

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 625**

51 Int. Cl.:

C07D 237/20 (2006.01)

C07D 237/22 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/501 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.07.2009 E 09772156 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2012 EP 2310374**

54 Título: **6-(1-Piperazinil)-pirtazinas sustituidas como antagonistas de receptores 5-HT6**

30 Prioridad:

03.07.2008 EP 08159591

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

20.03.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BARTOLOMÉ-NEBREDÁ, JOSÉ MANUEL;
MACDONALD, GREGOR, JAMES;
VAN GOOL, MICHIEL, LUC, MARIA;
CONDE-CEIDE, SUSANA y
DELGADO-JIMÉNEZ, FRANCISCA**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 398 625 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

6-(1-Piperazinil)-píridazinas sustituidas como antagonistas de receptores 5-HT₆

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevas 6-(1-piperazinil)-píridazinas sustituidas que tienen propiedades antagonistas de 5-HT₆. La invención se refiere adicionalmente a procesos para preparar estos compuestos nuevos, composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto nuevo como un ingrediente activo, así como el uso de dichos compuestos como una medicina.

Antecedentes de la técnica

El documento WO 2003/06604 se refiere, entre otros, a 3-aril-6-piperazin-1-ilpíridazinas con actividad receptora H₃ de histamina que pueden ser usadas en el tratamiento de narcolepsia.

El documento WO 2003/072548 describe derivados de piridinil-sulfona como antagonistas de receptores 5-HT.

Descripción de la invención

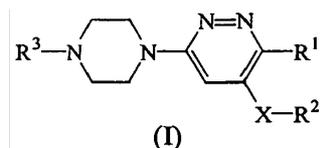
El receptor de 5-hidroxitriptamina (receptor 5HT₆) pertenece a la familia de receptores acoplados a proteínas G y está acoplado a la familia G_s de proteínas G que incluyen el receptor 5-HT₄ y 5-HT₇ que estimulan la actividad de adenilato ciclasa. El receptor 5-HT₆ parece también que regula la actividad neuronal glutaminérgica y colinérgica. Los receptores 5-HT₆ se encuentran selectivamente en las zonas del cerebro involucradas en procesos cognitivos. El bloqueo de serotonina 5-HT₆ puede ser ventajoso en procesos cognitivos superiores como la memoria y cuando se consideran síntomas negativos asociados con la esquizofrenia. De hecho, numerosos datos preclínicos han mostrado que el antagonismo de receptor 5-HT₆ tiene efectos positivos sobre procesos cognitivos en roedores (Mitchell and Neumaier (2005) 5-HT₆ receptors: a novel target for cognitive enhancement. *Pharmacology & Therapeutics* 108:320-333). El receptor 5-HT₆ tiene poca o ninguna expresión en tejidos periféricos, lo que puede dar lugar a una selectividad en la dirección a diana de fármacos con menos efectos secundarios.

Más en general, los compuestos con afinidad por receptores 5-HT₆ pueden ser adicionalmente útiles para el tratamiento de una diversidad de trastornos del sistema nervioso central, ansiedad, depresión, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, enfermedad de Alzheimer, epilepsia y esquizofrenia.

Además, el antagonismo de 5-HT₆ ha estado conectado también con la supresión del apetito y la ingestión de alimentos. La abundancia de los trastornos de ingestión de alimentos, como por ejemplo la obesidad, hacen que sea un problema sanitario público primordial en todos los grupos de edad. Los trastornos de ingestión de alimentos predisponen a diversas enfermedades graves como diabetes, trastornos de los tractos gastrointestinales, enfermedades cardiovasculares, apnea del sueño y osteoartritis. El receptor 5HT₆ ha generado un interés enorme como una diana molecular para el desarrollo de una nueva generación de fármacos anti-obesidad seguros y más eficaces.

Es el objetivo de la presente invención proporcionar nuevos compuestos que sean antagonistas de receptor 5-HT₆ selectivos que tengan interacciones insignificantes con otros receptores que dan lugar a menos efectos secundarios. La invención se refiere adicionalmente a métodos para su preparación y composiciones farmacéuticas que los comprenden. La invención se refiere adicionalmente al uso de estos derivados para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de un impedimento cognitivo y trastornos relacionados con los alimentos.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos según la fórmula (I):



55 y sus formas estereoisómeras, en la cual

R¹ es cloro, trifluorometilo o ciano;

R² es fenilo o fenilo sustituido con halo;

60 R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o piridinilmetilo;

X es -O-, -NH-, -CH₂-, -CH(OH)-, -SO₂-, -CO-, -NH-CH₂-, -O-CH₂-, 1,2-etenodiilo o etinodiilo;

y sus sales por adición y solvatos farmacéuticamente aceptables.

5 La presente invención se describirá seguidamente de forma detallada. En las siguientes fases, los diferentes aspectos de la invención se definen más en detalle. Cada aspecto así definido puede ser combinado con cualquier otro aspecto o aspectos, salvo que se indique claramente lo contrario. En particular, cualquier característica que se indique que es preferida o ventajosa puede ser combinada con cualquier otra característica o características indicadas por ser preferidas o ventajosas.

10

Por ejemplo, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y sus formas estereoisómeras en la cual

R¹ es trifluorometilo;

15 R² es fenilo o fenilo sustituido con halo; preferentemente R² es fenilo sustituido con halo;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o piridinilmetilo; preferentemente R³ es hidrógeno, metilo o piridinilmetilo;

X es -O-, -NH-, -CH₂-, -CH(OH)-, -SO₂-, -CO-, -NH-CH₂-, -O-CH₂-, 1,2-etenodiilo o etinodiilo;

20

y sus sales por adición y solvatos farmacéuticamente aceptables.

La invención se refiere en particular a compuestos de fórmula (I) y sus formas estereoisómeras, en la cual

25 R¹ es trifluorometilo;

R² es fenilo o fenilo sustituido con flúor;

R³ es hidrógeno, metilo o piridinilmetilo;

30

X es -O-, -NH-, -CH₂-, -CH(OH)-, -SO₂-, -CO-, -NH-CH₂-, -O-CH₂-, 1,2-etenodiilo o etinodiilo;

y sus sales por adición y solvatos farmacéuticamente aceptables.

35 Una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que R² es fenilo o fenilo sustituido con 1 o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que R² es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo.

40

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que R² es fenilo o fenilo sustituido con halo.

45 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según cualquiera de las otras realizaciones, en los que halo es flúor.

Entre los compuestos de fórmula (I) y sus formas estereoisómeras, los más interesantes son por ejemplo,

50 4-(4-fluorofenoxi)-6-(1-piperazinil)-3-(trifluorometil)-piridazina,

N-(4-fluorofenil)-6-(1-piperazinil)-3-(trifluorometil)-4-piridazinamina,

4-(fenilmetil)-6-(1-piperazinil)-3-(trifluorometil)-piridazina,

55

fenil[6-(1-piperazinil)-3-(trifluorometil)-4-piridazinil]-metanona,

alfa-fenil-6-(1-piperazinil)-3-(trifluorometil)-4-piridazinemetanol,

60 4-(fenilsulfonil)-6-(1-piperazinil)-3-(trifluorometil)-piridazina,

4-[(Z)-2-(4-fluorofenil)etenil]-6-(1-piperazinil)-3-(trifluorometil)-piridazina,

4-[(E)-2-(4-fluorofenil)etenil]-6-(1-piperazinil)-3-(trifluorometil)-piridazina,

65

4-[(4-fluorofenil)etnil]-6-(1-piperazinil)-3-(trifluorometil)-piridazina,

6-(4-metil-1-piperazinil)-4-[(E)-2-feniletetil]-3-(trifluorometil)-piridazina,

[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-(trifluorometil)-4-piridazinil]fenil-metanona,

5 N-[(4-fluorofenil)metil]-6-(1-piperazinil)-3-(trifluorometil)-4-piridazinamina,

4-[(4-fluorofenil)metoxi]-6-(1-piperazinil)-3-(trifluorometil)-piridazina,

10 4-[(E)-2-feniletetil]-6-(1-piperazinil)-3-(trifluorometil)-piridazina,

N-(4-fluorofenil)-6-(1-piperazinil)-3-(trifluorometil)-4-piridazinamina.2,5HCl.0,5H₂O,

15 4-[(E)-2-feniletetil]-6-[4-(4-piridinilmetil)-1-piperazinil]-3-(trifluorometil)-piridazina,

4-[(E)-2-feniletetil]-6-[4-(2-piridinilmetil)-1-piperazinil]-3-(trifluorometil)-piridazina,

y sus sales por adición y solvatos farmacéuticamente aceptables.

20 Los nombres químicos de los compuestos de la presente invención fueron generados según las reglas de nomenclatura basadas en la entidad Chemical Abstracts Service (CAS). En el caso de formas tautómeras, se generó el nombre de la forma tautómera expuesta de la estructura. Sin embargo, debe estar claro que otras formas tautómeras no expuestas están incluidas también dentro del alcance de la presente invención.

25 Siempre que se use el término "sustituido" en la presente invención, está previsto que indique que uno o más átomos de hidrógeno, preferentemente de 1 a 3 átomos de hidrógeno, más preferentemente 1 hidrógeno en el átomo indicado en la expresión que usa "sustituido", están sustituidos con una selección entre el grupo indicado, con la condición de que la valencia normal del átomo indicado no se sobrepase y que la sustitución de lugar a un compuesto químicamente estable, es decir, un compuesto que sea suficientemente resistente para soportar un aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción y la formulación en forma de un agente terapéutico. Por ejemplo, cuando un fenilo está sustituido con halo, esto significa que dicho fenilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo.

30 En toda esta solicitud, la expresión "alquilo C₁₋₄" define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo o 1,1-dimetiletilo. El término halo como un grupo o parte de un grupo es genérico para flúor, cloro, bromo y yodo, salvo que se indique otra cosa o resulte claro a partir del contexto.

