

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 357**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06841391 .3**
96 Fecha de presentación: **18.12.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1968977**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.09.2008**

54 Título: **DERIVADOS DE ARIL-ISOXAZOL-4-IL-IMIDAZO[1,5-A]PIRIDINA.**

30 Prioridad:
27.12.2005 EP 05112988

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.03.2012

73 Titular/es:
**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
GRENZACHERSTRASSE, 124
4070 BASEL, CH**

72 Inventor/es:
**BUETTELMANN, Bernd;
DONG, Jiaqiang;
HAN, Bo;
KNUST, Henner y
THOMAS, Andrew**

74 Agente/Representante:
Isern Jara, Jorge

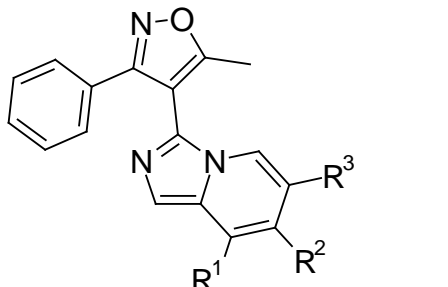
ES 2 376 357 T3

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 aril-isoxazol-4-il-imidazo[1,5-a]piridina.

La presente invención se refiere a derivados de aril-isoxazol-4-il-imidazo[1,5-a]piridina de la fórmula I:



5 en la que:

R^1 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, benciloxi o $-O-(CH_2)_n-(CO)-$ heteroarilo de 5 ó 6 eslabones opcionalmente sustituido por arilo y alquilo inferior;

R^2 es hidrógeno, alquilo inferior o $-(CO)-R^a$;

R^3 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo inferior o $-(CO)-R^a$;

10 R^a es hidroxilo, alcoxi inferior, $NR'R''$, en el que R' y R'' con independencia entre sí son hidrógeno, cicloalquilo, heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones o alquilo inferior opcionalmente sustituido por cicloalquilo, ciano, heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones;

y a sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 Se ha encontrado que este grupo de compuestos presentan una gran afinidad y selectividad para los sitios de fijación del receptor GABA A $\alpha 5$ y pueden ser útiles como mejoradores cognitivos o para el tratamiento de trastornos cognitivos, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer.

20 Los receptores del principal neurotransmisor inhibitorio, el ácido gamma-aminobutírico (GABA), se dividen en dos grupos principales: (1) los receptores GABA A, que son miembros de la superfamilia de receptores de canales iónicos controlados por ligandos (ligand-gated) y (2) los receptores GABA B, que son miembros de la familia de receptores fijados sobre la proteína G. El complejo de receptor GABA A, que es un polímero proteico heteropentamérico fijado sobre membrana, se compone principalmente de las subunidades α , β y γ .

25 Hasta el momento presente se han clonado y secuenciado un total de 21 subunidades de receptores GABA A. Se necesitan tres tipos de subunidades (α , β y γ) para construir los receptores GABA A recombinantes, que imitan en alto grado las funciones bioquímicas, electrofísicas y farmacológicas de los receptores GABA A nativos, obtenidos de células cerebrales de mamíferos. Existen indicios muy fundados de que el sitio de fijación de la benzodiazepina está situado entre las subunidades α y γ . Entre los receptores GABA A recombinantes, el $\alpha 2\gamma 2$ imita muchos efectos de los subtipos clásicos de tipo I BzR, mientras que los canales iónicos $\alpha 2\beta 2$, $\alpha 3\beta 2\gamma 2$ y $\alpha 5\beta 2\gamma 2$ se denominan tipo II BzR.

