

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 406 156**

51 Int. Cl.:

C07D 413/06 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.02.2010** **E 10705593 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2013** **EP 2401271**

54 Título: **Derivados de isoxazol/o-piridina con eslabón etilo y etenilo como agonistas inversos del receptor GABA A alfa5**

30 Prioridad:

25.02.2009 EP 09153575

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

05.06.2013

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

BUETTELMANN, BERND;
LUCAS, MATTHEW C. y
THOMAS, ANDREW

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 406 156 T3

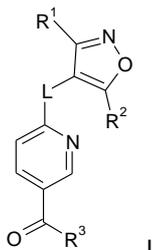
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 isoxazol/o-piridina con eslabón etilo y etenilo como agonistas inversos del receptor GABA A alfa5

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de isoxazol-piridina que tienen afinidad y selectividad para el receptor de GABA A $\alpha 5$, a su obtención, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su utilización como medicamentos.

En particular, la presente invención se refiere a derivados de isoxazol-piridina derivados de la fórmula I



10 en la que R¹, R², R³ y L tienen los significados definidos a continuación y en las reivindicaciones.

15 Los receptores del principal neurotransmisor inhibitor, el ácido gamma-aminobutírico (GABA), se dividen en dos grupos principales: (1) los receptores de GABA A, que pertenecen al grupo más amplio de canales iónicos controlados por ligandos y (2) los receptores de GABA B, que pertenecen al grupo de receptores unidos a la proteína G. El complejo de receptor de GABA A, que es un polímero de proteína heteropentamérica unida a membrana, se compone principalmente de las subunidades α , β y γ .

20 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 de GABA A recombinantes, que imitan en alto grado las funciones bioquímicas, electrofísicas y farmacológicas de los receptores de 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 $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ imita muchos efectos de los subtipos clásicos de tipo I BzR, mientras que los canales iónicos $\alpha 2\beta 2\gamma 2$, $\alpha 3\beta 2\gamma 2$ y $\alpha 5\beta 2\gamma 2$ se denominan tipo II BzR.

30 McNamara y Skelton han publicado en *Psychobiology* 21, 101-108, 1993, 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 de GABA A, mientras que un agonista inverso parcial o totalmente de un receptor de GABA A $\alpha 5$, que esté relativamente faltado de actividad en los sitios de fijación de los receptores de 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 de 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 de GABA A $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$.

40 La WO 2007/039389 describe derivados de amida del ácido aril-isoxazol-4-carbonil-pirrol-2-carboxílico como agonistas inversos de GABA A $\alpha 5$.

45 Se ha publicado bibliografía técnica que establece un vínculo entre las subunidades GABA A $\alpha 5$ y el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de varias enfermedades del sistema nervioso central, por ejemplo *Neuroscience Letts.* 381, 108-13, 2005; *Neuropsychobiology* 43(3), 141-44, 2001; *Amer. J. Med. Genetics* 131B, 51-9, 2004; *Autism* 11(2), 135-47, 2007; *Investigación Clínica* 48, 529-41, 2007; *Nature Neuroscience* 10, 411-13, 2007; *Neuroscience Letts.* 433 22-7, 2008; y *Cell* 135, 549-60, 2008.

50 Los compuestos de la presente invención son con preferencia agonistas inversos del GABA A $\alpha 5$.

55 Son objetos de la presente invención los compuestos de la fórmula I, sus sales y ésteres 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 el tratamiento o la prevención de enfermedades relacionados con el receptor del GABA A $\alpha 5$.

Los compuestos de la presente invención y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse, solos o en combinación con otros fármacos, como intensificadores cognitivos o para el tratamiento o la prevención de los trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, los trastornos cognitivos, la enfermedad de Alzheimer, los déficits de memoria, la esquizofrenia, los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, los trastornos bipolares, el autismo, el síndrome de Down, la neurofibromatosis de tipo I, los trastornos del sueño, los trastornos del ritmo circadiano, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la demencia causada por el SIDA, los trastornos psicóticos, el trastorno psicótico inducido por drogas, los trastornos de ansiedad, el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de pánico, el trastorno de la alucinación, los trastornos obsesivo/compulsivos, el trastorno de estrés agudo, las adicciones a las drogas, los trastornos locomotores, la enfermedad de Parkinson, el síndrome de piernas inquietas, los trastornos de deficiencia cognitiva, la demencia de infarto múltiple, los trastornos del humor, la depresión, los estados patológicos neuropsiquiátricos, la psicosis, el trastorno de déficit de atención/hiperactividad, el dolor neuropático, la apoplejía y los trastornos de atención.

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

El término "sustituido", a menos que se defina específicamente de otro modo, indica que el grupo o resto especificado puede llevar 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes. Si un grupo cualquiera puede llevar múltiples sustituyentes y se aporta un gran número de sustituyentes posibles, entonces los sustituyentes se eligen con independencia entre sí y no necesariamente serán el mismo. El término "sin sustituir" indica que el grupo especificado no lleva sustituyentes. El término "opcionalmente sustituido" indica que el grupo especificado está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes, elegidos con independencia entre el grupo de los sustituyentes posibles. Cuando se indica el número de sustituyentes, "uno o más" indica desde un sustituyente hasta el número máximo de sustituyentes posibles, es decir, la sustitución de un átomo de hidrógeno o la sustitución de todos los átomos de hidrógeno por sustituyentes. Son preferidos 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, a menos que se indique explícitamente otra cosa. Son especialmente preferidos 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes.

El término "alquilo", solo o en combinación con otros grupos, indica un resto hidrocarburo alifático saturado, monovalente, de cadena lineal o ramificada, que tiene de uno a veinte átomos de carbono, con preferencia de uno a dieciséis átomos de carbono, con mayor preferencia de uno a diez átomos de carbono. Los grupos alquilo inferior descritos a continuación son también grupos alquilo preferidos.

El término "alquilo inferior" indica un resto hidrocarburo, que puede ser lineal o ramificado, que tiene de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo y similares. Los grupos alquilo preferidos son el n-butilo, el isopropilo y el metilo.

El término "hidroxi-alquilo inferior" indica un grupo alquilo inferior ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior se ha sustituido por un grupo hidroxilo. Los ejemplos de hidroxi-alquilo inferior incluyen, pero no se limitan a: metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo o n-hexilo sustituidos por uno o más grupos hidroxilo, en especial por uno, dos o tres grupos hidroxilo, con preferencia uno o dos grupos hidroxilo, así como aquellos grupos que se ilustran específicamente en los ejemplos que siguen. Entre los grupos hidroxilo-alquilo inferior preferidos están el 2-hidroxilo-etilo, 2-hidroxilo-1-metil-etilo, 2-hidroxilo-1-hidroxilo-metil-etilo y 2-hidroxilo-2-metil-propilo.

El término "ciano-alquilo inferior" indica un grupo alquilo inferior sustituido ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo ciano. Los ejemplos de ciano-alquilo inferior incluyen, pero no se limitan a: metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo o n-hexilo sustituidos por uno o más grupos ciano, en especial por uno, dos o tres grupos ciano, con preferencia un grupo ciano, así como aquellos grupos que se ilustran específicamente en los ejemplos que siguen. Los ejemplos de grupos ciano-alquilo inferior son entre otros el $C(CN)H_2$, $C(CH)_2H$, $C(CN)H_2CH_2$, $C(CH)H_2(CH_2)_2$ y $(C(CN)H_2)_2CH$.