35 Cuando se produce cualquier variable más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

40 Las sales farmacéuticamente aceptables se definen por comprender las formas de sales por adición de ácidos no tóxicas y terapéuticamente activas que son capaces de formar los compuestos según la fórmula (I). Dichas sales pueden ser obtenidas tratando la forma básica de los compuestos según la fórmula (I) con ácido apropiados, por ejemplo, ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos halhídricos, en particular ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido acético, ácido hidroxiacético, ácido propanoico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido ciclámico, ácido salicílico, ácido p-aminosalicílico, ácido pamoico y ácido mandélico. Inversamente, dichas formas de sales pueden ser convertidas en las formas libres mediante tratamiento con una base apropiada. Los compuestos de fórmula (I) que contienen un protón ácido pueden ser convertidos también en sus formas de sales por adición de metales o aminas no tóxicas, mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas de sales básicas apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo, las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo, aminas alifáticas y aromáticas, primarias, secundarias y terciarias como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripopilamina, quinoglídina, piridina, quinolina e isoquinolina; las sales de benzatina, N-metil-D-glucamina, hidrabamina y sales con aminoácidos como, por ejemplo, arginina, lisina y similares. Inversamente, la forma de sal puede ser convertida mediante tratamiento con un ácido en forma de ácido libre.

50 El término sorbato comprende los hidratos y formas de adición de disolventes que sean capaces de formar los compuestos de fórmula (I), así como sus sales. Ejemplos de estas formas son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

65 Se apreciará que algunos de los compuestos de fórmula (I) y sus sales por adición farmacéuticamente aceptables y

formas estereoisómeras pueden contener uno o más centros de quiralidad y existir como formas estereoisómeras.

La expresión "formas estereoisómeras", como se usa con anterioridad, define todas las posibles formas isómeras que puedan poseer los compuestos de fórmula (I). Salvo que se mencione o indique otra cosa, la denominación química de los compuestos indica la mezcla de todas las posibles formas estereoisómeras, conteniendo dichas mezclas todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. Más en particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S; los sustituyentes en radicales (parcialmente) saturados cíclicos bivalentes pueden tener cualquiera de las configuraciones cis o trans. Los compuestos que incluyen enlaces dobles pueden tener una estereoquímica E o Z en dicho enlace doble. Las formas estereoisómeras de los compuestos de fórmula (I) están abarcados dentro del alcance de esta invención.

Cuando se indica una forma estereoisómera específica, esto significa que dicha forma es sustancialmente libre, es decir, asociada con menos de 50%, preferentemente menos de 20%, más preferentemente menos de 10%, incluso más preferentemente menos de 5%, de forma adicionalmente preferente menos de 2% y los más preferentemente menos de 1% del (o de los) otro(s) isómero(s).

Para un uso terapéutico, las sales de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables pueden encontrar uso también, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, ya sean farmacéuticamente aceptables o no, están incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

Los compuestos de fórmula (I) preparados en los procesos descritos con posterioridad pueden ser sintetizados en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que pueden ser separados unos de otros siguiendo procedimientos de resolución bien conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de fórmula (I) pueden ser convertidos en las correspondientes formas de sales diastereómeras mediante reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas diastereómeras son posteriormente separadas, por ejemplo, mediante cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros son liberados a partir de la misma mediante un álcali. Una manera alternativa de separar las formas enantiómeras de los compuestos de fórmula (I) incluye cromatografía líquida usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoisómeras puras pueden ser derivadas también de las correspondientes formas estereoisómeras puras de los materiales de partida apropiados, con la condición de que la reacción se produzca de forma estereoespecífica. Preferentemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizaría mediante métodos estereoespecíficos de preparación. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

En el marco de esta solicitud, un compuesto según la invención se entiende de forma inherente que comprende todas las combinaciones isotópicas de sus elementos químicos. En el marco de esta solicitud, un agente químico, en particular cuando se menciona en relación con un compuesto según la fórmula (I), comprende todos los isótopos y mezclas isotópicas de este elemento. En particular, cuando se menciona hidrógeno, se entiende que se refiere a ^1H , ^2H , ^3H y sus mezclas.

Un compuesto según la invención, por lo tanto, comprende inherentemente un compuesto con uno o más isótopos de uno o más elementos, y sus mezclas, que incluye un compuesto radioactivo, también denominado compuesto radiomarcado, en el que uno o más átomos no radioactivos han sido sustituidos con uno de sus isótopos radioactivos. Mediante la expresión "compuesto radiomarcado" se quiere indicar cualquier compuesto según la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que contiene al menos un átomo radioactivo. Por ejemplo, un compuesto puede ser marcado con positrón o con isótopos radioactivos que emiten radiación Gamma. Para técnicas de unión a radioligandos, el átomo de ^3H o el átomo de ^{125}I es el átomo elegido para ser sustituido. Para formación de imágenes, los isótopos radioactivos emisores de positrones (PET) más comúnmente usados, son ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , todos los cuales son producidos en aceleradores y tienen semividas de 20, 100, 2 y 10 minutos (min), respectivamente. Como las semividas de estos isótopos radioactivos no son tan cortas, solamente es factible usarlos en institución que tengan un acelerador en el lugar para su producción, limitando así su uso. Los más ampliamente usados de estos son ^{18}F , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{201}Tl y ^{123}I . El manejo de estos isótopos radioactivos, su producción, aislamiento e incorporación en una molécula son conocidos para el experto en la técnica.

En particular, el átomo radioactivo se selecciona entre el grupo de hidrógeno, carbono, nitrógeno, azufre, oxígeno y halógeno. En particular, el isótopo radioactivo se selecciona entre el grupo de ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br y ^{82}Br .

Como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones anejas, las formas en singular "uno", "una" y "el o la" incluyen también los referentes en plural, salvo que el contexto establezca claramente otra cosa. Por ejemplo "un compuesto" significa 1 compuesto o más de 1 compuesto.

Los términos anteriormente descritos y otros usados en la memoria descriptiva son bien comprendidos por los expertos en la técnica.

Farmacología

Con el fin de encontrar compuestos activos para el tratamiento de un impedimento cognitivo y trastornos relacionados con los alimentos, se han seleccionado compuestos que interaccionan selectivamente con el receptor 5-HT₆ de serotonina. Los compuestos dentro del alcance de esta invención, se encontró que tenían un perfil limpio, es decir, tenían una baja afinidad por los receptores ensayados, con la excepción del receptor 5-HT₆ de serotonina.

Los compuestos de la presente invención se puede esperar adicionalmente que sean activos en el ensayo (J.S. Rodefer et al., *Neuropsychopharmacology* (2007), 1-10).

Considerando la farmacología anteriormente mencionada de los compuestos de fórmula (I), se deduce que son adecuados para ser usados como una medicina.

Más especialmente, una medicina en el tratamiento o prevención de estados en el que está impedida la cognición, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, enfermedad de Huntingdon, demencia de estructuras de Lewy, demencia debida a enfermedad de HIV, demencia debida a enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; trastornos amnésicos; impedimento cognitivo leve y declive cognitivo relacionado con la edad; para el tratamiento y/o prevención de trastornos y enfermedades de la alimentación, para la regulación del apetito; para el mantenimiento, aumento o reducción del peso corporal, anorexia, bulimia, obesidad, caquexia, diabetes de tipo II (diabetes mellitus no dependiente de insulina), diabetes de tipo II provocada por obesidad; para el tratamiento y/o prevención de la apoplejía; migraña; trauma craneal; epilepsia; síndrome de colon irritado; síndrome de irritación intestinal; para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central; trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delusional, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a un estado médico general, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastorno psicótico no especificado de otro modo; psicosis asociada con demencia; trastorno depresivo principal, trastorno distímico, trastorno disfórico premenstrual, trastorno depresivo no especificado de otra forma, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico, trastorno bipolar no especificado de otra forma, trastorno del estado de ánimo debido a un estado médico general, trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias, trastorno del estado de ánimo no especificado de otra forma; trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés post-traumático; retraso mental; trastornos generalizado del desarrollo; trastornos de déficit de atención, trastorno de déficit de atención/hiperactividad, trastornos de comportamiento perturbado; trastorno de la personalidad de tipo paranoide, trastorno de la personalidad de tipo esquizoide, trastorno de la personalidad de tipo esquizotípico; trastornos de tic, síndrome de Tourette; tricotilomanía; trastorno compulsivo; epilepsia; dependencia de sustancias, abuso de sustancias; retirada de sustancias; para el tratamiento y/o prevención de la adicción y/o retirada de drogas; para el tratamiento y/o prevención de la adicción y/o retirada de la nicotina; para el tratamiento y/o prevención de la adicción y/o retirada del alcohol.

Para optimizar el tratamiento de pacientes que sufren un trastorno como los que se menciona en el párrafo que antecede, los compuestos de fórmula (I) pueden ser administrados conjuntamente con otros compuestos sicotrópicos.

La presente invención proporciona también compuestos para ser usados en un método para tratar animales de sangre caliente que padecen de estos trastornos, comprendiendo dicho método la administración sistémica de una cantidad terapéutica de un compuesto de fórmula (I) eficaz para tratar los trastornos anteriormente descritos.

La presente invención se refiere también al uso de compuestos de fórmula (I) como se definen con anterioridad para la fabricación de un medicamento, más especialmente una medicina en el tratamiento y/o la prevención de estados en los que está impedida la cognición; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, enfermedad de Huntingdon, demencia de estructuras de Lewy, demencia debida a enfermedad de HIV, demencia debida a enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; trastornos amnésicos; impedimento cognitivo leve y declive cognitivo relacionado con la edad; para el tratamiento y/o prevención de trastornos y enfermedades de la alimentación, para la regulación del apetito; para el mantenimiento, aumento o reducción del peso corporal, anorexia, bulimia, obesidad, caquexia, diabetes de tipo II (diabetes mellitus no dependiente de insulina), diabetes de tipo II provocada por obesidad; para el tratamiento y/o prevención de la apoplejía; migraña; trauma craneal; epilepsia; síndrome de colon irritado; síndrome de irritación intestinal; para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central; trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delusional, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a un estado médico general, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastorno psicótico no especificado de otro modo; psicosis asociada con demencia; trastorno depresivo principal, trastorno distímico, trastorno disfórico premenstrual, trastorno depresivo no especificado de otra forma, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico, trastorno bipolar no especificado de otra forma, trastorno del estado de ánimo debido a un estado médico general, trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias, trastorno del estado de ánimo no especificado de otra forma; trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés post-traumático; retraso mental; trastornos generalizado del desarrollo; trastornos de déficit de atención, trastorno de déficit de atención/hiperactividad, trastornos de comportamiento perturbado; trastorno de la personalidad de tipo paranoide, trastorno de la personalidad de tipo esquizoide, trastorno de la personalidad de tipo esquizotípico; trastornos de tic,

síndrome de Tourette; tricotilomanía; trastorno compulsivo; epilepsia; dependencia de sustancias, abuso de sustancias; retirada de sustancias; para el tratamiento y/o prevención de la adicción y/o retirada de drogas; para el tratamiento y/o prevención de la adicción y/o retirada de la nicotina; para el tratamiento y/o prevención de la adicción y/o retirada del alcohol.