30 McNamara y Skelton han publicado en *Psychobiology* 21, 101-108 que el agonista inverso β -CCM de receptor de benzodiazepina mejora el aprendizaje espacial en el laberinto de agua de Morris. Sin embargo, el β -CCM y otros agonistas inversos de receptores de benzodiazepina convencionales son proconvulsivos o convulsivos, lo cual impide su utilización como agentes mejoradores de conocimiento en los humanos. Además, estos compuestos no son selectivos de las subunidades de receptores GABA A, mientras que un agonista inverso parcial o totalmente de un receptor GABA A $\alpha 5$, que esté relativamente faltado de actividad en los sitios de fijación de los receptores GABA A $\alpha 1$ y/o $\alpha 2$ y/o $\alpha 3$, podrá utilizarse para fabricar un medicamento que sea útil para mejorar la cognición y presente una actividad proconvulsiva reducida o nula. Es posible además utilizar los agonistas inversos de GABA A $\alpha 5$ que no estén libres de actividad en los sitios de fijación de los receptores GABA A $\alpha 1$ y/o $\alpha 2$ y/o $\alpha 3$ pero que sean funcionalmente selectivos de las subunidades que contienen el $\alpha 5$. Con todo, son preferidos los agonistas inversos que son selectivos de las subunidades GABA A $\alpha 5$ y además están relativamente exentos de actividad para los sitios de fijación de los receptores GABA A $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$.

40 La WO 01/34603 describe ciertos derivados de imidazo- y triazo-quinolina.

Son objetos de la presente invención los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, la obtención de los compuestos recién mencionados, los medicamentos que los contienen y su fabricación así como el uso de los compuestos recién mencionados para la prevención de enfermedades, en especial de enfermedades y trastornos del tipo mencionado anteriormente y para la fabricación de los medicamentos correspondientes.

5 La indicación más preferida con arreglo a la presente invención es la enfermedad de Alzheimer.

Las definiciones siguientes de los términos generales empleados en la presente descripción se aplican a los términos en cuestión con independencia de si aparecen solos o en combinación.

10 Tal como se utiliza en esta descripción, el término "alquilo inferior" indica un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene 1-7 átomos de carbono, con preferencia 1 - 4, por ejemplo, el metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo y similares.

El término "alcoxi inferior" denota un grupo alquilo inferior, ya definido, unido a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos de grupos alcoxi inferior son metoxi y etoxi.

El término "arilo" significa un anillo carbonado insaturado, por ejemplo un resto fenilo, bencilo o naftilo. Un grupo arilo preferido es el fenilo.

15 El término "halógeno" indica cloro, yodo, flúor o bromo.

El término "cicloalquilo" denota un anillo alquilo cíclico, que tiene de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

20 El término "heterocicloalquilo" significa un anillo de 5 ó 6 eslabones que contiene de uno a tres heteroátomos, por ejemplo átomos de N, O o S. Son ejemplos de estos grupos heterocicloalquilo el morfolinilo y el tetrahidropiranilo así como aquellos grupos que se ilustran específicamente en los ejemplos que se describen a continuación.

El término "heteroarilo" denota un anillo aromático de 5 ó 6 eslabones, que contiene de uno a tres heteroátomos, por ejemplo átomos de N, O o S. Son ejemplos de tales restos heteroarilo aromáticos el piridinilo, triazolilo, isoxazolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo o pirazinilo.

25 El término "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" abarca las sales de ácidos inorgánicos y orgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metano-sulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

30 Son preferidos los compuestos, que tienen una actividad de fijación (hKi) inferior a 100 nM y son selectivos de las subunidades GABA A $\alpha 5$ y están relativamente exentos de actividad en los sitios de fijación de los receptores GABA A $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$.

Tal como se ha mencionado antes son compuestos de la invención aquellos compuestos de la fórmula I, en la que:

35 R^1 es hidrógeno, halógeno (con preferencia Cl y Br), hidroxilo, alquilo inferior (con preferencia metilo), benciloxi o $-O-(CH_2)-(CO)$ -heteroarilo de 5 ó 6 eslabones (con preferencia isoxazolilo) opcionalmente sustituido por arilo (con preferencia fenilo) y alquilo inferior (con preferencia metilo);

R^2 es hidrógeno, alquilo inferior (con preferencia metilo o etilo) o $-(CO)-R^a$;

R^3 es hidrógeno, halógeno (con preferencia Cl o Br), ciano, alquilo inferior (con preferencia metilo o etilo) o $-(CO)-R^a$;

40 R^a es hidroxilo, alcoxi inferior (con preferencia metoxi o etoxi), $NR'R''$, en el que R' y R'' con independencia entre sí son hidrógeno, cicloalquilo (con preferencia ciclopropilo), heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones (con preferencia morfolinilo o tetrahidropiranilo) o alquilo inferior opcionalmente sustituido por cicloalquilo (con preferencia ciclopropilo), ciano, heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones (con preferencia morfolinilo o tetrahidropiranilo) o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones (con preferencia piridinilo o furanilo);

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

45 En cierta forma de ejecución de los compuestos de la fórmula I de la invención, R^3 es hidrógeno, por ejemplo el siguiente compuesto: 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazo[1,5-a]piridina.