El término "fluor-alquilo inferior" indica un resto alquilo inferior que está mono- o poli-sustituido por flúor. Los ejemplos de grupos fluor-alquilo inferior son entre otros el CHF_2 , CF_2H , CF_3 , CF_3CH_2 , $CF_3(CH_2)_2$, $(CF_3)_2CH$ y CF_2H-CF_2 .

El término "alcoxi inferior" indica un resto -O-R, en el que R es alquilo inferior, ya definido antes.

El término "fluor-alcoxi inferior" indica un grupo -O-R', en el que R' es fluor-alquilo inferior, ya definido antes. Los ejemplos de fluor-alcoxi inferior son entre otros el CFH_2-O , CF_2H-O , CF_3-O , CF_3CH_2-O , $CF_3(CH_2)_2-O$, $(CF_3)_2CH-O$ y CF_2H-CF_2-O .

El término "cicloalquilo" indica un anillo carbocíclico de 3 a 7 átomos de carbono, con preferencia de 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

El término "heterociclilo" indica un anillo monocíclico saturado monovalente de 3 a 7 eslabones, que contiene uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre N, O y S. Son preferidos uno o dos heteroátomos. Son preferidos el

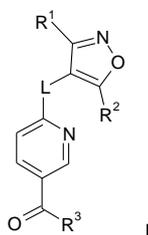
heterociclilo de 4 a 7 eslabones y el heterociclilo de 5 ó 6 eslabones, cada uno de ellos contiene uno o dos heteroátomos en el anillo elegidos entre N, O y S. Los ejemplos de restos heterociclilo son el tetrahidrofuranilo, el tetrahidropiranilo, el pirrolidinilo, el morfolinilo, el tiomorfolinilo, el piperidinilo o el piperazinilo. Entre los heterociclos preferidos están el tetrahidrofuran-3-ilo y el tetrahidropiran-4-ilo. El heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido del modo descrito para el arilo.

El término "arilo" indica un anillo carbocíclico aromático monovalente, con preferencia el fenilo o el naftilo y con mayor preferencia el fenilo. El arilo puede estar opcionalmente sustituido del modo indicado anteriormente.

Los compuestos de la fórmula I pueden formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de dichas sales farmacéuticamente aceptables son las sales de los compuestos de la fórmula I con ácidos inorgánicos fisiológicamente compatibles, por ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido sulfuroso o el ácido fosfórico; o con ácidos orgánicos, por ejemplo el ácido metanosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico, el ácido acético, el ácido láctico, el ácido trifluoracético, el ácido cítrico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido tartárico, el ácido succínico y el ácido salicílico. El término "sales farmacéuticamente aceptables" indica este tipo de sales. Los compuestos de la fórmula I que contienen un grupo ácido, p.ej. un grupo COOH, pueden formar también sales por reacción con bases. Los ejemplos de estas sales son las sales alcalinas, las sales alcalinotérreas y las sales amónicas, p.ej. la sal de Na, K, Ca o de trimetilamonio. El término "sales farmacéuticamente aceptables" incluye también este tipo de sales.

El término "ésteres farmacéuticamente aceptables" abarca a los derivados de los compuestos de la fórmula I, en los que un grupo carboxi se ha convertido en un grupo éster. Son ejemplos de ésteres idóneos los ésteres de alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior, (alcoxi inferior)-alquilo inferior, amino-alquilo inferior, mono- o di-(alquilo inferior)-amino-alquilo inferior, morfolino-alquilo inferior, pirrolidino-alquilo inferior, piperidino-alquilo inferior, piperazino-alquilo inferior, (alquilo inferior)-piperazino-alquilo inferior y aril-alquilo inferior. Son preferidos los ésteres de metilo, etilo, propilo, butilo y bencilo. El término "ésteres farmacéuticamente aceptables" abarca además a los compuestos de la fórmula I, en los que los grupos hidroxi se han convertido en los ésteres correspondientes por reacción con ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo el ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares, que no son tóxicos para los organismos vivos.

En detalle, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general I



en la que

L es $-CH_2-CH_2-$ o $-CH=CH-$;

R^1 es alquilo inferior o arilo,

dicho alquilo inferior puede estar opcionalmente sustituido por 1-4 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por flúor, ciano, hidroxilo, alcoxi inferior y fluor-alcoxi inferior;

y dicho arilo puede estar opcionalmente sustituido por 1-4 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, ciano-alquilo inferior, hidroxilo alquilo inferior, (alquilo inferior)-C(O)OH, (alquilo inferior)-C(O)O-alquilo inferior, (alquilo inferior)-CO-NH₂, (alquilo inferior)-CO-N(H,alquilo inferior), (alquilo inferior)-CO-N(alquilo inferior)₂, (alquilo inferior)-N(H,alquilo inferior), (alquilo inferior)-N(alquilo inferior)₂, alcoxi inferior-alquilo inferior, CO-alquilo inferior, COOH, COO-alquilo inferior, CONH₂, CON(H,alquilo inferior), CON(alquilo inferior)₂, NH₂, N(H,alquilo inferior), N(alquilo inferior)₂, alcoxi inferior, fluor-alcoxi inferior, SO₂-alquilo inferior, SO₂-NH₂, SO₂-N(H,alquilo inferior), SO₂-N(alquilo inferior)₂, cicloalquilo, feniloxi y fenilo;

R^2 es alquilo inferior que puede estar opcionalmente sustituido por 1-4 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por flúor, ciano, hidroxilo, alcoxi inferior y fluor-alcoxi inferior;

R^3 es $-O-R^4$ o $N(R^5, R^6)$;

R^4 es hidrógeno o alquilo inferior;

R⁵ es hidrógeno o alquilo inferior;

5 R⁶ es alquilo inferior, hidroxialquilo inferior o heterociclilo;
o dichos R⁵ y R⁶ están unidos entre sí y con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclilo;

y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

10 Los compuestos de la fórmula I son preferidos a título individual y sus sales farmacéuticamente aceptables son preferidas a título individual y sus ésteres farmacéuticamente aceptables son preferidos a título individual, siendo especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I.

15 Los compuestos de la fórmula I pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden existir en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros, por ejemplo racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos. Las formas ópticamente activas pueden obtener por ejemplo por resolución del racemato, por síntesis asimétrica o por cromatografía asimétrica (cromatografía a través de un adsorbente o con un eluyente quirales). La invención contempla todas estas formas.

20 Se da por supuesto además que todas las formas de ejecución relativas a un resto específico de R¹ a R⁶ aquí descrito pueden combinarse con cualquier otra forma de ejecución relativa a otro residuo de R¹ a R⁶ aquí descrito.

25 En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula I, L es con preferencia -CH=CH-.

En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula I, R¹ es arilo o alquilo inferior, con preferencia alquilo inferior. Son todavía más preferidos los compuestos de la presente invención, en los que R¹ es n-butilo.

30 En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula I, R² es alquilo inferior, con preferencia metilo.

En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula I, R³ es con preferencia N(R⁵,R⁶).

En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula I, R⁴ es con preferencia hidrógeno o metilo.

35 En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula I, R⁵ es con preferencia hidrógeno.

40 En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula I, R⁶ es alquilo inferior, hidroxialquilo inferior o heterociclilo, con preferencia hidroxialquilo inferior o heterociclilo. Son todavía más preferidos los compuestos de la presente invención, en los que R⁶ es 2-hidroxi-1-metil-etilo o tetrahidrofuran-3-ilo.