5 En una realización, dichos estados se seleccionan entre el tratamiento y/o la prevención de la adicción y/o retirada de drogas; el tratamiento y/o la prevención y/o retirada de la nicotina; para el tratamiento y/o prevención de la adicción y/o retirada del alcohol.

10 En una realización dichas enfermedades o estados se seleccionan entre estados en los que está impedida la cognición, trastornos del sistema nervioso central, ansiedad, depresión, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, esquizofrenia, trastornos y enfermedades de la alimentación.

15 En una realización, dichas enfermedades o estados se seleccionan entre estados en los que están impedida la cognición, trastornos del sistema nervioso central, ansiedad, depresión, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, enfermedad de Alzheimer, epilepsia y esquizofrenia.

20 En una realización, dichas enfermedades o estados se seleccionan entre estados en los que está impedida la cognición, ansiedad, enfermedad de Alzheimer y esquizofrenia.

En una realización, dichas enfermedades o estados se seleccionan entre ansiedad, enfermedad de Alzheimer y esquizofrenia.

25 En una realización, dicha enfermedad es esquizofrenia.

En una realización, dicha enfermedad es la enfermedad de Alzheimer.

En una realización, dicho estado es un estado en el que está impedida la cognición.

30 La presente invención se refiere también al uso de compuesto de fórmula (I) como se definió con anterioridad para la fabricación de un medicamento, más especialmente una medicina en el tratamiento de dichas enfermedades o estados.

35 La presente invención se refiere también a compuestos de fórmula (I) para ser usados en el tratamiento o la prevención de enfermedades o estados relacionados con anterioridad.

La presente invención se refiere también a compuestos de fórmula (I) para ser usados en el tratamiento de enfermedades o estados mencionados con anterioridad.

40 La presente invención se refiere también a compuestos de fórmula (I) para tratar o prevenir las enfermedades o estados mencionados con anterioridad.

La presente invención se refiere también a compuestos de fórmula (I) para tratar las enfermedades o estados mencionados con anterioridad.

45 Los expertos en el tratamiento en estas enfermedades podrían determinar la cantidad diaria terapéutica eficaz a partir de resultados de ensayos presentados con posterioridad en la presente memoria descriptiva. Una cantidad diaria terapéutica eficaz sería desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, más preferentemente desde aproximadamente 0,05 mg/kg hasta aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal.

50 La invención se refiere también a una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la fórmula (I).

55 Para facilidad de administración, los compuestos presentes pueden ser formulados en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Los compuestos según la invención, en particular los compuestos según la fórmula (I), una sal por adición de ácido o bases farmacéuticamente aceptables de los mismos, una forma estereoisómera de los mismos o cualquier subgrupo o combinación de los mismos pueden ser formulados en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Como composiciones apropiadas pueden ser citadas
60 todas las composiciones habitualmente empleadas para administrar fármacos por vía sistémica. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, la cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sales por adición, como el ingrediente activo, se combina en una mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo que puede adoptar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en forma
65 de dosificación unitaria adecuada, en particular, para una administración por vía oral, rectal, percutánea, mediante inyección parenteral o mediante inhalación. Por ejemplo, en la preparación de composiciones en forma de

dosificación oral, puede ser empleado cualquiera de los medios farmacéuticos habituales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o vehículos sólidos como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas en cuyo caso obviamente se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo habitualmente comprenderá agua esterilizada, al menos en gran parte, aunque pueden ser incluidos otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Pueden ser preparadas, por ejemplo, soluciones inyectables, en las que el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. Pueden ser preparadas soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. Las soluciones inyectables que contienen compuestos de fórmula (I) pueden ser formuladas en un aceite para una acción prolongada. Los aceites apropiados para esta finalidad son, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de soja, ésteres sintéticos de glicerol de ácidos grasos de cadena larga y cadenas de estos y otros aceites. Pueden ser preparadas también suspensiones inyectables en cuyo caso pueden ser empleados vehículos líquidos apropiados, agentes suspensores y similares. También están incluidas preparaciones en forma sólida que están destinadas a ser convertidas, poco después de ser usadas, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para una administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente mejorador de la penetración y/o un agente humectante adecuado opcionalmente combinados con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, aditivos que no introduzcan un efecto perjudicial significativo sobre la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden ser administradas de diversas formas, por ejemplo, como un parche transdermal, como aplicación local o como un ungüento. Las sales por adición de ácidos o bases de los compuestos de fórmula (I), debido a su solubilidad aumentada en agua sobre la correspondiente forma de base o ácido, son más adecuadas en la preparación de composiciones acuosas.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas anteriormente mencionadas en forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de la dosificación. Las formas de dosificación unitaria como se usan en la presente memoria descriptiva se prefieren a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de estas formas de dosificación unitaria son comprimidos (incluidos comprimidos marcados o revestidos), cápsulas, píldoras, bolsitas de polvos, láminas, supositorios, soluciones o suspensiones inyectables y similares, y sus múltiples formas segregadas.

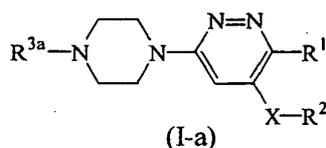
Como los compuestos según la invención son compuestos potentes administrables por vía oral, las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos para una administración oral son especialmente ventajosas.

Con el fin de mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de fórmula (I) en composiciones farmacéuticas, puede ser ventajoso emplear α , β o γ -ciclodextrinas o sus derivados, en particular ciclodextrinas sustituidas con hidroxialquilo, por ejemplo, 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina. También los co-disolventes como alcoholes pueden mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos según la invención en composiciones farmacéuticas.

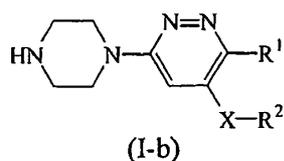
Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferentemente de 0,05 a 99% en peso, más preferentemente de 0,1 a 70% en peso, incluso más preferentemente de 0,1 a 50% en peso del compuesto de fórmula (I) y de 1 a 99,95% en peso, más preferentemente de 30 a 99,9% en peso, incluso más preferentemente de 50 a 99,9% en peso de un vehículo farmacéuticamente aceptable, estando basados todos los porcentajes en el peso total de la composición.

Preparación

Compuestos de fórmula (I-a),

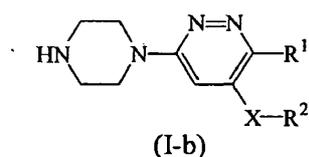


en la que R^1 es cloro, trifluorometilo o ciano, R^{3a} es alquilo C_{1-4} o piriminilmetilo y en la que R^2 y X se definen como se mencionó con anterioridad, pueden ser preparados haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I-b)



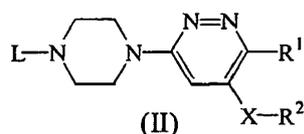
5 en la que R¹, X y R² se definen como se mencionó anteriormente, con un aldehído C₁₋₄ (como por ejemplo, formaldehído o acetaldehído) o piridinocarboxaldehído en presencia de una base como Et₃N, un agente reductor como NaBH(OAc)₃, Pt/C (no sustituible para R^{1a} = Cl) o níquel-Raney (no sustituible para R^{1a} = CN) y un disolvente de reacción adecuado como diclorometano (DCN), metanol o etanol.

Compuestos de fórmula (I-b)



10

en la que los sustituyentes se definen como se mencionó anteriormente, pueden ser preparados mediante la desprotección del grupo protector en un intermedio de fórmula (II)

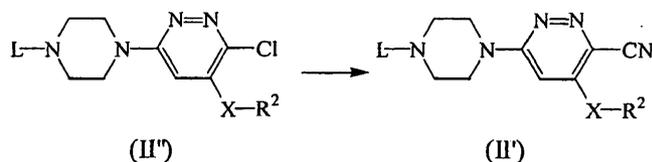


15

en la que L representa un grupo protector adecuado, como terc-butiloxicarbonilo y R¹ R² y X se definen como se mencionó anteriormente, bajo condiciones adecuadas, como en presencia de ácido trifluoroacético (TFA) en DCN o una resina de intercambio catiónico del tipo poliesterieno sulfonado (por ejemplo, AMBERLITET® ácida) en metanol (MeOH) o HCl en un disolvente como dioxano.

20

Intermedios de fórmula (II')

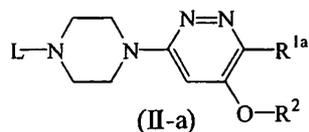


25

en la que L representa un grupo protector adecuado como terc-butiloxicarbonilo y R² y X se definen como se mencionó anteriormente, pueden ser preparados haciendo reaccionar el derivado de cloro (II'') con Zn (CN)₂ en presencia de un catalizador de paladio como tetrakis(trifenilfosfina)paladio en un disolvente adecuado como, por ejemplo, DMF.

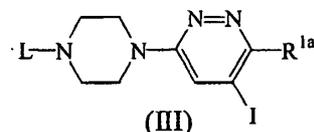
30

Intermedios de fórmula (II-a)



35

en la que R^{1a} es cloro o trifluorometilo y los otros sustituyentes son como se definió con anterioridad, se preparan generalmente en una reacción de acoplamiento de Ullmann favorecida por N,N-dimetilglicina entre un intermedio de fórmula (III)



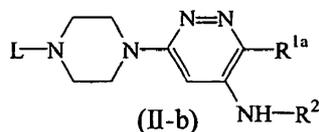
40

en la que R^{1a} y L son como se definieron anteriormente, con un R^x-fenol disponible en el comercio, en el que R^x es

hidrógeno o halo. Este tipo de reacción se puede realizar normalmente bajo condiciones catalizadas por cobre o níquel (por ejemplo, usando sales de cobre o níquel, como, por ejemplo, Cu_2O , CuI o $\text{Me}(\text{OAc})_2$) y una base como Cs_2CO_3 , K_3PO_4 o K_2CO_3 a una temperatura elevada ($70\text{-}100^\circ\text{C}$) en un disolvente inerte apropiado como dioxano o tolueno.