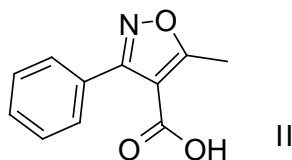
En cierta forma de ejecución de los compuestos de la fórmula I de la invención, R^3 es $-(CO)-R^a$, en el que R^a es alcoxi inferior o $NR'R''$, en el que R' y R'' con independencia entre sí son hidrógeno, cicloalquilo, heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones o alquilo inferior opcionalmente sustituido por cicloalquilo, ciano, heterocicloalquilo de 5 ó 6

eslabones o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, por ejemplo los compuestos siguientes: 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazo[1,5-a]piridina-6-carbonitrilo y 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazo[1,5-a]piridina-6-carboxilato de metilo.

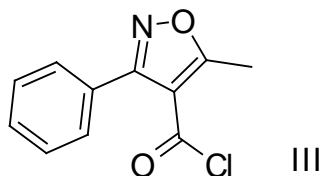
Los presentes compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse por métodos ya conocidos de la técnica, por ejemplo mediante el proceso que se describe a continuación, dicho proceso consiste en:

5

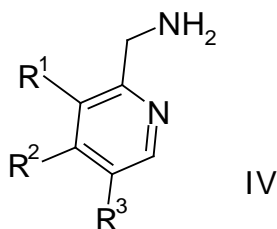
hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



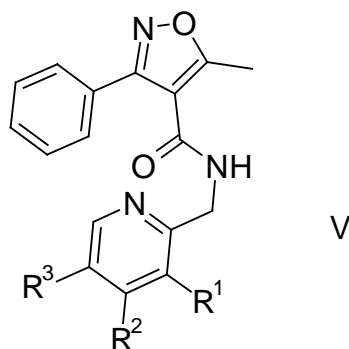
con cloruro de tionilo para obtener un compuesto de fórmula



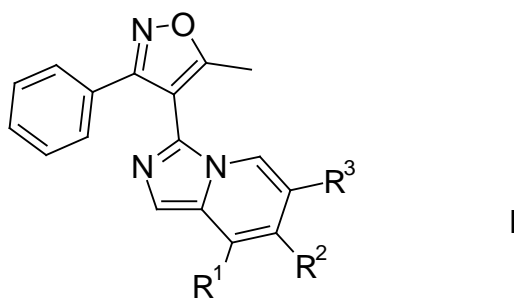
10 que después puede hacerse reaccionar con un compuesto de la fórmula IV



para obtener un compuesto de la fórmula V



15 que seguidamente puede hacer reaccionar con un agente deshidratante, por ejemplo el oxiclورو de fósforo, en un disolvente idóneo, por ejemplo el dicloroetano, para obtener un compuesto de la fórmula I

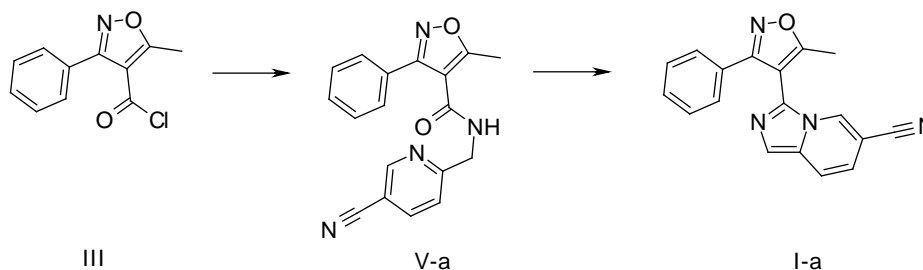


en la que R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados definidos antes,

y, si se desea, convertir un compuesto de la fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable.