45 En particular, los compuestos preferidos son los compuestos de la fórmula I descritos en los ejemplos en forma de compuestos individuales así como sus sales farmacéuticamente aceptables y sus ésteres farmacéuticamente aceptables. Además, los sustituyentes encontrados en los ejemplos específicos descritos individualmente a continuación constituyen formas de ejecución separadas e individuales de la presente invención.

50 Son compuestos especialmente preferidos de la fórmula I de la presente invención los elegidos entre el grupo formado por:

6-[(E)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-vinil]-nicotinato de metilo,
N-isopropil-6-[(E)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-vinil]-nicotinamida,
6-[(E)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-vinil]-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida,
N-(2-hidroxi-etil)-6-[(E)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-vinil]-nicotinamida,
N-(2-hidroxi-1-metil-etil)-6-[(E)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-vinil]-nicotinamida,
55 ácido 6-[(E)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-vinil]-nicotínico,
6-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-nicotinato de metilo,
6-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-N-isopropil-nicotinamida,
6-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-N-(tetra-hidro-furan-3-il)-nicotinamida,
6-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-N-(2-hidroxi-1-metil-etil)-nicotinamida,
6-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-nicotinamida,
60 6-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida,
6-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-N-((R)-2-hidroxi-1-metil-etil)-nicotinamida,
6-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-N-((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-nicotinamida
6-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-N-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-nicotinamida,
N-isopropil-6-[2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-etil]-nicotinamida,
65 6-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-etil]-N-(2-hidroxi-1-metil-etil)-nicotinamida

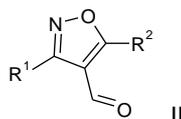
y 6-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-etil]-N-(tetrahidro-furan-3-il)-nicotinamida, y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

5 Los compuestos incluso más preferidos de la fórmula I de la presente invención son los elegidos entre el grupo formado por:

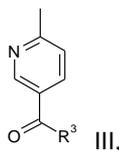
6-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-N-(tetra-hidro-furan-3-il)-nicotinamida y 6-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-N-(2-hidroxi-1-metil-etil)-nicotinamida, y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

10 Los compuestos de la fórmula IA y IB, contemplados en los compuestos de la fórmula I, y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables pueden obtener por un proceso que consta de los pasos siguientes:

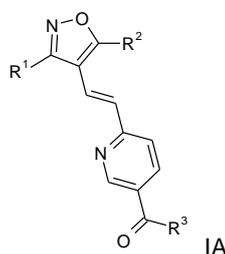
a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II:



con un compuesto de la fórmula III:

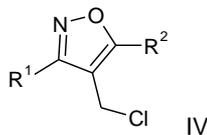


para generar un compuesto de la fórmula IA:

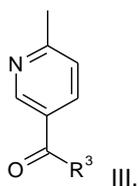


o

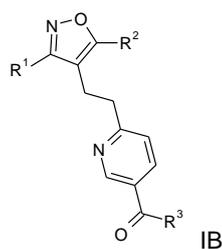
b) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IV:



con un compuesto de la fórmula III:

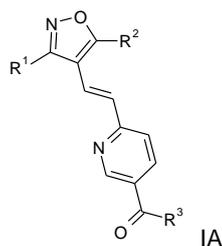


para formar un compuesto de la fórmula IB:



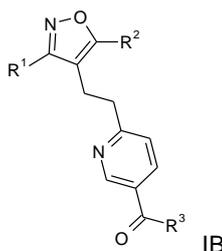
o

c) se hidrogena un compuesto de la fórmula IA:



5

para generar un compuesto de la fórmula IB:



en las que R¹, R² y R³ tienen los significados definidos anteriormente.

10

La reacción de un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III puede efectuarse en las condiciones descritas en los ejemplos o en condiciones que los expertos en química orgánica conocen bien. Por ejemplo, la reacción puede realizarse en presencia de un disolvente/reactivo del tipo anhídrido acético y ácido acético a temperaturas elevadas, p.ej. de 100 a 200°C.

15

La reacción de un compuesto de la fórmula IV con un compuesto de la fórmula V puede efectuarse en las condiciones descritas en los ejemplos o en condiciones que los expertos en química orgánica conocen bien. Por ejemplo, la reacción puede realizarse en un disolvente apropiado, por ejemplo THF en presencia de una base, por ejemplo butil-litio a temperaturas reducidas, por ejemplo entre -80 y -40°C.

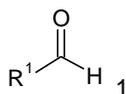
20

La presente invención se refiere también a compuestos de la fórmula I definida antes, cuando se obtienen por un proceso como el recién descrito.

25

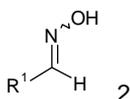
Los presentes compuestos de la fórmula I y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables por un proceso que consta de los pasos siguientes:

a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula 1

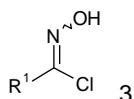


30

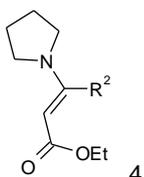
con el clorhidrato de hidroxilamina en un disolvente apropiado, por ejemplo etanol y agua, en presencia de una base, por ejemplo hidróxido sódico acuoso, para formar un compuesto de la fórmula 2:



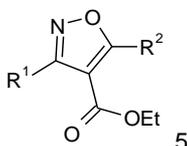
b) se hace reaccionar el compuesto de la fórmula 2 con un agente clorante, por ejemplo la N-clorosuccinimida, en un disolvente apropiado, por ejemplo la DMF, para formar un compuesto de la fórmula 3:



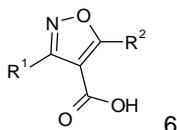
5 c) y después se hace reaccionar el compuesto de la fórmula 3 con un compuesto de la fórmula 4:



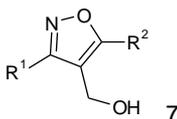
para obtener un compuesto de la fórmula 5:



10 d) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula 5 con un agente hidrolítico, por ejemplo el NaOH o LiOH, en un disolvente apropiado, por ejemplo THF, MeOH o EtOH, agua, para obtener un compuesto de la fórmula 6:



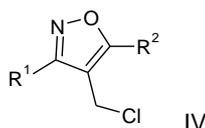
15 y después se hace reaccionar un compuesto de la fórmula 6 con un agente reductor del tipo hidruro de litio y aluminio o cloroformiato de etilo, en presencia de borhidruro sódico, en un disolvente apropiado, por ejemplo THF o agua, para obtener un compuesto de la fórmula 7:



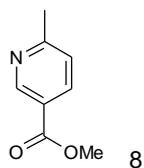
e) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula 7 con un agente oxidante, por ejemplo el dióxido de manganeso o PCC, en un disolvente apropiado, por ejemplo diclorometano, para formar un compuesto de la fórmula II:



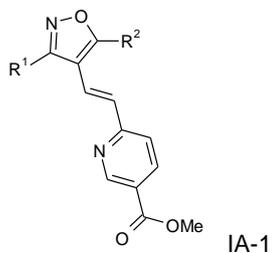
20 f) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula 7 con cloruro de tionilo en un disolvente apropiado, por ejemplo diclorometano, para formar un compuesto de la fórmula IV:



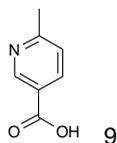
25 g) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula 8 con un compuesto de la fórmula II en presencia de un disolvente/reactivo del tipo anhídrido acético y ácido acético, a temperaturas elevadas, por ejemplo de 120°C