5

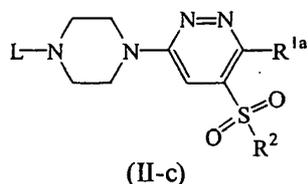
Intermedios de fórmula (II-b)



10 en la que R^{1a} , R^2 y L son como se definieron anteriormente, se preparan generalmente mediante reacción de un intermedio de fórmula (III) con una R^x -benzamina disponible en el comercio, en la que R^x es hidrógeno o halo, normalmente en presencia de un ligando como (1S)-[1,1'-vinaftaleno]-2,2'-diilbis[difenilfosfina] ((S)-BINAP) y una base como Cs_2CO_3 , K_3PO_4 , K_2CO_3 o terc-butóxido de sodio (terc-BuONa) a una temperatura elevada ($70\text{-}100^\circ\text{C}$) en un disolvente inerte apropiado como dioxano o tolueno.

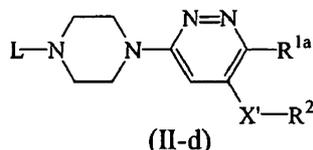
15

Intermedios de fórmula (II-c)



20 en la que R^{1a} , R^2 y L son como se definieron con anterioridad, se preparan generalmente mediante la reacción de acoplamiento catalizada por CuI/L -prolina en un intermedio de fórmula (III) con una sal de sodio de ácido R^x -bencenosulfónico, en la que R^x es hidrógeno o halo, en presencia de una base de Cs_2CO_3 , K_3PO_4 , K_2CO_3 a una temperatura elevada ($70\text{-}100^\circ\text{C}$) en un disolvente apropiado como dimetil-sulfóxido (DMSO).

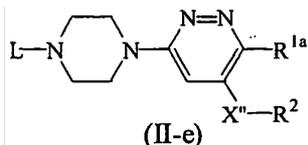
25 Intermedios de fórmula (II-d)



30 en la que R^{1a} , R^2 y L son como se definen como anteriormente y en la que X' es 1,2-etanodiilo o etinodiilo se preparan generalmente acoplando un intermedio de fórmula (III) a ácido [(R^x -fenil)etenil]-borónico o (R^x -fenil)etenil, en que R^x es hidrógeno o halo, en presencia de un catalizador como tetrakis(trifenilfosfina)paladio ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$), una base como Cs_2CO_3 , K_3PO_4 , K_2CO_3 y opcionalmente sales de cobre o níquel como, por ejemplo, Cu_2O , CuI o $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado como dioxano o N,N-dimetilformamida (DMF) bajo condiciones de reacción adecuadas, como una temperatura conveniente, mediante calentamiento convencional o bien bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo para asegurar la compleción de la reacción.

35

Intermedios de fórmula (II-e)

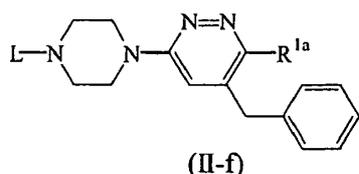


40

en la que R^{1a} , R^2 y L se definen como anteriormente y en que X'' es $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{O}-$ o $-\text{O}-\text{CH}_2-$, se preparan generalmente acoplando un intermedio de fórmula (III) a una R^x -bencenometanamina o un R^x -bencenometanol, en que R^x es hidrógeno o halo, en presencia de una base como NaH en un disolvente adecuado como THF o DMF, bajo condiciones de reacción adecuadas, como una temperatura conveniente durante un período de tiempo para asegurar la compleción de la reacción.

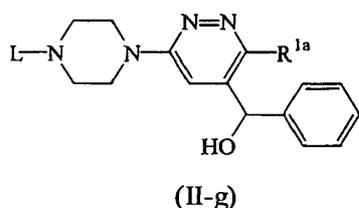
45

Intermedios de fórmula (II-f)



en la que R^{1a}, R² y L son como se definen como anteriormente, pueden ser preparados mediante la reducción de un intermedio de fórmula (II-g)

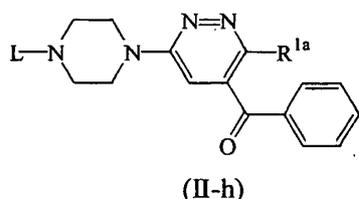
5



en la que R^{1a}, y L son como se definieron anteriormente, con un catalizador de Pd/C bajo atmósfera de H₂ en disolventes apropiados como EtOH o MeOH a temperatura ambiente.

10

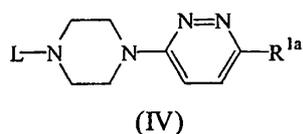
Intermedios de fórmula (II-h)



15 en la que R^{1a} y L se definen como anteriormente, pueden ser preparados mediante la oxidación de un intermedio de fórmula (II-g) con un agente oxidante como MnO₂ o 1,1,1-tris(acetiloxi)-3H-1,2-benciodioxol-3-ona (reactivo de Dess Martin) en un disolvente adecuado como DCM o acetato de etilo (EtOAc) a bajas temperaturas, normalmente a 0°C.

20 Intermedios de fórmula (II-g), pueden ser preparados haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV)

20



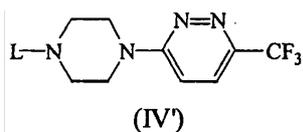
en la que R^{1a}, y L son como se definieron anteriormente, con benzaldehído en presencia de una base adecuada como una mezcla de butil-litio y 2,2,6,6-tetrametilpiperidina en un disolvente inerte adecuado como tetrahidrofurano (THF) a bajas temperaturas, que varían normalmente en el intervalo de -78°C a 0°C.

25

Intermedios de fórmula (III) pueden ser preparados haciendo reaccionar un intermedio de fórmula IV con yodo en presencia de una base adecuada como una mezcla de butil-litio y 2,2,6,6-tetrametilpiperidina en un disolvente inerte adecuado como THF a bajas temperaturas, que varían normalmente en el intervalo de -78°C a 0°C.

30

Intermedios de fórmula (IV')



35 pueden ser preparados haciendo reaccionar 6-cloro-3-trifluorometilpiridazina (preparada siguiendo los procedimientos descritos en el documento de Goodman, A.J.; Stanforth, S.P; Tarbit B. Tetrahedron 1999, 55, 15067-15070) con 1-piperazincarboxilato de terc-butilo en presencia de una base adecuada como diisopropiletilamina (DIPEA) en un disolvente adecuado como CH₃Cn a una temperatura conveniente, mediante calentamiento convencional o bajo irradiación de microondas durante un período de tiempo para asegurar la compleción de la reacción.

40

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

Parte experimental

5 En lo que sigue, el término "DCM" significa diclorometano, "MeOH" significa metanol, "THF" significa tetrahidrofurano, "LCMS" significa cromatografía líquida/espectrometría de masas, "c.s." significa cantidad suficiente, "HPLC" significa cromatografía líquida de alto rendimiento, "t.a." significa temperatura ambiente, "Pd(OAc)₂" significa acetato de paladio, "DIPEA" significa diisopropiletilamina, "min" significa minutos, "h" significa horas, "(S)-BINAP" significa (1S)[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[difenilfosfina], "EtOAc" significa acetato de etilo, "Et₃N" significa trietilamina, 10 "EtOH" significa etanol, "m.r." mezcla de reacción, "DMSO" significa dimetil-sulfóxido, "TFA" significa ácido trifluoroacético, "Td(PPh₃)₄" significa tetrakis(trifenilfosfina)paladio y "NaTH(OAc)₃" significa triacetoxiborohidruro de sodio.

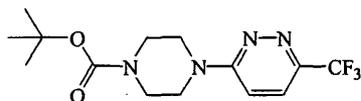
15 Se realizaron reacciones asistidas con microondas en un reactor de modo único: reactor de microondas Errnys® Optimizer (Personal Chemistry A.B., currently Biotage).

Se registraron espectros ¹H RMN en un espectrómetro Bruker DPX-400 o Bruker AV-500 con secuencias de pulsaciones estándar, que funcionaba a 400 MHz y 500 MHz, usando CDCl₃ y DMSO-d₆ como disolventes. Los desplazamientos químicos (δ) están expresados en partes por millón (ppm) campo debajo de tetrametilsilano (TMS), 20 que se usó como patrón interno.

A. PREPARACIÓN DE LOS INTERMEDIOS

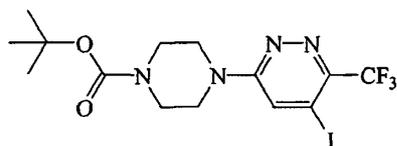
Ejemplo A1

25 a) Preparación de intermedio 1



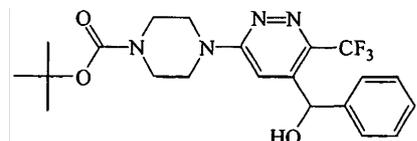
30 Una mezcla de 6-cloro-3-trifluorometilpiridazina (0,66 g, 5,0 mol) (preparada siguiendo el procedimiento descrito en el documento de Goodman, A.J.; Stanforth, S.P; Tarbit B. Tetrahedron 1999, 55, 15067-15070), 1-piperazinocarboxilato de terc-butilo (1,138 g, 6,11 mmol) y DIPEA (1,95 ml, 1,12 mmol) en CH₃CN (100 ml) se agitó a 180°C durante 30 min bajo irradiación de microondas. El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice; hexano/EtOAc) para producir intermedio 1 (1,67 g, 99%) en forma 35 de un sólido amarillo claro. C₁₄H₁₉F₃N₄O₂ requiere 332; encontrado 333 (MH⁺).

b) Preparación de intermedio 2



40 Se añadió 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (3,808 ml, 22,56 mmol) a una mezcla de butil-litio (2,5 N en hexano) (6,31 ml, 15,79 mmol) en THF (125 ml) a 0°C. La m.r. se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla se enfrió a -78°C y seguidamente se añadió una solución de intermedio 1 (2,5 g, 7,52 mmol) en THF (20 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a -78°C 45 antes de añadir una solución de yodo (2,29 g, 9,024 mmol) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a -78°C durante 1 h y seguidamente se diluyó con una solución al 10% de ácido acético en THF. Posteriormente, se dejó que la mezcla alcanzara t.a. y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se diluyó con DCM y se extrajo con agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se precipitó en dietil-éter para producir el intermedio 2 (2,81 g, 82%) en forma de un sólido amarillo claro. G₁₄H₁₈F₃IN₄O₂ requiere 458; encontrado 459 (MH⁺).