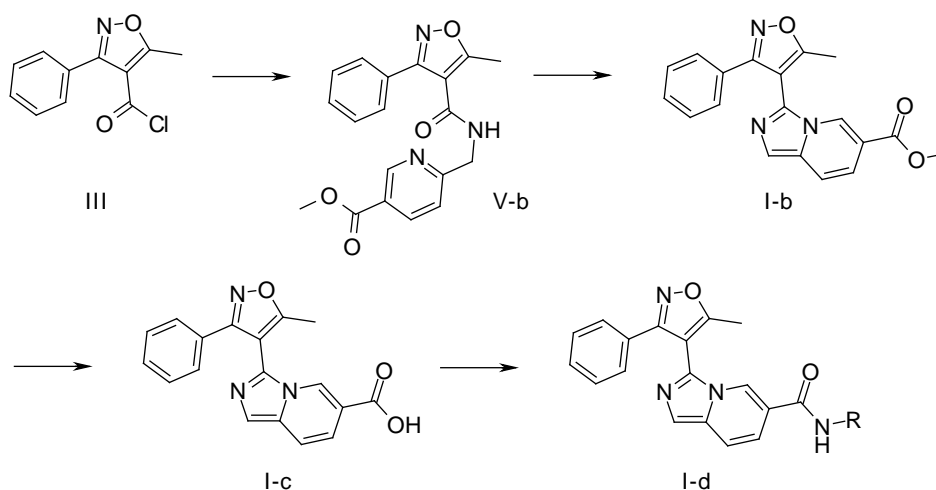
5 En los siguientes esquemas se describe con mayor detalle el proceso de obtención de los compuestos de la fórmula I.

Esquema 1



10 Se trata el cloruro del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico III con la sal clorhidrato del 6-aminometilnicotinonitrilo IV (no representado en el esquema 1) en una mezcla de acetato de etilo y agua a 0 °C, obteniéndose el producto intermedio amida V-a, que puede calentarse a reflujo con el oxiclorigeno de fósforo en dicloroetano para obtener el compuesto de la fórmula I-a.

Esquema 2



15 Como alternativa puede tratarse el cloruro del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico III con el 6-aminometilnicotinonato de metilo IV (no representado en el esquema 2) en una mezcla de acetato de etilo y agua a 0 °C, obteniéndose el compuesto intermedio amida V-b, que puede calentarse a reflujo con oxiclorigeno de fósforo en dicloroetano para obtener el compuesto de la fórmula I-b. Entonces puede saponificarse el éster con hidróxido de litio en una mezcla de metanol, THF y agua, obteniéndose el ácido de la fórmula I-c, que puede activarse con arreglo

a procedimientos estándar con la 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida, 1-hidroxibenzotriazol, trietilamina y después hacerse reaccionar con una amina (RNH₂) a elegir, para obtener los compuestos de la fórmula I-d.

5 Tal como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente utilizables poseen propiedades farmacológicas valiosas. Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son ligandos de los receptores GABA A que contienen la subunidad $\alpha 5$ y, por consiguiente, son útiles para la terapia en la que se requiere una mejora del conocimiento.

Los compuestos se investigan con arreglo a los procedimientos de ensayo que se describen seguidamente.

Preparación de membrana y ensayo de fijación

10 Se determina la afinidad de los compuestos con los subtipos de receptores GABA A por competición por la fijación del flumazenilo[H³] (85 Ci/mmol; Roche) con las células HEK293 que expresan receptores de rata (transfectados de modo estable) o humanos (transfectados de forma provisional) de composición $\alpha 1\beta 3\gamma 2$, $\alpha 2\beta 3\gamma 2$, $\alpha 3\beta 3\gamma 2$ y $\alpha 5\beta 3\gamma 2$.

15 Se suspenden los culotes de células en tampón Krebs-tris (4,8 mM KCl, 1,2 mM CaCl₂, 1,2 mM MgCl₂, 120 mM NaCl, 15 mM Tris; pH 7,5; tampón de ensayo de fijación), se homogeneizan en el Polytron durante unos 20 s sobre hielo y se centrifugan durante 60 min a 4 °C (50.000 rpm; Sorvall, rotor: SM24 = 20.000 rpm). Se suspenden de nuevo los culotes de las células en tampón Krebs-tris y se homogeneizan en el Polytron durante unos 15 s sobre hielo. Se determina la proteína (método Bradford, Bio-Rad) y se preparan partes alícuotas de 1 ml de que se almacenan a -80 °C.