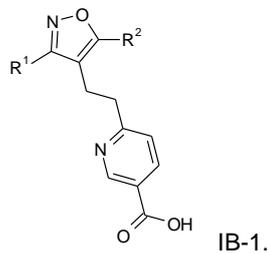
para obtener un compuesto de la fórmula IA-1:



- 5 h) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula 9 con una base, por ejemplo el butil-litio, a temperaturas bajas, por ejemplo -68°C , en un disolvente apropiado, por ejemplo el THF, con un compuesto de la fórmula IV:



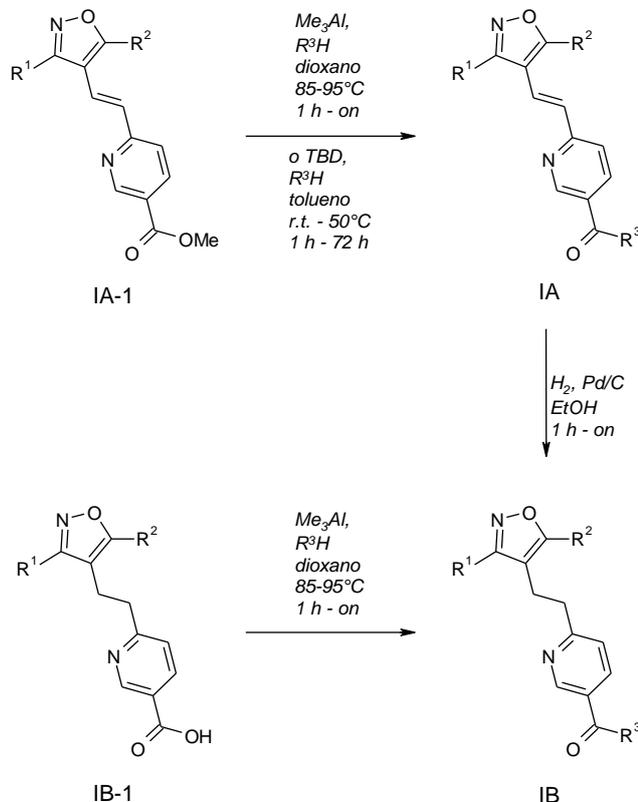
para formar un compuesto de la fórmula IB-1



10

Con arreglo al esquema 1, los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse por los métodos estándar siguientes.

Esquema 1



on = durante una noche

rt = temperatura ambiente

5 DMF = N,N-dimetilformamida

DCM = diclorometano

TBD = 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno

PCC = diclorocromato de piridinio

10 Las correspondientes sales con ácidos pueden obtenerse por métodos estándar, que los expertos ya conocen, p.ej. disolviendo el compuesto de la fórmula I en un disolvente apropiado, p.ej. dioxano o THF, y añadiendo la cantidad apropiada del ácido correspondiente. Los productos pueden aislarse normalmente por filtración o por cromatografía. La conversión de un compuesto de la fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable con una base puede efectuarse por tratamiento de dicho compuesto con dicha base. Un método posible para formar una sal consiste p.ej.

15 en la adición de 1/n equivalentes de una sal básica, p.ej. $\text{M}(\text{OH})_n$, en la que M = catión metálico o amonio y n = número de aniones hidróxido, a una solución del compuesto, en un disolvente apropiado (p.ej. etanol, mezcla de etanol-agua, mezcla de tetrahidrofurano-agua) y en la eliminación del disolvente por evaporación o liofilización.

20 La conversión de los compuestos de la fórmula I en ésteres farmacéuticamente aceptables puede efectuarse p.ej. por tratamiento de un grupo carboxi adecuado, presente en la molécula, con un alcohol apropiado, empleando, p.ej. un reactivo de condensación, por ejemplo el hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP), la N,N-di-ciclohexilcarbodiimida (DCC), el clorhidrato de la N-(3-di-metilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI) o el tetrafluorborato de O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N,N-tetra-metiluronio (TPTU), o por reacción directa con un alcohol apropiado, en condiciones ácidas, por ejemplo en presencia de un ácido inorgánico fuerte, por ejemplo el

25 ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico o similares. Los compuestos que tienen un grupo hidroxilo pueden convertirse en ésteres por reacción con ácido apropiados por métodos similares.

30 En el supuesto de que su obtención no se describa en los ejemplos, los compuestos de la fórmula I al igual que los compuestos intermedios pueden obtenerse por métodos similares o por los métodos que se describen a continuación. Los materiales de partida son productos comerciales, compuestos ya conocidos de la técnica o compuestos que pueden obtenerse por métodos ya conocidos de la técnica o por métodos similares a ellos.

35 Se puede apreciar que los compuestos de la fórmula general I de esta invención pueden derivatizarse en sus grupos funcionales para obtener derivados que son capaces de convertirse de nuevo "in vivo" en el compuesto original.

Tal como se ha mencionado antes, los compuestos de la presente invención y sus sales y ésteres farmacéuticamente utilizables poseen propiedades farmacológicas valiosas y pueden emplearse como ligandos de los receptores del GABA A $\alpha 5$. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse a título individual o en combinación con otros fármacos para el tratamiento o la prevención de enfermedades que pueden modularse con ligandos de receptores del GABA A que contiene la subunidad $\alpha 5$. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a los trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, los trastornos cognitivos, la enfermedad de Alzheimer, los déficits de memoria, la esquizofrenia, los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, los trastornos bipolares, el autismo, el síndrome de Down, la neurofibromatosis de tipo I, los trastornos del sueño, los trastornos del ritmo circadiano, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la demencia causada por el SIDA, los trastornos psicóticos, el trastorno psicótico inducido por drogas, los trastornos de ansiedad, el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de pánico, el trastorno de la alucinación, los trastornos obsesivo/compulsivos, el trastorno de estrés agudo, las adicciones a las drogas, los trastornos locomotores, la enfermedad de Parkinson, el síndrome de piernas inquietas, los trastornos de deficiencia cognitiva, la demencia de infarto múltiple, los trastornos del humor, la depresión, los estados patológicos neuropsiquiátricos, la psicosis, el trastorno de déficit de atención/hiperactividad, el dolor neuropático, la apoplejía y los trastornos de atención y necesitan una intensificación cognitiva.

La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto como el definido antes y un vehículo y/o un adyuvante farmacéuticamente aceptables.

La invención se refiere igualmente a compuestos descritos antes para el uso como sustancias terapéuticamente activas, en especial como sustancias terapéuticamente activas destinadas al tratamiento o la prevención de enfermedades que guardan relación con el receptor del GABA A $\alpha 5$ receptor, en especial para el tratamiento y/o la prevención de los trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, los trastornos cognitivos, la enfermedad de Alzheimer, los déficits de memoria, la esquizofrenia, los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, los trastornos bipolares, el autismo, el síndrome de Down, la neurofibromatosis de tipo I, los trastornos del sueño, los trastornos del ritmo circadiano, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la demencia causada por el SIDA, los trastornos psicóticos, el trastorno psicótico inducido por drogas, los trastornos de ansiedad, el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de pánico, el trastorno de la alucinación, los trastornos obsesivo/compulsivos, el trastorno de estrés agudo, las adicciones a las drogas, los trastornos locomotores, la enfermedad de Parkinson, el síndrome de piernas inquietas, los trastornos de deficiencia cognitiva, la demencia de infarto múltiple, los trastornos del humor, la depresión, los estados patológicos neuropsiquiátricos, la psicosis, el trastorno de déficit de atención/hiperactividad, el dolor neuropático, la apoplejía y los trastornos de atención o para el uso como intensificadores cognitivos.