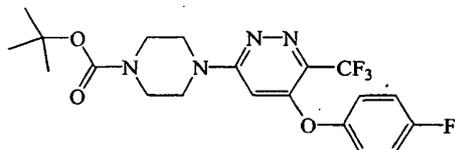
50 Intermedio 5



55 Se preparó según un protocolo análogo al del intermedio 2, pero se usó benzaldehído en lugar de yodo.

Rendimiento: 84%.

c-1) Preparación de Intermedio 3

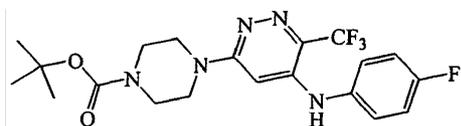


5

Una mezcla de intermedio 2 (0,490 g, 1,069 mmol), 4-fluorofenol (0,215 g, 1,92 mmol), N,N-dimetilglicina (0,107 mmol), CuI (0,0061 g, 0,032 mmol) y Cs₂CO₃ (0,697 g, 2,14 mmol) en dioxano (5 ml) fue barrida con N₂ y calentada a 100°C durante 16 horas. Posteriormente, la mezcla se enfrió y se añadieron DCM, H₂O y una solución concentrada de NH₄OH. La mezcla se extrajo y las capas orgánicas separadas se filtraron sobre algodón. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/EtOAc 0-1-2-5%). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó para producir 0,435 g (92%) de intermedio 3 en forma de un sólido blanco.

10

15 c-2) Preparación de Intermedio 4

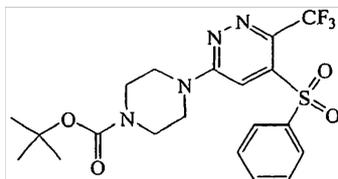


20

Una mezcla de intermedio 2 (0,15g, 0,327 mmol), 4-fluorobencenamina (0,034 ml, 0,3 mmol), (S)-BINEAP (0,0061 g, 0,009 mmol), Pd(OAc)₂ (0,002 g, 0,009 mmol), Cs₂CO₃ (0,533 g, 1,63 mmol) y Et₃N (0,002 ml, 0,02 mmol) en tolueno (2 ml) se agitó y se calentó a 100°C durante 24 h. Posteriormente la mezcla se enfrió, se filtró a través de tierra de diatomeas (CELITE®) y la capa orgánica se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/EtOAc 100/0-97/3-95/5). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó produciendo 0,117 g (81%) de intermedio 4 en forma de un sólido amarillo.

25

c-3) Preparación de intermedio 7



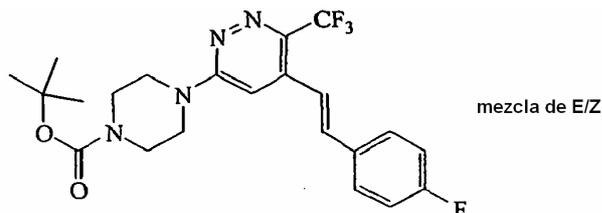
30

Una solución de intermedio 2 (0,200 g, 0,0004 mol) en DMSO (1,5 ml; seco) se barrió con N₂ durante unos pocos min. Seguidamente se añadió una mezcla de sal de sodio de ácido benzenosulfónico (0,143 g, 0,0009 mol), L-prolina (0,020 g, 0,0002 mol), CuI (0,08 g) y K₃PO₄ (0,093 g, 0,0004 mol) a la solución y la m.r. se calentó a 85°C durante 18 h. Posteriormente la mezcla se diluyó con DCM y la mezcla resultante se lavó con una solución acuosa de amoníaco. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida (eluyente: DCM/ (solución 7 N de NH₃ en MeOH) primero 100/0 y seguidamente 90/10). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,148 g de intermedio 7 (72%) en forma de un sólido amarillo pálido.

35

c-4) Preparación de intermedio 8

40



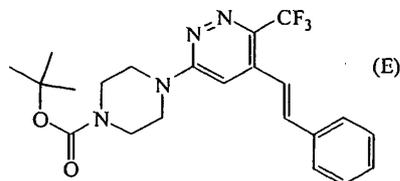
45

Una mezcla de intermedio 2 (0,2 g, 0,00043 mol), ácido [2-(4-fluorofenil)vinil]borónico (0,092 g, 0,00055 mol), Pd(PPh₃)₄ (0,015 g, 0,00086 mol), K₂CO₃ (0,118 g, 0,00129 mol), dioxano (2 ml) y DMF (0,5 ml) fue irradiada a 160°C durante 1 h bajo irradiación de microondas. Seguidamente el disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM (solución 7 N de NH₃ en MeOH) 97/3).

Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,179 g de intermedio 8 (92%; mezcla de E/z) en forma de un aceite amarillo

Intermedio 10

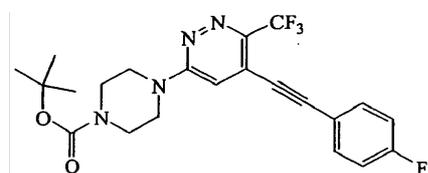
5



Se preparó según un protocolo análogo al usado para la síntesis de intermedio 8, pero se usó ácido (E)-(2-fenilvinil)borónico como material de partida en lugar de ácido [2-(4-fluorofenil)vinil]borónico.

10

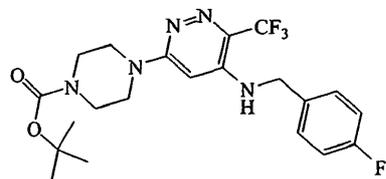
c-5) Preparación de intermedio 9



15 Una mezcla de intermedio 2 (0,2 g, 0,43 mmol), 1-etinil-4-fluorobenceno (0,067 g, 0,55 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,010 g, 0,0086 mmol), CuI (0,002 g, 0,129 mmol) y Et₃N (2 ml) se agitó a 55°C durante 3 h. Seguidamente la mezcla se enfrió, se filtró a través de tierra de diatomeas (CELITETM®) y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice (solución 7 N de NH₃ MeOH) (97/3). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,132 g de intermedio 9 (68%).

20

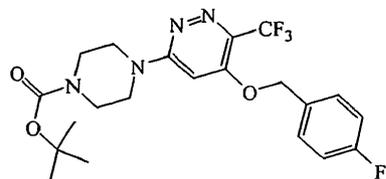
c-6) Preparación de Intermedio 12



25 Una mezcla de intermedio 2 (0,400 g, 0,873 mmol) y 4-fluorobencenometanamina (1,2 ml, 10,5 mmol), se agitó durante 1h a 150°C. posteriormente se añadieron agua, una solución saturada de NH₄Cl y DCM. Las capas orgánicas se separaron y se filtraron sobre algodón. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/EtOAc 100/0-95/5). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,340 g de intermedio 12 (86%).

30

c-7) Preparación de Intermedio 13

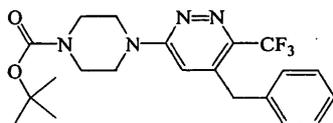


35 Se añadió 4-fluorobencenometanol (0,19 ml, 1,74 mmol) a una mezcla de NaH (0,062 g, 1,55 mmol, 60% en aceite) y DMF (4 ml; anhidra). Esta mezcla se agitó durante min y seguidamente se añadió intermedio 2 (0,400 g, 0,873 mmol) en DMF (2 ml; anhidra). La m.r. se agitó durante 1 h a t.a. Posteriormente se añadieron una solución saturada de NH₄Cl, agua y DCM. La capa orgánica se separó y se filtró sobre algodón. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna rápida (eluyente: DCM/EtOAc 10/0-98/2-96/4). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,295 g de intermedio 13 (74%).

40

Ejemplo A2

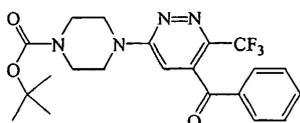
Preparación de Intermedio 6



5 Se disolvió intermedio 5 (0,6 g, 0,0001 mol) en EtOH (5 ml) y se añadió Pd/C (0,005 g) a esta solución. La m.r. se agitó a t.a. a presión atmosférica bajo atmósfera de H₂ durante 2 días. Seguidamente la mezcla se filtró a través de un cartucho de tierra de diatomeas (CELITE®) y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (eluyente: DCM). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,0050 g de intermedio 6 (86%).

10 Ejemplo A3

a) Preparación de Intermedio 11



15 Se disolvió intermedio 5 (0,08 g, 0,00018 mol) en DCM (2 ml) y la solución se enfrió a 0°C y se añadió 1,1,1-tris(acetiloxi)-3H-1,2-benciodoxol-3-ona (reactivo de Dess Martin) (0,12 g, 0,00027 mol) a esta solución y la m.r. se agitó a 0°C durante 1 h. Posteriormente se añadió agua y las capas se separaron. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. Rendimiento: intermedio 11 (en bruto, usado como tal en la siguiente etapa de reacción).

20

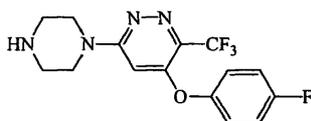
d) Preparación de intermedio 11 (procedimiento de reacción alternativo)

25 Se añadió MnO₂ (5 g, 0,058 mol) a una mezcla de intermedio 5 (3 g, 0,007 mol) en EtOAc (60 ml). La m.r. se agitó durante una noche a t.a. Seguidamente la mezcla se filtró y el disolvente se evaporó para producir 2,5 g de intermedio 11 (83%; en bruto, usado como tal en la siguiente etapa de reacción).

B. PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS

30 Ejemplo B1

Preparación de compuesto 1



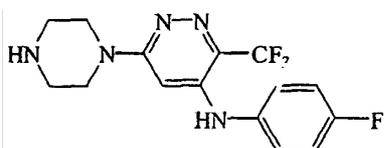
35 Una mezcla de intermedio 3 (0,435 g, 0,983 mmol) en TFA (2 ml) y DCM (18 ml) se agitó durante 3 horas a t.a. Seguidamente se añadieron DCM, Una solución saturada de Na₂CO₃ y H₂O y la mezcla se extrajo. Las capas orgánicas separadas se filtraron sobre algodón, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice (DCM/(solución 7 N de NH₃ en MeOH) 100/0-98/2). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó para producir 0,316 g (94% de compuesto 1).

40

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,86 - 3,06 (m, 4 H) 3,57 - 3,64 (m, 4 H) 5,96 (s, 1 H) 7,08 - 7,25 (m, 4 H).