20 Se llevan a cabo los ensayos de fijación de radioligando en un volumen de 200 μ l (placas de 96 hoyos) que contienen 100 μ l de membranas celulares, flumazenilo[H³] en una concentración de 1 nM para las subunidades $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ y 0,5 nM para las subunidades $\alpha 5$ y el compuesto a ensayar en un intervalo de 10^{-10} a 3×10^{-6} M. Se define la fijación no específica con diazepam 10^{-5} M y representa típicamente menos de un 5 % de la fijación total. Las muestras a ensayar se incuban hasta el equilibrio durante 1 hora a 4 °C y se recoge sobre filtro GF/C Uni (Packard) por filtración empleando un recolector Packard y lavando con tampón de lavado enfriado con hielo (50 mM Tris; pH 7,5). Después de secar se detecta la radiactividad retenida en el filtro mediante recuento de centelleo en fase líquida. Los valores K_i se calculan empleando el programa Excel-Fit (Microsoft) y son el promedio de dos determinaciones.

30 Los compuestos de los ejemplos adjuntos se ensayan en el método recién descrito y todos ellos poseen un valor K_i de desplazamiento de flumazenilo[H³] de las subunidades $\alpha 5$ del receptor GABA A de la rata de 100 nM o menos. En una forma preferida de ejecución, los compuestos de la invención son selectivos para la fijación de la subunidad $\alpha 5$ frente a las subunidades $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$. El compuesto del ejemplo 1, a saber la 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazo[1,5-a]piridina, tiene un valor K_i[nM] $\alpha 5$ de 77,9 nM.

35 Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables pueden emplearse como medicamentos, p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios o parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

40 Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables pueden procesarse con excipientes inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la producción de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. La lactosa, el almidón de maíz o derivados del mismo, el talco, el ácido esteárico o sus sales, etc. pueden utilizarse como excipientes p.ej. para tabletas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los excipientes idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son p.ej. los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos y líquidos, etc.

Los excipientes idóneos para la fabricación de soluciones y jarabes son p.ej. el agua, los polioles, la sacarosa, el azúcar invertido, la glucosa, etc.

45 Los excipientes idóneos para las soluciones inyectables son p.ej. el agua, los alcoholes, los polioles, la glicerina, los aceites vegetales, etc.

Los excipientes idóneos para supositorios son p.ej. los aceites naturales e hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles semilíquidos y líquidos, etc.

50 Las preparaciones farmacéuticas pueden contener, además, conservantes, solubilizantes, humectantes, emulsio-nantes, edulcorantes, colorantes, aromas, sales para la variar la presión osmótica, tampones, enmascarantes o anti-oxidantes. Pueden contener también otras sustancias terapéuticamente valiosas.

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y deberá ajustarse, obviamente, a las características individuales de cada caso particular. En general, en el caso de administración oral puede ser apropiada una

dosificación diaria de 10 a 1000 mg de un compuesto de la fórmula general I, aunque el límite superior mencionado podrá rebasarse, si fuera necesario.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención. Todas las temperaturas se indican en grados centígrados.

Ejemplo A

5 Se fabrican por un método usual tabletas de la composición siguiente:

	<u>mg/tableta</u>
sustancia activa	5
lactosa 45	
almidón de maíz	15
10 celulosa microcristalina	34
estearato magnésico	1
peso de la tableta	100

Ejemplo B

15 Se fabrican cápsulas de la composición siguiente:

	<u>mg/cápsula</u>
sustancia activa	10
lactosa 155	
almidón de maíz	30
20 talco	5
peso envasado en la cápsula	200

En una mezcladora se mezclan en primer lugar la sustancia activa, la lactosa y el almidón de maíz y después se pasan a una máquina trituradora. Se devuelve la mezcla a la mezcladora y se le añade el talco y se mezclan a fondo. Se envasa la mezcla con una máquina en cápsulas de gelatina dura.