La invención se refiere además al uso de los compuestos descritos antes para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento o la prevención de enfermedades relacionadas con el receptor del GABA A $\alpha 5$, en especial para el tratamiento o la prevención de los trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, los trastornos cognitivos, la enfermedad de Alzheimer, los déficits de memoria, la esquizofrenia, los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, los trastornos bipolares, el autismo, el síndrome de Down, la neurofibromatosis de tipo I, los trastornos del sueño, los trastornos del ritmo circadiano, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la demencia causada por el SIDA, los trastornos psicóticos, el trastorno psicótico inducido por drogas, los trastornos de ansiedad, el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de pánico, el trastorno de la alucinación, los trastornos obsesivo/compulsivos, el trastorno de estrés agudo, las adicciones a las drogas, los trastornos locomotores, la enfermedad de Parkinson, el síndrome de piernas inquietas, los trastornos de deficiencia cognitiva, la demencia de infarto múltiple, los trastornos del humor, la depresión, los estados patológicos neuropsiquiátricos, la psicosis, el trastorno de déficit de atención/hiperactividad, el dolor neuropático, la apoplejía y los trastornos de atención; o para la fabricación de intensificadores cognitivos. Dichos medicamentos contienen un compuesto descrito anteriormente.

Es preferido el tratamiento o la prevención de los trastornos cognitivos, de la enfermedad de Alzheimer, la esquizofrenia, los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, el síndrome de Down y la neurofibromatosis de tipo I.

Es especialmente preferido el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer.

Es especialmente preferido el tratamiento o la prevención del síndrome de Down.

Es especialmente preferido el tratamiento o la prevención de la neurofibromatosis de tipo I.

Los compuestos se investigan con arreglo al ensayo que se describe a continuación.

Preparación de membrana y ensayo de fijación

Se determina la afinidad de los compuestos con los subtipos de receptores GABA A por competición por la fijación del flumazenilo[H^3] (85 Ci/mmol; Roche) sobre 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 $\alpha 5\beta 3\gamma 2$.

5 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 g; 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.

10 Se llevan a cabo los ensayos de fijación de radioligando en un volumen de 200 µl (placas de 96 hoyos) que contienen 100 µl de membranas celulares, flumazenilo[H³] en una concentración de 1 nM para las subunidades α1, α2 y α3 y 0,5 nM para las subunidades α5 y el compuesto a ensayar en un intervalo de 10⁻³ x 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.

20 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 α5 del receptor GABA A de la rata de 100 nM o menos. Son más preferidos los compuestos que tienen un valor K_i (nM) de <35. En una forma preferida de ejecución, los compuestos de la invención son selectivos para la fijación de la subunidad α5 frente a las subunidades α1, α2 y α3.

25 En la tabla siguiente se recogen los resultados representativos de este ensayo, obtenidos por el ensayo recién descrito y midiendo la afinidad de fijación de las células HEK293 que expresan en receptores humanos (h).

Tabla 1: afinidades de fijación sobre células HEK293 que se expresan en receptores humanos (h) de los compuestos de los ejemplos representativos.

ejemplo	hKi GABA A α5 [nM]	ejemplo	hKi GABA A α5 [nM]
1	13,9	10	8,2
2	5,0	11	16,3
3	6,0	12	12,9
4	2,0	13	12,2
5	2,9	14	14,1
6	38,6	15	5,3
7	8,1	16	57,6
8	18,6	17	49,4
9	8,9	18	58,6

30 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
35 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 por ejemplo 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.

5 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.

10 Las preparaciones farmacéuticas pueden contener, además, conservantes, solubilizantes, humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromas, sales para variar la presión osmótica, tampones, enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener también otras sustancias terapéuticamente valiosas.

15 La dosificación puede variar dentro de amplios límites y deberá ajustarse, obviamente, a las características individuales de cada caso particular. En el caso de administración oral puede ser apropiada una dosificación diaria de 0,1 a 1000 mg de un compuesto de la fórmula general I, o de la cantidad correspondiente de una sal o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosis diaria puede administrarse de una vez o dividirse en varias subdosis y, además, el límite superior mencionado podrá rebasarse, si se considera indicado.

20 Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención, pero sin limitarla. Todas las temperaturas se indican en grados centígrados.

Ejemplo A

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

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

Ejemplo B

35 Se fabrican cápsulas de la composición siguiente:

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

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

Ejemplo C

50 Se fabrican supositorios de la composición siguiente:

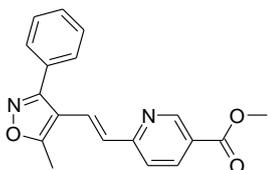
	<u>mg/sup.</u>
sustancia activa	15
masa de supositorio	1285
55 total	1300

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.

60 Los siguientes ejemplos 1 - 18 se facilitan para ilustrar la invención. En modo alguno deberán tomarse como limitadores del alcance de la invención, ya que son meramente representativos de la misma.

Ejemplo 1

65 6-[(E)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-vinil]-nicotinato de metilo



a) 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carbaldehído

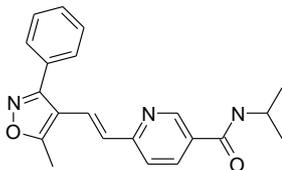
5 A una solución del (5-metil-3-fenil-4-isoxazolil)-metanol (8,0 g, 42 mmoles) en diclorometano (1 l) se le añade óxido de manganeso (IV) (81,7 g, 0,85 moles) y se agita vigorosamente la mezcla resultante durante 7 días. Se filtra la mezcla y se concentra el líquido filtrado, obteniéndose el compuesto epigrafiado (7,1 g, 89%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 188,2 [M+H]⁺.

10 b) 6-[(E)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-vinil]-nicotinato de metilo

15 A una solución del 6-metilnicotinato de metilo (800 mg, 5,29 mmoles) en anhídrido acético (2,5 ml) y ácido acético (0,5 ml) se le añade el 5-metil-3-fenil-4-isoxazol-carbaldehído (1,0 g, 5,34 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante a 120°C. Después de 8 días a esta temperatura, se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secan, se filtran y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 1:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (920 mg, 54%) en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 321,0 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 2

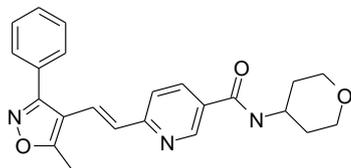
N-isopropil-6-[(E)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-vinil]-nicotinamida



25 Se añade por goteo (reacción exotérmica) una solución del trimetil-aluminio (2 M en tolueno, 1,25 ml, 2,0 mmoles) a una solución de la isopropilamina (210 µl, 2,0 mmoles) en dioxano (6 ml) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h. Se añade el 6-[(E)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-vinil]-nicotinato de metilo (200 mg, 0,62 mmoles). Se calienta la mezcla resultante a 90°C durante 2 h, se enfría a temperatura ambiente, se vierte sobre agua, se extrae con acetato de etilo, que se lava con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra. Por purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 1:4) se obtiene el compuesto epigrafiado (170 mg, 78%) en forma de sólido blanco después de la trituración con éter de diisopropilo/acetato de etilo. EM: m/e = 348,3 [M+H]⁺.