Ejemplo B2

45 a-1) preparación de compuesto 2

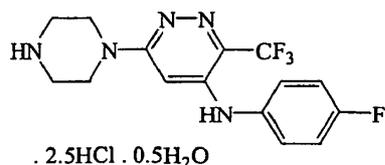


50 Una mezcla de intermedio 4 (0,117 g, 0,133 mmol) y una resina de intercambio de cationes ácida del tipo poliestireno sulfonado (AMBERLITE® ácida) (c.s.) en MeOH (8 ml) se agitó durante 24 h. La resina se separó por filtración y la capa orgánica se desechó. Posteriormente, la resina se lavó con MeOH y se agitó durante 30 min en

solución 7 N de NH₃ en MeOH. La resina se separó por filtración y la capa orgánica obtenida se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH 70/30). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó para producir un sólido amarillo. Este sólido se purificó mediante HPLC para producir 0,048 g (53%) de un sólido blanco. El sólido amorfo se recrystalizó en etil-éter para producir 0,015 g de compuesto 2 (base libre) en forma de un sólido blanco cristalino.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,81- 2,93 (m, 4 H) 3,47 - 3,53 (m, 4 H) 6,15 (s, 1 H) 7,26 (t, J=8,81 Hz, 2 H) 7,30 - 7,39 (m, 2 H) 8,13 (s, 1 H).

10 a-2) Preparación de compuesto 16

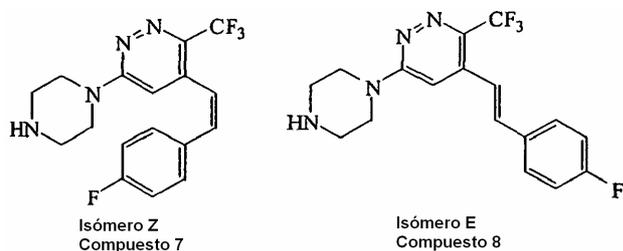


15 Una mezcla de intermedio 4 (0,425 g, 0,963 mmol), DCM (18 ml) y TFA (2 ml) se agitó durante 3 h a t.a. Seguidamente se añadieron DCM, Na₂SO₃ saturado y H₂O y la mezcla se extrajo. Las capas orgánicas separadas se filtraron sobre algodón y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/(solución 7 N de NH₃ en MeOH) desde 100/0 hasta 97/3). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en EtOAc/DIPE y se añadió una solución de HCL en 2-propanol (5-6 N). Posteriormente, la parte principal del disolvente se evaporó. Se añadió EtOAc extra al concentrado y se aplicaron sonicación y baño ultrasónico a la mezcla. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,388 g de compuesto 16 (97%; .2,5 HCl.0,5 H₂O).

25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,14 (br. s., 4 H) 3,71- 3,79 (m, 4 H) 6,28 (s, 1 H) 7,28 (t, J=8,79 Hz, 2 H) 7,32 - 7,42 (m, 2 H) 8,47 (s, 1 H) 9.43 (br. s., 2 H).

25

b) Preparación de compuestos 7 y 8



30 Se prepararon compuesto 7 (isómero Z) y compuesto 8 (isómero E) según un protocolo análogo al usado para la síntesis de compuesto 2, pero se usó intermedio 8 (mezcla de E/Z como material de partida en lugar de intermedio 4. Después de la purificación por HPLC, se obtuvieron dos isómeros.

Compuesto 7:

35

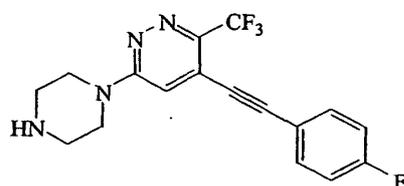
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,59 - 2,82 (m, 4 H) 3,45 - 3,57 (m, 4 H) 6,59 (br. d, J=12,4 Hz, 1 H) 6,91 (s, 1 H) 6,96 (d, J=12,4 Hz, 1 H) 7,04 - 7,25 (m, 4 H).

Compuesto 8:

40

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,75 - 2,88 (m, 4 H) 3,65 - 3,77 (m, 4 H) 7,05 (dd, J = 16,17, 1,87 Hz, 1 H) 7,24 - 7,34 (m, 2 H) 7,53 (s, 0 H) 7,64 - 7,76 (m, 3 H).

45 c) Preparación de compuesto 9

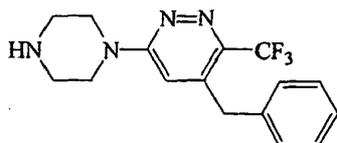


Se preparó el compuesto 9 según un protocolo análogo al usado para la síntesis de compuesto 2, pero se usó intermedio 9 como el material de partida en lugar de intermedio 4. Rendimiento: compuesto 9 en forma de un sólido amarillo (80%).

- 5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,72 - 2,86 (m, 4 H) 3,63 - 3,75 (m, 4 H) 7,31 7,41 (m, 2 H) 7,60 (s, 1 H) 7,62 - 7,69 (m, 2 H).

Ejemplo B3

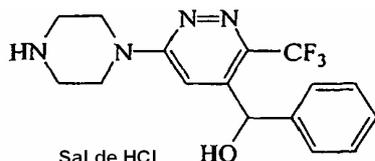
- 10 a) Preparación de compuesto 3



- 15 Se disolvió intermedio 6 (0,05 g, 0,0001 mol) en HCl 4 M en dioxano (1 ml). La solución se agitó durante 1 h a t.a. el disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en DCM. Esta solución se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 , se secó (Na_2SO_4) y se filtró. El compuesto se purificó mediante cromatografía de columna de fase normal (eluyente: DCM/(solución 7 N de NH_3 en MeOH)). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó produciendo 0,035 g de compuesto 3 (90%).

- 20 ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,82 - 2,89 (m, 4 H) 3,42 - 3,61 (m, 4 H) 3,98 (s, 2 H) 6,32 (s, 1 H) 7,09 (d, $J=7,51$ Hz, 2 H) 7,20 - 7,26 (m, 1 H) 7,29 (t, $J=7,37$ Hz, 2 H).

- b) Preparación de compuesto 5

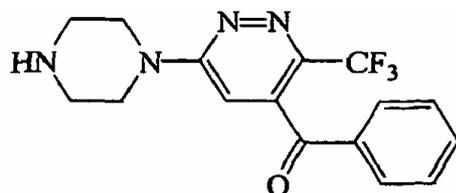


- 25 Una solución de intermedio 5 (0,054 g, 0,109 mmol) y una solución 4 M de HCl en dioxano se agitaron a t.a. durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se trató con etil-éter para producir un precipitado amarillo claro que se separó por filtración. Rendimiento: 0,0426 g de compuesto 5 (92%; sal de HCl).

- 30 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,18 - 3,32 (m, 4 H) 3,82 - 4,20 (m, 4 H) 5,87 (s, 1 H) 7,14 - 7,43 (m, 5 H) 7,65 (s, 1H) 9,07 (br. s., 2H).

Ejemplo B4

- 35 a) Preparación de compuesto 4 y compuesto 12



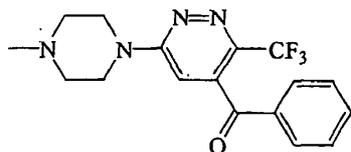
Compuesto 4 (base libre)

Compuesto 12 (sal de HCl)

- 40 Intermedio 11 (en bruto); el residuo que se obtuvo en el ejemplo A3.a se disolvió en solución 4 M de HCl en dioxano (2 ml) y la mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. El disolvente se evaporó y el residuo se trató con una solución saturada de NaHCO_3 , se extrajo con DCM y se purificó mediante cromatografía de columna (eluyente: DCM/EtOAc 7/3). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,030 g de compuesto 4 (50%).

- 45 La sal de HCl del compuesto 4, compuesto 12, se obtuvo disolviendo intermedio 11 (0,5 g, 0,001145 mol) en una solución de HCl en MeOH (15 ml). La m.r. se agitó durante 4 h a t.a. Seguidamente el disolvente se evaporó para producir 0,350 g de compuesto 12 (81,9%; forma de sal de HCl).

b) Preparación de compuesto 13

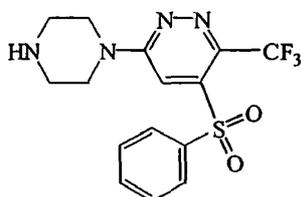


5 Una mezcla de compuesto 12 (0,080 g, 0,215 mmol), formaldehído (0,050 g, 0,47 mmol), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,100 g, 0,47 mmol) y Et_3N (0,1 g, 1 mmol) en DCM (5 ml) se agitó durante una noche a t.a. Posteriormente, la mezcla se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 . La capa orgánica separada se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (eluyente: DCM/MeOH 20/1). Rendimiento: compuesto 13 (42%).

10

Ejemplo B5

a) Preparación de compuesto 6



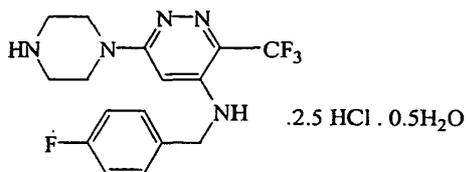
15

Se añadió TFA (1 ml) a una solución de intermedio 7 (0,145 g, 0,0003 mol), en DCM (4 ml) y la m.r. se agitó durante 2 h a t.a. Posteriormente, el disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en DCM. Esta solución orgánica se lavó con una solución saturada de Na_2CO_3 . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el filtrado se evaporó. El producto se purificó mediante cromatografía de columna rápida (eluyente: DCM/(solución 7 N de NH_3 en MeOH) primero 100/0 y seguidamente 95/5). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó para producir 0,103 g de un sólido amarillo pálido. Este sólido se purificó adicionalmente mediante HPLC para producir 0,0513 g de compuesto 6 (45%9 en forma de un sólido amarillo pálido).