25 Ejemplo C

Se fabrican supositorios de la composición siguiente:

	<u>mg/sup.</u>
sustancia activa	15
masa de supositorio	1285
30 total	1300

En un recipiente de cristal o de acero se funde la masa del supositorio, se mezcla a fondo y se enfría a 45°C. A continuación se le añade la sustancia activa finamente pulverizada y se agita hasta conseguir su dispersión total. Se vierte la mezcla sobre molde de supositorio del tamaño adecuado, se deja enfriar, después se extraen los supositorios de los moles y se envasan individualmente en papel de cera o en lámina metálica.

35 Los siguientes ejemplos 1 - 5 se facilitan a título ilustrativo de la invención. Estos deberán considerarse como representativos de los mismos.

Ejemplo 1

3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazo[1,5-a]piridina

a) (piridin-2-ilmetil)-amida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico

40 Se calienta a reflujo durante 3 h una mezcla del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (4,06 g, 20 mmoles, producto comercial) y cloruro de tionilo (5 ml). Por evaporación de todos los componentes volátiles se obtiene el cloruro del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (4,4 g, 93%) en forma de aceite amarillo, que se emplea sin más purificación para la reacción siguiente. A una mezcla de una solución acuosa de 2-picolilamina (0,182 g, 1,68 mmoles) en agua (2 ml) y acetato de etilo (4 ml) se le añade en una porción el hidrogenocarbonato sódico (362 mg, 4,2 mmoles). Después se añade por goteo con agitación intensa el cloruro del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (0,31 g, 1,4 mmoles) en acetato de etilo (2 ml) enfriando con un baño de hielo para mantener la temperatura en 0 °C. Una vez finalizada la adición se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante

18 h. Después se diluye la solución resultante con acetato de etilo. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,38 g, 93%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 294,1 [M+H]⁺.

5 b) 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazo[1,5-a]piridina

A una solución de la (piridin-2-ilmetil)-amida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (0,293 g, 1 mmol) en dicloroetano (5 ml) se le añade con una jeringuilla el oxicloruro de fósforo (0,47 ml, 5 mmoles) y se calienta la mezcla resultante a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluye la mezcla con diclorometano. Entonces se añade lentamente una solución saturada de bicarbonato sódico (15 ml) fría y se agita vigorosamente la mezcla durante 15 min. Se separa la fase orgánica y se extrae la acuosa con diclorometano. Se reúnen los extractos, se lavan con agua, se secan con sulfato sódico y se concentran. Por purificación mediante HPLC preparativa a través de fase inversa [0,1% de amoníaco acuoso (del 25%)] se obtiene el compuesto epigrafiado (0,13 g, 47%) en forma de sólido anaranjado. EM: m/e = 276,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 2

15 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazo[1,5-a]piridina-6-carbonitrilo

a) (5-ciano-piridin-2-ilmetil)-amida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico

Del modo descrito en el ejemplo 1a se convierte el cloruro del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (0,266 g, 1,2 mmoles), empleando la sal clorhidrato del 6-aminometil-nicotinonitrilo (0,17 g, 1 mmol) en lugar de la 2-picolilamina, en el compuesto epigrafiado (296 mg, 93%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 319,0 [M+H]⁺.

b) 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazo[1,5-a]piridina-6-carbonitrilo

Del modo descrito en el ejemplo 1b se convierte la (5-ciano-piridin-2-ilmetil)-amida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (0,12 g, 0,377 mmoles) en el compuesto epigrafiado (60 mg, 44%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 301,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 3

3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazo[1,5-a]piridina-6-carboxilato de metilo

a) 6-[[5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carbonil]-amino]-metil]-nicotinato de metilo

Del modo descrito en el ejemplo 1a se convierte el cloruro del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (0,5 g, 2,26 mmoles), empleando el 6-aminometil-nicotinato de metilo (313 mg, 1,88 mmoles) (J. Med. Chem. **45**, 5005-5022, 2002) en lugar de la 2-picolilamina, en el compuesto epigrafiado (0,56 g, 85 %), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 352,0 [M+H]⁺.

