcla de sustrato de beta-galactosidasa que contiene detergentes. La mezcla de sustrato se incuba durante 60 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se lee la luminiscencia mediante el uso de un lector de placas.

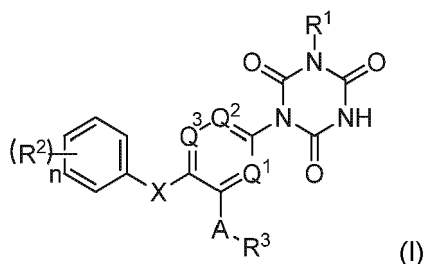
Resultados

Los datos de estos ensayos para compuestos representativos se muestran a continuación en la Tabla. La potencia se expresa como CE50 (μM) para los receptores individuales. Los datos indican que se prevé que los compuestos de la invención posean propiedades terapéuticas útiles.

Ejemplo	TrkA	TrkB	TrkC
1	0,16	0,2	0,12
2	0,38	0,27	0,20
3	0,52	0,81	
4	1,1	2,07	
5	1,32	31	
6	0,16	0,20	
7	0,72	0,45	
8	0,19	0,17	
9	0,25	0,12	
10	1,67	12	
11	0,22	0,14	
12	0,10	0,06	
13	0,65	0,47	
14	0,18	0,18	
15	0,12	0,09	
16	0,18	0,17	

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I,



en donde:

R¹ representa metilo; fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, -CN, -C(O)NR^{a1}R^{a2}, -NR^{a3}R^{a4}, un grupo heteroarilo de 5 miembros, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o metilendioxi, en donde los últimos cuatro grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos fluoro; o un grupo heteroarilo de 5-9 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, -CN, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ o fenilo, cuyos últimos cuatro grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos fluoro;

R² representa halógeno, hidroxilo, ciano, -C(O)NR^{a5}R^{a6}, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, en donde los últimos tres grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos fluoro;

n representa 0, 1 o 2;

cada uno de Q¹, Q² y Q³ representa -C(R⁴)- o -N-, en donde un máximo de dos de Q¹ a Q³ representa -N-;

R⁴ representa H, halógeno, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄ cuyos últimos dos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos fluoro;

X representa -C(R⁵)(R⁶)-, -O-, -S-, -N(R⁷)- o un enlace directo;

cada uno de R⁵, R⁶ y R⁷ independientemente representa H o alquilo C₁₋₂;

A representa un enlace directo, -O-, alquilen C₁₋₂, -alquilen C₁₋₂O-, -Oalquilen C₁₋₂-, -N(H)alquilen C₁₋₂- o -alquilen C₁₋₂N(H)-, cuyos últimos cinco grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más halo, alquilo C₁₋₂ o grupos =O;

R³ representa un grupo heteroarilo de 5-6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, -CN, -NR^{a9}R^{a10}, -C(O)NR^{a11}R^{a12}, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ cuyos últimos tres grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos fluoro;

cada uno de R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a5}, R^{a6}, R^{a7}, R^{a8}, R^{a9}, R^{a10}, R^{a11} y R^{a12} independientemente representa H o alquilo C₁₋₄, cuyos grupos alquilo C₁₋₄ están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos fluoro; o R^{a1} y R^{a2}, R^{a3} y R^{a4}, R^{a5} y R^{a6}, R^{a7} y R^{a8}, R^{a9} y R^{a10} y R^{a11} y R^{a12} independientemente pueden unirse para formar, junto con el átomo al cual están unidos, un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros, cuyo anillo heterocíclico opcionalmente contiene un heteroátomo más seleccionado entre N, O o S.

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en donde R¹ representa:

- (a) metilo; fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o metilendioxi, en donde los últimos tres grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos fluoro; o un grupo heteroarilo de 5-9 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y fenilo, cada uno de dichos grupos está opcionalmente sustituido con uno o más grupos fluoro;
- (b) metilo; fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre fluoro, cloro, bromo, alquilo C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂, en donde los últimos dos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos fluoro; tiofenilo, tiazolilo, pirazolilo, piridinilo, benzofuranilo o indolilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂ y fenilo cada uno de dichos tres grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos fluoro;
- (c) metilo; o fenilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre metilo, metoxi, cloro, fluoro, -OCF₃ y metilendioxi;
- (d) metilo, fenilo, m-tolilo o p-tolilo; o
- (e) metilo, fenilo o p-tolilo.

3. Un compuesto como se reivindica en cualquiera de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde R² representa:

- (a) halógeno; hidroxilo; ciano; alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, en donde cada grupo alquilo o grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más grupos fluoro; o

(b) fluoro, cloro, bromo, hidroxilo, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃, en donde cada uno de los últimos dos grupos está opcionalmente sustituido con uno o más grupos fluoro;

y/o

5 en donde n representa 0 o 1; opcionalmente en donde:

(a) n representa 1 y R² está en la posición *para* con respecto al punto de unión del anillo fenilo al grupo X, preferentemente R² representa alquilo C₁₋₂ o fluoro, preferentemente R² representa alquilo C₁₋₂; o

(b) n representa 0.