35 Ejemplo 3

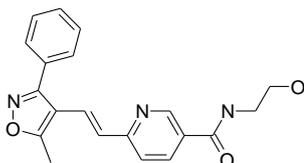
6-[(E)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-vinil]-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida



40 Del modo descrito en el ejemplo 2 se convierten el 6-[(E)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-vinil]-nicotinato de metilo (200 mg, 0,62 mmoles), en vez del 6-[(E)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-vinil]-nicotinato de metilo, y el 4-aminotetrahidropirano, en vez de la isopropilamina, en el compuesto epigrafiado (188 mg, 77%), obteniéndose en forma de sólido blanco por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, diclorometano:metanol = de 100:0 a 95:5). EM: m/e = 390,4 [M+H]⁺.

45 Ejemplo 4

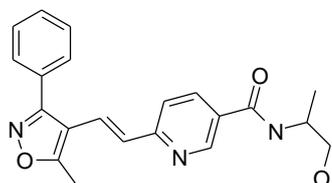
N-(2-hidroxi-etil)-6-[(E)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-vinil]-nicotinamida



5 A una solución agitada del 6-[(E)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-vinil]-nicotinato de metilo (200 mg, 0,62 mmoles) en tolueno (0,5 ml) se le añaden la etanolamina (46 mg, 0,75 mmoles) y TBD (26 mg, 0,10 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante a 35°C. Pasadas 3 h, se concentra la mezcla reaccionante. Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, diclorometano:metanol = de 100:0 a 93:7) se obtiene el compuesto epigrafiado (155 mg, 71%) en forma de sólido blanco después de la trituración con hexano/acetato de etilo. EM: m/e = 350,4 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 5

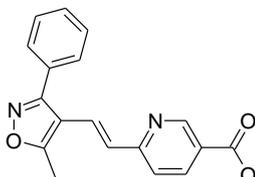
N-(2-hidroxi-1-metil-etil)-6-[(E)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-vinil]-nicotinamida



15 Del modo descrito en el ejemplo 4, el se convierte 6-[(E)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-vinil]-nicotinato de metilo (200 mg, 0,62 mmoles), empleando el DL-2-amino-1-propanol en vez de la etanolamina, en el compuesto epigrafiado (170 mg, 75%), obteniéndose en forma de sólido blanco por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, diclorometano:metanol = de 100:0 a 93:7). EM: m/e = 364,4 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 6

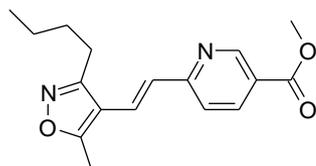
ácido 6-[(E)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-vinil]-nicotínico



25 A una suspensión del 6-[(E)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-vinil]-nicotinato de metilo (150 mg, 0,47 mmoles) en THF (1,5 ml) y metanol (0,5 ml) se le añade una solución de hidróxido de litio monohidratado (39,2 mg, 0,94 mmoles) en agua (1,5 ml) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h. Se acidifica la mezcla a pH 4 con HCl (1 N) y se enfría a 0°C. Se filtra el precipitado y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado (134 mg, 93%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 305,4 [M-H]⁻.

30 Ejemplo 7

6-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-nicotinato de metilo



35 a) 3-butil-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo

A una suspensión de la N-clorosuccinimida (16,1 g, 121 mmoles) en cloroformo (250 ml) se le añade a temperatura ambiente la piridina (0,95 g, 12,0 mmoles) y después se le añade por goteo durante 20 min una solución de la pentanal-oxima (12,2 g, 121 mmoles) en cloroformo (250 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 50°C durante 2 h, se enfría a temperatura ambiente y se le añade por goteo una solución del (E)-3-(1-pirrolidino)-2-butenato de etilo (22,1 g, 121 mmoles) en cloroformo (120 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 50°C y se le añade por goteo una solución de la trietilamina (12,2 g, 121 mmoles) en cloroformo (120 ml). Pasadas 15 h, se enfría la mezcla

reaccionante y se extrae con agua y ácido cítrico (solución acuosa al 10% en p/p). Se reúnen las fases acuosas, se extraen con diclorometano, se reúnen las fases orgánicas, se secan, se filtran y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 9:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (10,9 g, 43%) en forma de líquido amarillo pálido. EM: m/e = 232,2 [M+H]⁺.

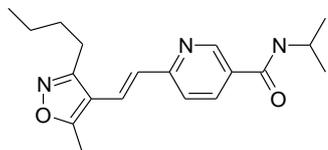
5 b) (3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-metanol
En atmósfera de argón y a 0°C a una solución agitada del 3-butil-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo (9,8 g, 46,3 mmoles) en THF (100 ml) se le añade el hidruro de litio y aluminio (2,03 g, 53,4 mmoles) en cinco porciones. Pasada 10 1 h, se trata por goteo la mezcla reaccionante con una solución de sal de Seignette. Se filtra la mezcla reaccionante y se extrae el líquido filtrado con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con una solución de sal de Seignette, se secan, se filtran y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 4:6) se obtiene el compuesto epigrafiado (7,5 g, 95%) en forma de líquido amarillo. EM: m/e = 170,3 [M+H]⁺.

15 c) 3-butil-5-metil-isoxazol-4-carbaldehído
A una solución agitada del PCC (4,96 g, 23 mmoles) y el sulfato magnésico anhidro (7,40 g, 61 mmoles) en DCM (60 ml) se le añade a temperatura ambiente y en atmósfera de argón una solución del (3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-metanol (2,6 g, 15 mmoles) en DCM (60 ml). Pasadas 3 h, se diluye la mezcla reaccionante con éter (100 ml), se filtra a través de un lecho de gel de sílice y se concentra el líquido filtrado. Por purificación mediante cromatografía 20 (gel de sílice heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 1:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (2,15 g, 84%) en forma de líquido incoloro. EM: m/e = 170,3 [M+H]⁺.

d) 6-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-nicotinato de metilo
Del modo descrito en el ejemplo 1b, se convierte el 3-butil-5-metil-isoxazol-4-carbaldehído (1,0 g, 6,0 mmoles), en vez del 5-metil-3-fenil-4-isoxazolcarbaldehído, en el compuesto epigrafiado (760 mg, 43%), obteniéndose en forma de sólido ligeramente marrón por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, diclorometano:metanol = de 100:0 a 97,5:2,5). EM: m/e = 170,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 8

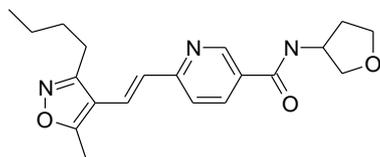
30 6-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-N-iso-propil-nicotinamida



35 Del modo descrito en el ejemplo 2, se convierte el 6-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-nicotinato de metilo (80 mg, 0,21 mmoles), en vez del 6-[2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-etil]-nicotinato de metilo, en el compuesto epigrafiado (44 mg, 63%), obteniéndose en forma de aceite ligeramente amarillo por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, diclorometano:metanol = de 100:0 a 95:5). EM: m/e = 328,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 9

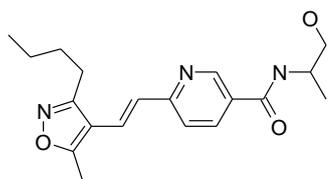
40 6-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-N-(tetrahidro-furan-3-il)-nicotinamida



45 Del modo descrito en el ejemplo 8, se convierten el 6-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-nicotinato de metilo (200 mg, 0,57 mmoles) y la tetrahidrofuran-3-amina, en vez de la isopropilamina, en el compuesto epigrafiado (140 mg, 70%), obteniéndose en forma de sólido ligeramente rojo por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, diclorometano:metanol = de 100:0 a 94:6). EM: m/e = 328,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 10