b) 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazo[1,5-a]piridina-6-carboxilato de metilo

Del modo descrito en el ejemplo 1b se convierte el 6-[[5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carbonil]-amino]-metil]-nicotinato de metilo (0,56 g, 1,6 mmoles) en el compuesto epigrafiado (0,266 g, 50 %), que se obtiene en forma de sólido amarillo. EM: m/e = 334,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 4

ciclopropilmetil-amida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazo[1,5-a]piridina-6-carboxílico

a) ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazo[1,5-a]piridina-6-carboxílico

A una suspensión de 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazo[1,5-a]piridina-6-carboxilato de metilo (0,25 g, 0,75 mmoles) en agua (6 ml) y metanol (3 ml) se le añade en una porción el hidróxido de litio monohidratado (0,21 g, 5 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 4,5 h. Después de la concentración (eliminación del metanol), se extrae la mezcla restante con éter de dietilo. Después se acidifica la fase acuosa a pH = 5 con HCl acuoso (2N). Se recoge por filtración el precipitado ligeramente amarillo y se lava con agua, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,2 g, 83 %) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 320,1 [M+H]⁺.

b) ciclopropilmetil-amida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazo[1,5-a]piridina-6-carboxílico

- 5 Se agita a temperatura ambiente durante una noche una solución que contiene el ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazo[1,5-a]piridina-6-carboxílico (58 mg, 0,18 mmoles), 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-carbodiimida (52 mg, 0,27 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (24 mg, 0,18 mmoles), trietilamina (60 μ l, 0,45 mmoles) y ciclopropil-metilamina (20 mg, 0,27 mmoles) en DMF (1 ml). Por purificación mediante HPLC preparativa a través de fase inversa [0,1% de amoníaco acuoso (del 25%)] se obtiene el compuesto epigrafiado (34 mg, 50 %) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 373,3 [M+H]⁺.

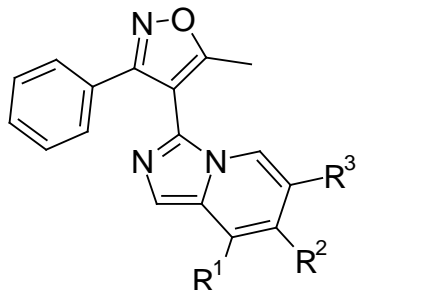
Ejemplo 5

(tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazo[1,5-a]piridina-6-carboxílico

- 10 Del modo descrito en el ejemplo 4b se convierte el ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazo[1,5-a]piridina-6-carboxílico (58 mg, 0,18 mmoles), empleando la tetrahidropiran-4-ilamina (28 mg, 0,27 mmoles) en lugar de la ciclopropil-metilamina, en el compuesto epigrafiado (40 mg, 55%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e (ESI) = 403,3 [M+H]⁺.

REIVINDICACIONES

1. Derivados de aril-isoxazol-4-il-imidazo[1,5-a]piridina de la fórmula I:



5 en la que:

R^1 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-7} , benciloxi u $-O-(CH_2)-(CO)-$ heteroarilo de 5 ó 6 eslabones opcionalmente sustituido por arilo y alquilo C_{1-7} ;

R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-7} o $-(CO)-R^a$;

R^3 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-7} o $-(CO)-R^a$;

10 R^a es hidroxilo, alcoxi C_{1-7} , $NR'R''$, en el que R' y R'' con independencia entre sí son hidrógeno, cicloalquilo

C_{3-7} , heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones o alquilo C_{1-7} opcionalmente sustituido por cicloalquilo C_{3-7} , ciano, heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones;

en donde arilo significa fenilo, bencilo o naftilo,

15 en donde heterocicloalquilo de 5 o 6 eslabones denota un anillo de 5 o 6 eslabones saturado conteniendo de uno a tres heteroátomos elegidos entre átomos de N, O o S,

y en donde heteroarilo de 5 o 6 eslabones denota un anillo aromático de 5 o 6 eslabones conteniendo uno a tres heteroátomos elegidos entre átomos de N, O o S;

y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 2. Los derivados de aril-isoxazol-4-il-imidazo[1,2-a]piridina de la fórmula I según la reivindicación 1, en los que R^3 es hidrógeno.