10

4. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde:

(a) Q³ representa -N- y cada uno de Q¹ y Q² representa -C(R⁴)-; o

(b) cada uno de Q¹, Q² y Q³ representa -C(R⁴)-;

15

y/o

en donde:

(a) R⁴ representa H, halógeno, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄ cuyos últimos dos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos fluoro; o

20

(b) cada grupo R⁴ representa independientemente H, cloro, bromo, alquilo C₁₋₂ o alcoxi C₁₋₂, cuyos últimos dos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos fluoro; o

(c) cada grupo R⁴ representa H.

25

5. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde A representa:

(a) un enlace directo, -O-, alquileo C₁₋₂, -metileno-, -Ometileno-, -N(H)metileno- o -metilenoN(H)-, cuyos últimos cinco grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más halo o grupos alquilo C₁₋₂;

(b) un enlace directo, -CH₂-, -OCH₂- u -OCH₂C(O)-, cuyos últimos tres grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos fluoro; o

30

(c) -O- o alquileo C₁₋₂ opcionalmente sustituido con uno o más grupos fluoro; o

(d) metileno opcionalmente sustituido con uno o más grupos fluoro.

6. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R³ representa:

35

(a) un grupo heteroarilo de 5-6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o -N(alquilo C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄), cuyos últimos tres grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos fluoro;

(b) un grupo heteroarilo de 5-6 miembros seleccionado entre pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo, en donde cada grupo heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más fluoro, cloro, bromo, alquilo C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂ o grupos -N(alquilo C₁₋₂)(alquilo C₁₋₂), cuyos últimos tres grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos fluoro;

40

(c) un grupo heteroarilo de 5 miembros seleccionado entre pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo y tetrazolilo, en donde cada grupo heteroarilo de 5 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más fluoro, cloro, bromo o grupos alquilo C₁₋₂, cuyos grupos alquilo C₁₋₂ están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos fluoro;

45

(d) pirrol-1-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-4-ilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-5-ilo o 1,2,4-triazol-1-ilo, en donde cada grupo heteroarilo de 5 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más fluoro, metilo o grupos etilo, cuyos últimos dos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos fluoro; o

50

(e) pirazol-1-ilo, imidazol-1-ilo o 1,2,4-triazol-1-ilo.

7. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde X representa:

(a) -O-, -S- o un enlace directo; o

55

(b) -O- o un enlace directo;

y/o

en donde cada uno de R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a5}, R^{a6}, R^{a7}, R^{a8}, R^{a9}, R^{a10}, R^{a11} y R^{a12} independientemente representa H o alquilo C₁₋₂, cuyos grupos alquilo C₁₋₂ están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos fluoro.

60

8. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

1-{4-fenoxi-3-[(1H-pirazol-1-il)metil]fenil}-3-fenil-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona;

65

1-{3-[(1H-imidazol-1-il)metil]-4-fenoxifenil}-3-fenil-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona;

1-{4-fenoxi-3-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]fenil}-3-fenil-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona;

1-[4-(4-etilfenoxi)-3-[(1H-pirazol-1-il)metil]fenil]-3-metil-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona;
 1-metil-3-{2-[(1H-pirazol-1-il)metil]-[1,1'-bifenil]-4-il}-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona;
 1-{3-[(1H-imidazol-1-il)metil]-4-fenoxifenil}-3-(3-metilfenil)-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona;
 1-{3-[(1H-imidazol-1-il)metil]-4-fenoxifenil}-3-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona;
 5 1-[4-(4-fluorofenoxi)-3-[(1H-imidazol-1-il)metil]fenil]-3-(3-metilfenil)-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona;
 1-{3-[(1H-imidazol-2-il)metoxi]-4-fenoxifenil}-3-(3-metilfenil)-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona;
 1-{3-[(1H-imidazol-5-il)metoxi]-4-fenoxifenil}-3-(3-metilfenil)-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona;
 1-{3-[(4-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-4-fenoxifenil}-3-(3-metilfenil)-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona;
 10 1-{3-[(5-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-4-fenoxifenil}-3-(3-metilfenil)-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona;
 1-{3-[(4-fluoro-1H-imidazol-1-il)metil]-4-fenoxifenil}-3-(3-metilfenil)-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona;
 1-{3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-4-fenoxifenil}-3-(3-metilfenil)-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona;
 1-{3-[(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)metil]-4-fenoxifenil}-3-fenil-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona;
 1-{3-[(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)metil]-4-fenoxifenil}-3-(3-metilfenil)-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona;
 15 1-{3-[(1H-imidazol-4-il)metil]-4-fenoxifenil}-3-fenil-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona;
 1-(3-metilfenil)-3-{3-[2-oxo-2-(1H-pirazol-1-il)etoxi]-4-fenoxifenil}-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona;
 1-(3-metilfenil)-3-{4-fenoxi-3-[(1H-pirazol-1-il)metil]fenil}-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona;
 1-{3-[(4-etil-1H-pirazol-1-il)metil]-4-fenoxifenil}-3-fenil-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona;
 1-{3-[(4-etil-1H-pirazol-1-il)metil]-4-fenoxifenil}-3-(3-metilfenil)-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona y
 20 1-{3-[(4-(difluorometil)-1H-imidazol-1-il)metil]-4-fenoxifenil}-3-(3-metilfenil)-1,3,5-triazinan-2,4,6-triona;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

10. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables del mismo o una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 9, para su uso en medicina.

11. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables del mismo o una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 9, para su uso en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad **caracterizada por** señalización deteriorada de las neurotrofinas y/u otros factores tróficos, en donde la enfermedad **caracterizada por** señalización deteriorada de las neurotrofinas y/u otros factores tróficos es:

(a) seleccionada entre enfermedad de Alzheimer, depresión, enfermedad de Parkinson, otros trastornos parkinsonianos y/u otras tauopatías, demencia por cuerpos de Lewy, esclerosis múltiple, enfermedad de Huntington, deterioro cognitivo leve, lesiones cerebrales (que incluyen lesiones cerebrales traumáticas), accidente cerebrovascular, otros trastornos de demencia, enfermedades neuromotoras, enfermedad de Pick, daño de la médula espinal, lesión por isquemia hipóxica, disfunción cognitiva, enfermedad de las arterias coronarias, obesidad, síndrome metabólico, diabetes, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, neuropatía diabética (que incluye complicaciones de la misma tales como osteoporosis, trastornos dolorosos del tejido conjuntivo y rupturas de tendones), regeneración de tejidos, función motora, lesión nerviosa, pérdida de audición, ceguera, enfermedades oculares posteriores, enfermedad del ojo seco, queratitis neurotrófica, glaucoma, presión intraocular elevada (IOP), retinitis pigmentosa, trastornos de estrés postraumático, síndrome de WAGR, enfermedades del tracto olfativo, pérdida de olfato, disfunción olfativa, ansiedad, síndrome del cromosoma X frágil, síndrome de hipoventilación central congénita, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de ansiedad generalizada, trastornos de la alimentación, trastorno bipolar, síndrome de fatiga crónica, neuromielitis óptica, síndrome de Rett, ataxia de Friedrich, síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño y estreñimiento, que incluye, en particular, estreñimiento en la enfermedad de Parkinson, estreñimiento de tránsito lento y estreñimiento inducido por opioides; o

(b) seleccionado entre el grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, otras enfermedades parkinsonianas, otras tauopatías, demencia por cuerpos de Lewy, enfermedades neuromotoras, enfermedad de Pick, obesidad, síndrome metabólico, diabetes, neuropatía diabética, estreñimiento y síndrome de Rett.

12. El compuesto para su uso como se reivindica en la reivindicación 11, en donde la enfermedad **caracterizada por** señalización deteriorada de las neurotrofinas y/u otros factores tróficos se selecciona entre el grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, disfunción cognitiva, depresión y síndrome de Rett, preferentemente en donde la enfermedad es enfermedad de Alzheimer.

13. El compuesto para su uso como se reivindica en la reivindicación 11, en donde la enfermedad **caracterizada por** señalización deteriorada de las neurotrofinas y/u otros factores tróficos se selecciona entre el grupo que consiste en daño de la médula espinal, accidente cerebrovascular, hipoxia, isquemia y/o lesión cerebral, que incluye lesión cerebral traumática.

14. Un producto de combinación que comprende:

- (I) un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y
 (II) uno o más de otros agentes terapéuticos que son útiles en el tratamiento o prevención de una enfermedad **caracterizada por** señalización deteriorada de las neurotrofinas y/u otros factores tróficos, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13,

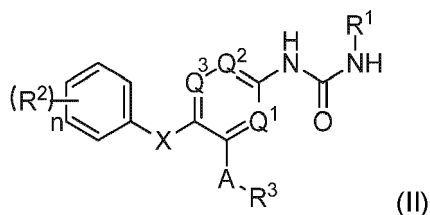
en donde cada uno de los componentes (I) y (II) se formula mezclado, opcionalmente con un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

15. Un kit de partes que comprende:

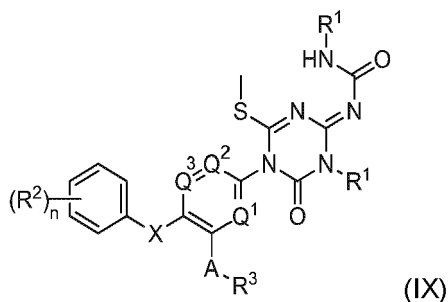
- (a) una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, formulado junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable y (b) una composición farmacéutica que comprende uno o más de otros agentes terapéuticos que son útiles en el tratamiento o prevención de una enfermedad **caracterizada por** señalización deteriorada de las neurotrofinas y/u otros factores tróficos, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, formulada junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable,

cuyos componentes (a) y (b) se proporcionan cada uno en una forma que es adecuada para su administración junto con el otro.

16. Un proceso para la preparación de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que incluye una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula II,



en donde R^1 , R^2 , R^3 , Q^1 , Q^2 , Q^3 , X, A y n son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, con isocianato de etoxycarbonilo o la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula IX



en donde R^1 , R^2 , R^3 , Q^1 , Q^2 , Q^3 , X, A y n son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en presencia de un ácido adecuado.