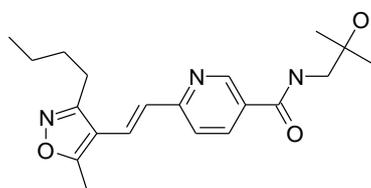
50 6-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-N-(2-hidroxi-1-metil-etil)-nicotinamida



- 5 Del modo descrito en el ejemplo 4, se convierten el 6-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-nicotinato de metilo (100 mg, 0,28 mmoles), en vez del 6-[2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-etil]-nicotinato de metilo, y el DL-2-amino-1-propanol, en vez de la etanolamina, en el compuesto epigrafiado (85 mg, 87%), obteniéndose en forma de aceite ligeramente amarillo por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, diclorometano:metanol = de 100:0 a 94:6). EM: m/e = 364,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 11

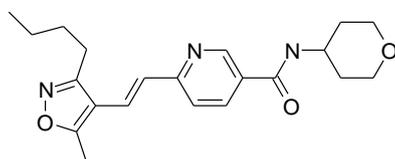
- 10 6-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-nicotinamida



- 15 Del modo descrito en el ejemplo 10, se convierten el 6-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-nicotinato de metilo (100 mg, 0,28 mmoles) y el 1-amino-2-metil-propan-2-ol, en vez del DL-2-amino-1-propanol, en el compuesto epigrafiado (7,5 mg, 7%), obteniéndose en forma de sólido incoloro por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, diclorometano:metanol = de 100:0 a 94:6). EM: m/e = 364,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 12

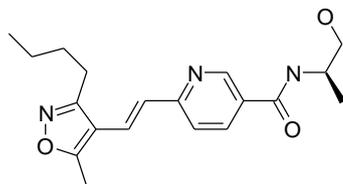
- 20 6-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-N-(tetrahydro-piran-4-il)-nicotinamida



- 25 Del modo descrito en el ejemplo 9, se convierten el 6-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-nicotinato de metilo (100 mg, 0,28 mmoles) y el 4-aminotetrahidropirano, en vez de la tetrahidrofurano-3-amina, se convierten en el compuesto epigrafiado (56 mg, 46%), obteniéndose en forma de sólido blanco por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, diclorometano:metanol = de 100:0 a 96,5:3,5) y por trituración con éter de isopropilo. EM: m/e = 328,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 13

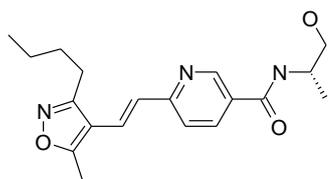
- 30 6-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-N-((R)-2-hidroxi-1-metil-etil)-nicotinamida



- 35 Del modo descrito en el ejemplo 10, se convierten el 6-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-nicotinato de metilo (100 mg, 0,28 mmoles) y el D-2-amino-1-propanol, en vez del DL-2-amino-1-propanol, en el compuesto epigrafiado (36 mg, 31%), obteniéndose en forma de aceite incoloro por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, diclorometano:metanol = de 100:0 a 96,5:3,5). EM: m/e = 364,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 14

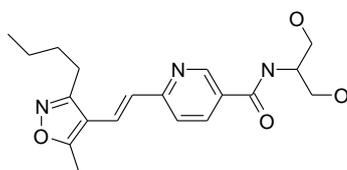
- 40 6-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-N-((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-nicotinamida



- 5 Del modo descrito en el ejemplo 10, se convierten el 6-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-nicotinato de metilo (100 mg, 0,28 mmoles) y el L-2-amino-1-propanol, en vez del DL-2-amino-1-propanol, en el compuesto epigrafiado (41 mg, 36%), obteniéndose en forma de aceite incoloro por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, diclorometano:metanol = de 100:0 a 96,5:3,5). EM: m/e = 364,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 15

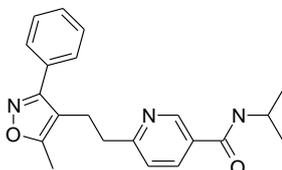
- 10 6-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-N-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-nicotinamida



- 15 Del modo descrito en el ejemplo 10, se convierten el 6-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-nicotinato de metilo (150 mg, 0,50 mmoles) y el 2-amino-1,3-propanol, en vez del DL-2-amino-1-propanol, en el compuesto epigrafiado (26 mg, 14%), obteniéndose en forma de sólido amarillo por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, diclorometano:metanol = de 100:0 a 95:5). EM: m/e = 364,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 16

- 20 N-isopropil-6-[2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-etil]-nicotinamida

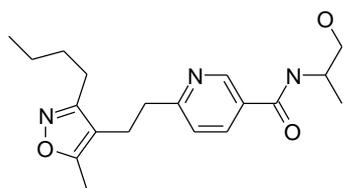


- a) ácido 6-[2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-etil]-nicotínico
 25 Se añade por goteo a -74°C durante 30 min una solución de n-butil-litio a una suspensión agitada del ácido 6-metil-nicotínico (137 mg, 1,0 mmoles) en THF (3 ml). Pasada 1 h, se añade por goteo una solución de 4-clorometil-5-metil-3-fenil-isoxazol (208 mg, 1,0 mmoles) en THF (3 ml) de tal manera que la temperatura no supere los -68°C. Se agita la mezcla reaccionante a -74°C durante 1 h, se le añade HCl (1 N, 10 ml), se calienta la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan, se filtran y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 9:1) se
 30 obtiene el compuesto epigrafiado (20 mg, 6 %) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM: m/e = 168,3 [M+H]⁺.

- b) N-isopropil-6-[2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-etil]-nicotinamida
 En atmósfera de argón y a temperatura ambiente se añade por goteo una solución del trimetil-aluminio (2 M en tolueno, 0,32 ml, 0,65 mmoles) a una solución de la isopropilamina (38 mg, 0,65 mmoles) en dioxano (1,5 ml).
 35 Pasada 1 h, se añade una solución del ácido 6-[2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-etil]-nicotínico (50 mg, 0,16 mmoles) en dioxano (1,5 ml) y se calienta la mezcla reaccionante a 90°C. Pasadas 15 h, se enfría la mezcla reaccionante y se diluye cuidadosamente con una solución de sal de Seignette (0,5 ml). Se filtra la mezcla, se lava la torta del filtro con el diclorometano, se reúnen los líquidos filtrados y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, diclorometano:metanol = de 100:0 a 96:4) se obtiene el compuesto epigrafiado (45 mg, 79 %) en forma de
 40 aceite ligeramente amarillo. EM: m/e = 350,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 17

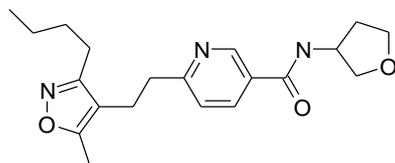
- 6-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-etil]-N-(2-hidroxi-1-metil-etil)-nicotinamida



- 5 En atmósfera de hidrógeno se agita durante 2 h una mezcla de la 6-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-N-(2-hidroxi-1-metil-etil)-nicotinamida (ejemplo 10, 32 mg, 0,093 mmoles) y paladio al 10 % sobre carbón (5 mg) en etanol (5 ml). Se filtra la mezcla reaccionante y se concentra. Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, diclorometano:metanol = de 100:0 a 9:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (20 mg, 63%) en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 364,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 18

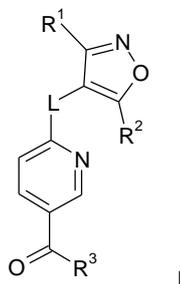
- 10 6-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-etil]-N-(tetra-hidro-furan-3-il)-nicotinamida