3. Los derivados de aril-isoxazol-4-il-imidazo[1,2-a]piridina de la fórmula I según la reivindicación 2, en donde dicho derivado es la 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazo[1,5-a]piridina.

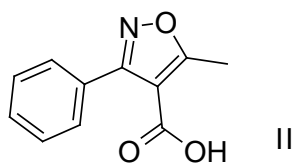
25 4. Los derivados de aril-isoxazol-4-il-imidazo[1,2-a]piridina de la fórmula I según la reivindicación 1, en los que R^3 es $-(CO)-R^a$, en el que R^a es alcoxi C_{1-7} o $NR'R''$, en el que R' y R'' con independencia entre sí son hidrógeno, cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones o alquilo C_{1-7} opcionalmente sustituido por cicloalquilo C_{3-7} , ciano, heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones;

en donde heterocicloalquilo de 5 o 6 eslabones denota un anillo de 5 o 6 eslabones saturado conteniendo de uno a tres heteroátomos elegidos entre átomos de N, O o S,

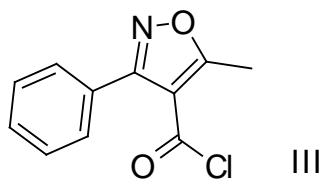
30 y en donde heteroarilo de 5 o 6 eslabones denota un anillo aromático de 5 o 6 eslabones conteniendo uno a tres heteroátomos elegidos entre átomos de N, O o S;

5. Los derivados de aril-isoxazol-4-il-imidazo[1,2-a]piridina de la fórmula I según la reivindicación 4, en donde dichos derivados son: 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazo[1,5-a]piridina-6-carbonitrilo y 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazo[1,5-a]piridina-6-carboxilato de metilo.

35 6. Un proceso para la obtención de compuestos de la fórmula I definida en la reivindicación 1, cuyo proceso consiste en hacer reaccionar un compuesto la fórmula II

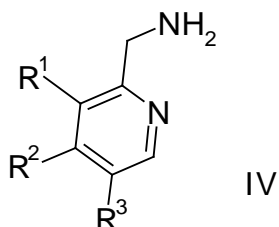


con cloruro de tionilo para obtener un compuesto de fórmula III

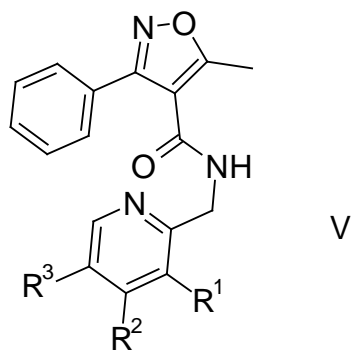


5

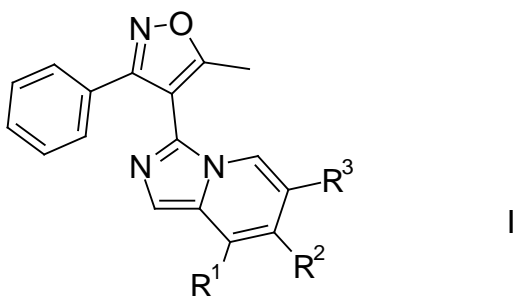
que después puede hacerse reaccionar con un compuesto de la fórmula IV



para obtener un compuesto de la fórmula V



10 que seguidamente puede hacer reaccionar con un agente deshidratante, en un disolvente idóneo, para obtener un compuesto de la fórmula I



en la que R¹, R² y R³ tienen los significados definidos antes,

y, si se desea, convertir un compuesto de la fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable.

7. El proceso según la reivindicación 6, en el que el reactivo deshidratante es el oxiclورو de fósforo y el disolvente es el dicloroetano.

5 8. Un medicamento que contiene uno o más compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

9. Un medicamento según la reivindicación 8 como mejorador cognitivo para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la subunidad GABA A $\alpha 5$, elegido entre los trastornos cognitivos.

10. Un medicamento según la reivindicación 9 para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

10 11. El uso de un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5 para la fabricación de un medicamento destinado a mejorador cognitivo o para el tratamiento de trastornos cognitivos.

12. El uso de un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.