20

25 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,96 - 3,08 (m, 4 H) 3,80 - 3,89 (m, 4 H) 7,45 - 7,54 (m, 2 H) 7,58 - 7,64 (m, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,79 (d, $J=7,88$ Hz, 2 H).

b) Preparación de compuesto 14



30

Una mezcla de Intermedio 12 (0,340 g, 0,7465 mmol), TFA (1ml) y DCM (9 ml) se agitó durante 3 h a t.a. Seguidamente se añadieron una solución saturada de Na_2CO_3 , agua y DCM. La capa orgánica se separó y se filtró sobre algodón. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/solución 7 N de NH_3 en MeOH) primero 100/0, seguidamente 99/1 y seguidamente 98/2). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó. El producto pegajoso se trató con HCl 5-6 N en 2-propanol (0,5 ml). El disolvente se evaporó y se añadió EtOAc al residuo. Se aplicó sonicación en un baño ultrasónico a la mezcla y posteriormente el compuesto se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,275 g de compuesto 14 (86%; .2,5 HCl. 0,5 H_2O).

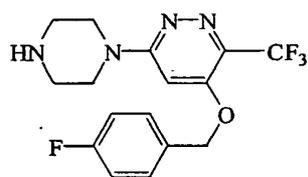
35

40

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,17 (br. s., 4 H) 3,80 - 3,92 (m, 4 H) 4,59 (d, $J=6,01$ Hz, 2 H) 6,36 (s, 1 H) 7,18 (t, $J=8,79$ Hz, 2 H) 7,44 (dd, $J=8,67, 5,66$ Hz, 2 H) 7,85 (br. s., 1 H) 9.51 (br. s., 2 H).

45

c) Preparación de compuesto 15

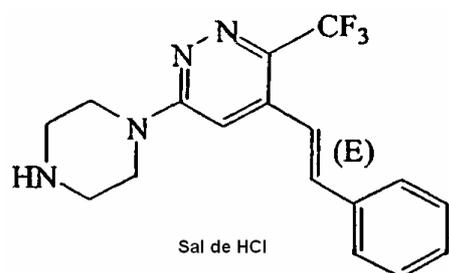


Se preparó compuesto 15 según un protocolo análogo al usado para la síntesis de compuesto 6, pero se usó intermedio 13 como material de partida en lugar de intermedio 7. Rendimiento: compuesto 15 (88%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,93 - 3,04 (m, 4 H) 3,62 - 3,76 (m, 4 H) 5,15 (s, 2 H) 6,23 (s, 1 H) 7,10 (t, J=8,67 Hz, 2 H) 7,38 (dd, J=8,55, 5,32 Hz, 2 H).

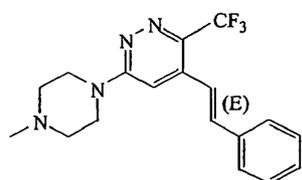
Ejemplo B6

a) Preparación de compuesto 10



Una mezcla de intermedio 10 (5,5 g, 0,0127 mol) y una solución de HCl en MeOH (110 ml) se agitó durante 4 h a t.a. Posteriormente, el disolvente se evaporó para producir 4,5 g de compuesto 10 (95%; sal de HCl).

b) Preparación de compuesto 11



Una mezcla de compuesto 10 (0,80 g, 0,22 mmol) formaldehído (0,25 mmol), NaBH(OAc)₃ (c.s.) y Et₃N (0,101 g, 1 mmol) en DCM (5 ml) se agitó durante una noche a t.a. Seguidamente el disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (eluyente: DCM/MeOH 20/1) para producir el compuesto 11.

Los siguientes compuestos de fórmula (I) como se expone en la Tabla 1, se prepararon de forma análoga a los ejemplos anteriores (Ej. N^o). Algunos compuestos se obtuvieron en formas de sales. En el caso de que se determinara la estequiometría exacta, el resultado se muestra en la columna "formas de sales", por ejemplo, véase Co. N^o 14 y 16. En el caso de que no se determinara la estequiometría exacta, solamente se indica el tipo de forma de sal del compuesto, por ejemplo, véase Cu. No 5.

Tabla 1

 (I)					
Comp. n ^o	Ej. n ^o	-X-	--R ²	--R ³	Formas de sal
1	B1	--O--		--H	base libre
2	B2.a-1	--NH--		--H	base libre

3	B3.a	--CH ₂ --		--H	base libre
4	B4.a	--CO--		--H	base libre
5	B3.b	--CH(OH)--		--H	sal de HCl
6	B5	--SO ₂ --		--H	base libre
7	B2.b	(Z)		--H	base libre
8	B2.b	(E)		--H	base libre
9	B2.c			--H	base libre
10	B6.a	(E)		--H	sal de HCl
11	B6.b	(E)		--CH ₃	base libre
12	B4.a	--CO--		--H	sal de HCl
13	B4.b	--CO--		--CH ₃	base libre
14	B5.b	--NH(CH ₂)--		--H	. 2,5HCl . 0,5H ₂ O
15	B5.c	--O(CH ₂)--		--H	base libre
16	B2.a-2	--NH--		--H	. 2,5HCl . 0,5H ₂ O
17	B6.b	(E)			trifluoroacetato
18	B6.b	(E)			base libre

C. PARTE ANALÍTICA

LCMS

5

Procedimiento general A

La medición de HPLC se realizó usando un sistema de LCMS Shimadzu 2010 que comprende una bomba, un detector de serie de foto-diodos (PDA) (longitud de onda usada 220 nm), una estufa de columna y una columna como se especifica en los métodos respectivos posteriores. El flujo de la columna se dividió hacia un detector Shimadzu 2010 MSD. El detector de MS se configuró con API-ES (ionización de electropulverización a presión atmosférica). Los espectros de masas se adquirieron mediante exploración desde 100 hasta 1.000. El voltaje interfacial fue de 4.500 V para el modo de ionización positiva. El flujo de gas de nebulización fue de 1,5 l/min. La temperatura de CDL (línea de desolvatación curvada con capilaridad calentada) fue de 250°C y el voltaje de CDL fue de 30 V. La temperatura de bloqueo por calor fue de 200°C. El voltaje del detector fue de 1.500 V.

15

Procedimiento general B

Se realizó una medición de LC usando un sistema de cromatografía líquida de ultra-rendimiento Acquity (UPLC) (Waters) que comprendía una bomba binaria, un organizador de muestras, un calentador de columna, ajustada 55°C, un detector de serie de diodos (DAD) y una columna, como se especifica en los métodos respectivos posteriores. El flujo de la columna se dividió hacia un espectrómetro MS. El detector MS se configuró con una fuente

20

de ionización por electropulverización. Los espectros de masa se adquirieron explorando desde 100 hasta 1.000 en 0,18 segundos usando un tiempo de residencia de 0,02 segundos. El voltaje de la aguja de capilaridad fue de 3,5 KW y la temperatura de la fuente se mantuvo a 140°C. Se usó nitrógeno como el gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

5

Método 1 de LCMS

Además del procedimiento general A: se llevó a cabo una HPLC de fase invertida en una columna de 5 μ M y 50 x 2,0 mm YMC-Pack ODS-AQ con un caudal de 1,0 ml/min. SE usaron dos fases móviles (fase móvil A: agua con 0,1% de TFA; fase móvil B: CH₃CM con 0,05% de TFA) para realizar un gradiente desde 99% de A y 1% de B hasta 90% de A y 10% de B en 0,01 min. Posteriormente, se aplicó un gradiente a 20% de A y 80% de B a 2,2 min y este se mantuvo durante 0,28 min. Se usaron volúmenes totales de inyección de 0,1 μ l. La temperatura de la estufa se mantuvo a 50°C. (polaridad DMS: positiva).

15 Método 2 de LCMS

Además del procedimiento general B: se llevó a cabo una UPLC de fase invertida en una columna C18 híbrida puenteada de etil-siloxano/sílice (BEH) (1,7 μ m, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil A: 0,1% de ácido fórmico en H₂O/ MeOH 95/5; fase móvil B: MeOH) para realizar un estado de gradiente desde 95% de A y 5% de B hasta 5% de A y 95% de B en 1,3 min y se mantuvo durante 0,2 min. Se usó un volumen de inyección de 0,5 μ l. El voltaje de cono fue de 10 V para el modo de ionización positiva y 20 V para el modo de ionización negativa.

25 Puntos de fusión

Para un cierto número de compuestos, se determinaron los puntos de fusión en tubos de capilaridad abierta en un aparato Mettler FP62. Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 3 o 10°C/minuto. La temperatura máxima fue de 300°C. El punto de fusión se leyó a partir de un muestreo digital.

30 Tabla 2: Tiempo de retención (R_t) en min, pico de MH⁺ (también [M + H]⁺) (molécula protonada), método de LCMS y p.f. (punto de fusión en °C). "n.d." significa no determinado.

Comp. nº	R _t	MH ⁺	Método LCMS	p.f. (°C)	Comp. nº	R _t	MH ⁺	Método LCMS	p.f. (°C)
1	0,93	343	2	1332,5	10	1,73	335	1	n.d.
2	0,75	342	2	n.d.	11	1,03	349	2	135,8
3	0,94	323	2	133,8	12	0,85	337	2	n.d.
4	0,85	337	2	289,5	13	0,85	351	2	136,3
5	0,82	339	2	199,7	14	0,82	356	2	n.d.
6	0,83	373	2	180,3	15	0,99	357	2	142,1
7	0,96	353	2	n.d.	16	0,75	342	2	>300
8	1,05	353	2	180,6	17	1,14	426	2	163,9
9	1,05	351	2	251,6	18	1,20	426	2	121,4

D. FARMACOLOGÍA

35 Afinidad de unión in vitro para receptor 5-HT₆ humano

Se descongelaron membranas congeladas de células HEK humanas transfectadas con receptor 5-HT₆ de serotonina, se homogeneizaron brevemente usando un homogeneizador Ultra-Turrax T25 y se diluyeron en tampón de ensayo de Tris-HCl 50 mM que contenía MgCl₂ 10 mM, EDTA 1 mM y Pargyline 10 μ M (ajustado a pH 7,4 con HCl) hasta una concentración de proteínas apropiada optimizada para la unión específica y no específica. Se diluyó dietilamina de ácido [³H]lisérgico de radioligando (Perkin Elmer, actividad específica, Ci/mmol) en tampón del ensayo a una concentración de 20 nM. El radioligando (20 μ l) junto con 40 μ l de testigo de DMSO al 10%, metiotetina (concentración final de 10⁻⁵ M para la medición de la unión no específica), o compuesto de interés se incubó seguidamente con 70 μ l de la solución de membrana preparada y 70 μ l de WGA (aglutinina de germen de trigo) revestida con gránulos de PVT (poliviniltoluideno) (concentración final de 0,25 mg/pocillo). La concentración final de radioligando por pocillo fue de 2 nM. Después de agitar durante 24 h a t.a., las placas se sometieron a recuento en un contador de centelleo Topcount®. Las curvas de porcentajes de unión específica y unión de competición se calcularon usando un programa de ordenador S-Plus (Insightful).