- 15 En atmósfera de hidrógeno se agita durante 3 h una mezcla de la 6-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-N-(tetrahidro-furan-3-il)-nicotinamida (31 mg, 0,087 mmoles) y paladio al 10 % sobre carbón (5 mg) en etanol (5 ml). Se filtra la mezcla reaccionante y se concentra. Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, diclorometano:metanol = de 100:0 a 9:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (17 mg, 55 %) en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 328,4 [M+H]⁺.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



en la que

L es -CH₂-CH₂- o -CH=CH-;

R¹ es alquilo C₁-C₇ o arilo,

dicho alquilo C₁-C₇ puede estar opcionalmente sustituido por 1-4 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por flúor, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₇ y fluor-alcoxi C₁-C₇;

y dicho arilo puede estar opcionalmente sustituido por 1-4 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₇, fluor-alquilo C₁-C₇, ciano-alquilo C₁-C₇, hidroxilo-alquilo C₁-C₇, (alquilo C₁-C₇)-C(O)OH, (alquilo C₁-C₇)-C(O)O-alquilo C₁-C₇, (alquilo C₁-C₇)-CO-NH₂, (alquilo C₁-C₇)-CO-N(H,alquilo C₁-C₇), (alquilo C₁-C₇)-CO-N(alquilo C₁-C₇)₂, (alquilo C₁-C₇)-N(H,alquilo C₁-C₇), (alquilo C₁-C₇)-N(alquilo C₁-C₇)₂, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, CO-alquilo C₁-C₇, COOH, COO-alquilo C₁-C₇, CONH₂, CON(H,alquilo C₁-C₇), CON(alquilo C₁-C₇)₂, NH₂, N(H,alquilo C₁-C₇), N(alquilo C₁-C₇)₂, alcoxi C₁-C₇, fluor-alcoxi C₁-C₇, SO₂-alquilo C₁-C₇, SO₂-NH₂, SO₂-N(H,alquilo C₁-C₇), SO₂-N(alquilo C₁-C₇)₂, cicloalquilo, feniloxi y fenilo;

R² es alquilo C₁-C₇ que puede estar opcionalmente sustituido por 1-4 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por flúor, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₇ y fluor-alcoxi C₁-C₇;

R³ es -O-R⁴ o N(R⁵,R⁶);

R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₇;

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁-C₇;

R⁶ es alquilo C₁-C₇, hidroxilo-alquilo C₁-C₇ o heterociclilo;
o dichos R⁵ y R⁶ están unidos entre sí y con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclilo;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que L es -CH=CH-.

3. Compuestos según la reivindicación 1, en los que L es -CH₂-CH₂-.

4. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en los que R¹ es arilo o alquilo C₁-C₇.

5. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 4, en los que R² es alquilo C₁-C₇.

6. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 5, en los que R³ es N(R⁵,R⁶).

7. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 6, en los que R⁴ es hidrógeno o metilo.

8. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en los que R⁵ es hidrógeno.

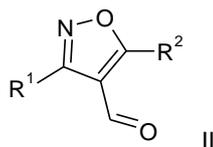
9. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en los que R⁶ es alquilo C₁-C₇, hidroxilo-alquilo C₁-C₇ o heterociclilo.

10. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, dicho compuesto se elige entre el grupo formado por:

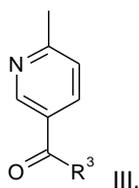
6-[(E)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-vinil]-nicotinato de metilo,
 N-isopropil-6-[(E)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-vinil]-nicotinamida,
 6-[(E)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-vinil]-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida,
 N-(2-hidroxi-etil)-6-[(E)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-vinil]-nicotinamida,
 N-(2-hidroxi-1-metil-etil)-6-[(E)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-vinil]-nicotinamida,
 ácido 6-[(E)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-vinil]-nicotínico,
 6-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-nicotinato de metilo,
 6-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-N-isopropil-nicotinamida,
 6-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-N-(tetra-hidro-furan-3-il)-nicotinamida,
 6-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-N-(2-hidroxi-1-metil-etil)-nicotinamida,
 6-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-nicotinamida,
 6-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida,
 6-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-N-((R)-2-hidroxi-1-metil-etil)-nicotinamida,
 6-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-N-((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-nicotinamida,
 6-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-N-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-nicotinamida,
 N-isopropil-6-[2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-etil]-nicotinamida,
 6-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-etil]-N-(2-hidroxi-1-metil-etil)-nicotinamida y
 6-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-etil]-N-(tetrahidro-furan-3-il)-nicotinamida,
 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

11. Un proceso para la obtención de compuestos de la fórmula IA y IB, contemplados dentro de los compuestos de la fórmula I definida en una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, que consta de los pasos siguientes:

a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II:

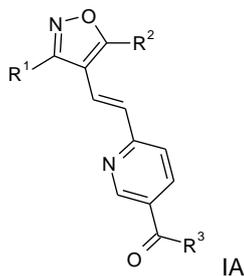


con un compuesto de la fórmula III:



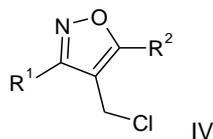
5

para generar un compuesto de la fórmula IA:

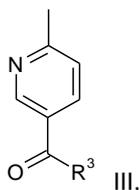


o

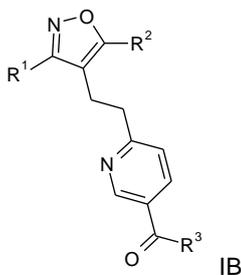
10 b) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IV:



con un compuesto de la fórmula III:



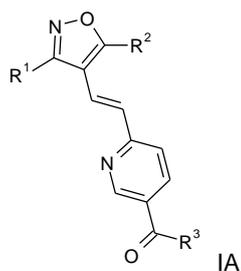
para formar un compuesto de la fórmula IB:



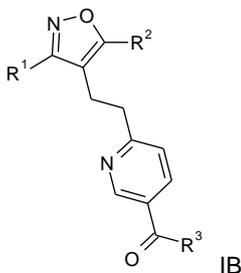
o

5

c) se hidrogena un compuesto de la fórmula IA:



para generar un compuesto de la fórmula IB:



en las que R¹, R² y R³ tienen los significados definidos anteriormente.

12. Composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y un vehículo y/o un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

13. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 10 para el uso como sustancias terapéuticamente activas.

14. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para uso como sustancias terapéuticas activas para el tratamiento o la prevención de los trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, los trastornos cognitivos, la enfermedad de Alzheimer, los déficits de memoria, la esquizofrenia, los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, los trastornos bipolares, el autismo, el síndrome de Down, la neurofibromatosis de tipo I, los trastornos del sueño, los trastornos del ritmo circadiano, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la demencia causada por el SIDA, los trastornos psicóticos, el trastorno psicótico inducido por drogas, los trastornos de ansiedad, el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de pánico, el trastorno de la alucinación, los trastornos obsesivo/compulsivos, el trastorno de estrés agudo, las adicciones a las drogas, los trastornos locomotores, la enfermedad de Parkinson, el síndrome de piernas inquietas, los trastornos de deficiencia cognitiva, la demencia de infarto múltiple, los trastornos del humor, la depresión, los estados patológicos neuropsiquiátricos, la psicosis, el trastorno de déficit de atención/hiperactividad, el dolor neuropático, la apoplejía y los trastornos de atención; o para mejorar la cognición.