Tabla 3: valores de pIC50 (5-HT₆)

Comp. n°	pCI50						
1	6,6	6	6,6	11	6,4	16	n.d.
2	7,2	7	6,8	12	n.d.	17	5,9
3	6,9	8	7,2	13	6,8	18	5,2
4	6,9	9	5,8	14	6,2		
5	6,2	10	n.d.	15	6,4		

Ensayo de unión in vitro para receptor H₃ humano

5 En la unión de compuestos al receptor H₃ humano clonado, establemente expresada en células SK-N-MC, se realizó como se describió con anterioridad (Lovenberg TW, Pyati J, Chang H, Wilson SJ, Erlander MG. Cloning of rat histamine H3 receptor reveals distinct species pharmacological profiles. J Pharmacol Expt Ther 2000;293:771-778). Brevemente, sedimentos celulares de células SK-N-MC que expresan el receptor H₃ humano fueron
10 homogeneizados en Tris 50 mM/ EDTA 5 mM y se volvieron a centrifugar a 30.000 g durante 30 min. Los sedimentos se volvieron a homogeneizar en Tris 50 mM/EDTA 5 mM (pH 7,4). Las membranas se incubaron durante 1 h a 25°C con ¹²⁵I-yodoproxifano diluido con yodoproxifano frío en Tris 50 mM-HCl/EDTA 5 mM. La concentración total final de yodoproxifano en las reacciones es 1 nM. El yodoproxifano frío es incluido a 0,975 nM y el ¹²⁵I-yodoproxifano es incluido a una concentración final de 0,025 nM. Las reacciones se terminaron mediante filtración a
15 través de placas GF/B (previamente tratadas con polietilenimina al 0,3%) sobre el recolector celular. Las placas se lavaron 5 veces con tampón. La unión no específica se definió en presencia de histamina 100 µM. Los valores de la concentración inhibitoria (responsable de la inhibición de 50% del efecto máximo, IC₅₀) se determinaron mediante un programa de ajuste de curva de sitio único (GraphPad, San Diego, CA) y se convirtieron en valores de K_i basados en la constante de disociación de ¹²⁵I-yodoproxifano (K_d) de 1 nM.

Tabla 4: valores de K_i (H₃)

Comp. n°	K _i (nM)	Comp. n°	K _i (nM)	Comp. n°	K _i (nM)
1	5000	8	< 10000	15	< 10000
2	< 10000	9	< 10000	16	< 10000
3	< 10000	10	n.d.	17	< 10000
4	< 10000	11	< 10000	18	< 10000
5	< 10000	12	n.d.		
6	< 10000	13	< 10000		
7	< 10000	14	< 10000		

E. EJEMPLOS DE COMPOSICIÓN

25 "ingrediente activo" (i.a.), como se usa en todos estos ejemplos se refiere a un compuesto de fórmula (I), sus sales por adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables y sus formas estereoisómeras.

Ejemplo E.1: Gotas orales

30 Se disolvieron 500 gramos del i.a. en 0,5 l de ácido 1-hidroxipropanoico y 1,5 l de polietilenglicol a 60~80°C. Después de enfriar a 30~40°C se añadieron 35 l de polietilenglicol y la mezcla se agitó bien. Seguidamente se añadió una solución de 1750 gramos de sacarina de sodio en 2,5 l de agua purificada y mientras se agitaba se añadieron 2,5 l de sabor de cacao y polietilenglicoles c.s. hasta un volumen de 50 l, proporcionando una solución de gotas orales que comprendía 10 mg/ml de i.a. La solución resultante se introdujo en recipientes adecuados.

Ejemplo E.2: solución oral

40 Se disolvieron 9 gramos de 4-hidroxibensoato de metilo y 1 gramo de 4-hidroxibensoato de propilo en 4 l de agua purificada en ebullición. En 3 l de esta solución de disolvieron primero 10 gramos de ácido 2,3-dihidroxibutanodioico y posteriormente 20 gramos del i.a. Esta última solución se combinó con la parte restante de la solución anterior y se le añadieron 12 l de 1,2,3-propanotriol y 3 l de solución al 70% de sorbitol. Se disolvieron 40 gramos de sacarina de sodio en 0,5 l de agua y 2 ml de frambuesa y se añadieron 2 ml de esencia de grosella. Esta última solución se

combinó con la anterior, se añadió agua en c.s. hasta un volumen de 20 l, proporcionando una solución oral que comprendía 5 mg del ingrediente activo por cucharada de café (5 ml). La solución resultante se introdujo en recipientes adecuados.

5 Ejemplo E.3: comprimidos revestidos con películas

Preparación del núcleo del comprimido

10 Una mezcla de 100 gramos del a.i, 570 gramos de lactosa y 200 gramos de almidón se mezcló bien y posteriormente se humidificó con una solución de 5 gramos de dodecil-sulfato de sodio y 10 gramos de polivinilpirrolidona en aproximadamente 200 ml de agua. La mezcla de polvo húmeda se tamizó, se secó y se volvió a tamizar. Seguidamente se añadieron 100 gramos de celulosa microcristalina y 15 gramos de aceite vegetal hidrogenado. El conjunto se mezcló bien y se comprimió en forma de comprimidos, proporcionando 10.000 comprimidos que contenían cada uno 10 mg del ingrediente activo.

15 Revestimiento

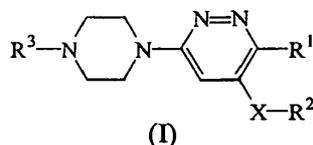
20 A una solución de 10 gramos de metil-celulosa en 75 ml de etanol desnaturalizado se añadió una solución de 5 gramos de etil-celulosa en 150 ml de diclorometano. Seguidamente se añadieron 75 ml de diclorometano y 2,5 ml de 1,2,3-propanotriol. Se fundieron 10 gramos de polietilenglicol y se disolvieron en 75 ml de diclorometano. Esta última solución se añadió a la anterior y seguidamente se añadieron 2,5 gramos de octanodecanoato de magnesio, 5 gramos de polivinilpirrolidona y 30 ml de suspensión de colores concentrada y el conjunto se homogeneizó. Los núcleos de los comprimidos fueron revestidos con la mezcla así obtenida en un aparato para revestimientos.

25 Ejemplo E.4: solución inyectable

30 Se disolvieron 1,8 gramos de 4-hidroxibenzoato de metilo y 0,2 gramos de 4-hidroxibenzoato de propilo en aproximadamente 0,5 l de agua en ebullición para inyección. Después de enfriar a aproximadamente 50°C se añadieron con agitación 4 gramos de ácido láctico, 0,05 gramos de propilenglicol y 4 gramos del i.a. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se complementó con agua para inyección en c.s. hasta 1 l, proporcionando una solución que comprendía 9 mg/ml de a.i. La solución se esterilizó mediante filtración y se introdujo en recipientes esterilizados.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



5

o una forma estereoisómera del mismo, en la cual:

R¹ es cloro, trifluorometilo o ciano;

10

R² es fenilo o fenilo sustituido con halo;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o piridinilmetilo;

15

X es -O-, -NH-, -CH₂-, -CH(OH)-, -SO₂-, -CO-, -NH-CH₂-, -O-CH₂-, 1,2-etenodiilo o etinodiilo;

o una sal por adición o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el cual:

20

R¹ es trifluorometilo;

R² es fenilo o fenilo sustituido con flúor;

25

R³ es hidrógeno, metilo o piridinilmetilo;

X es -O-, -NH-, -CH₂-, -CH(OH)-, -SO₂-, -CO-, -NH-CH₂-, -O-CH₂-, 1,2-etenodiilo o etinodiilo;

o una sal por adición o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

30

3. El compuesto según la reivindicación 1, en el cual:

R² es fenilo o fenilo sustituido con un flúor.

35

4. El compuesto según la reivindicación 1, en que el compuesto es N-(4-fluorofenil)-6-(1-piperazinil)-3-(trifluorometil)-4-piridazinamina.

5. El compuesto según la reivindicación 1, en que el compuesto es N-(4-fluorofenil)-6-(1-piperazinil)-3-(trifluorometil)-4-piridazinina .2,5 HCl.0,5 H₂O.

40

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, para ser usado como una medicina.

7. El compuesto como se define en la reivindicación 6, para ser usado como una medicina en el tratamiento o la prevención de estados en los que la cognición está impedida; enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, enfermedad de Huntington, demencia de estructuras de Lewy, demencia debida a enfermedad de HIV, demencia debida a enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; trastornos amnésicos; impedimento cognitivo leve y declive cognitivo relacionado con la edad; para el tratamiento y/o prevención de trastornos y enfermedades de la alimentación, para la regulación del apetito; para el mantenimiento, aumento o reducción del peso corporal, anorexia, bulimia, obesidad, caquexia, diabetes de tipo II (diabetes mellitus no dependiente de insulina), diabetes de tipo II provocada por obesidad; para el tratamiento y/o prevención de la apoplejía; migraña; trauma craneal; epilepsia; síndrome de colon iritado; síndrome de irritación intestinal; para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central; trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delusional, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a un estado médico general, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastorno psicótico no especificado de otro modo; psicosis asociada con demencia; trastorno depresivo principal, trastorno distímico, trastorno disfórico premenstrual, trastorno depresivo no especificado de otra forma, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico, trastorno bipolar no especificado de otra forma, trastorno del estado de ánimo debido a un estado médico general, trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias, trastorno del estado de ánimo no especificado de otra forma; trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés post-traumático; retraso mental; trastornos generalizado del desarrollo; trastornos de déficit de atención, trastorno de déficit de atención/hiperactividad, trastornos de comportamiento perturbado; trastorno de la personalidad de tipo paranoide, trastorno de la personalidad de tipo esquizoide, trastorno de la personalidad de tipo esquizotípico; trastornos de tic,

60

síndrome de Tourette; tricotilomanía; trastorno compulsivo; epilepsia; dependencia de sustancias, abuso de sustancias; retirada de sustancias; para el tratamiento y/o prevención de la adicción y/o retirada de drogas; para el tratamiento y/o prevención de la adicción y/o retirada de la nicotina; para el tratamiento y/o prevención de la adicción y/o retirada del alcohol.

- 5
8. Una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-5.