

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 431 389**

51 Int. Cl.:

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

A61P 25/14 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.04.2010 E 10715840 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2013 EP 2424863**

54 Título: **Derivados de isoxazol**

30 Prioridad:

30.04.2009 EP 09159150

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

26.11.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**JAKOB-ROETNE, ROLAND;
LUCAS, MATTHEW C. y
THOMAS, ANDREW**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 431 389 T3

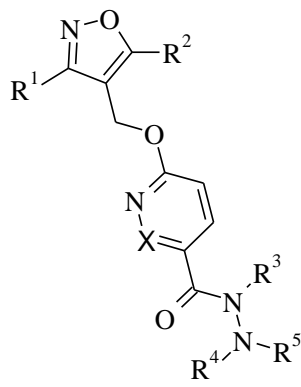
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

- 5 La presente invención se refiere a derivados de isoxazol que tienen afinidad y selectividad por el receptor del 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 de la fórmula I



- 10 en la que X, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen los significados definidos a continuación y en las reivindicaciones.

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 .

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.

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 intensificadores 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 $\alpha 3$.

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.

45 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 son con preferencia agonistas inversos del GABA A $\alpha 5$.

50 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 défi-

cits 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.

A menos que se indique lo contrario se establecen las definiciones siguientes para ilustrar y definir los significados y el alcance de los diversos términos empleados para describir la presente invención.

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.

La nomenclatura empleada en esta solicitud se basa en el programa AutoNom™ 2000, un sistema computerizado del Instituto Beilstein para la generación de la nomenclatura sistemática IUPAC. Las estructuras químicas aquí representadas se generan con el programa ISIS™/Draw, versión 2.5. Cualquier valencia libre que aparezca en un átomo de carbono, oxígeno, azufre o nitrógeno de las estructuras de esta descripción indica la presencia de un átomo de hidrógeno.

El término “sustituido” 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.

El término “halógeno” indica flúor, cloro, bromo o yodo, siendo preferido el flúor.

El término “alquilo inferior” indica un grupo saturado, 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 o tert-butilo así como los grupos ilustrados específicamente en los ejemplos que siguen. Los grupos alquilo preferidos son el metilo y el n-butilo.

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

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 así como los grupos ilustrados específicamente en los ejemplos que siguen.

El término “heterociclilo” indica un anillo monocíclico saturado monovalente, saturado o parcialmente insaturado, 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 los heterociclilos de 4 a 6 eslabones que contienen uno o dos heteroátomos en el anillo elegidos entre N, O y S. El S puede estar opcionalmente sustituido por dos grupos oxo.

Los ejemplos de restos heterociclilo son el pirrolidinilo, el tetrahidrofurano, el tetrahidropirano, el tetrahidrotienilo, el tetrahidropiridinilo, el tetrahidropiridilo, el azetidino, el tiazolilo, el oxazolidino, el piperidino, el morfolinilo, el tiomorfolinilo, el 1,1-dioxo-tiomorfolinilo, el piperazino, el azepano, el diazepano, el oxazepano y el dihidrooxazolilo, así como los grupos ilustrados específicamente en los ejemplos que siguen. Entre los heterociclilos preferidos están el morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo y el 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo. Los heterociclilos especialmente preferidos son el morfolin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo y el 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo.

El término “arilo” indica un anillo carbocíclico aromático monovalente, que contiene de 6 a 14 átomos de carbono, con preferencia de 6 a 10, y tiene por lo menos un anillo aromático o varios anillos condensados, de los cuales por lo menos uno es aromático. Los ejemplos de arilo son el fenilo, naftilo, bifenilo e indanilo, así como los grupos ilustrados específicamente en los ejemplos que siguen. El arilo preferido es el fenilo. El arilo puede estar también sustituido, p.ej. del modo definido a continuación y en las reivindicaciones.

El término “heteroarilo” indica un anillo monocíclico aromático de 5 ó 6 eslabones, o un anillo bicíclico de 9 ó 10 eslabones, que puede contener 1, 2 ó 3 átomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre, por ejemplo el furilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, benzoimidazolilo, indolilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo, así como los grupos ilustrados específicamente en

los ejemplos que siguen. El heteroarilo puede estar también sustituido, p.ej. del modo indicado a continuación y en las reivindicaciones. El grupo heteroarilo preferido es el 5-fluor-piridin-2-ilo.

5 El término "alquilo inferior sustituido por halógeno" indica un resto alquilo inferior que está mono- o poli-sustituido por halógeno. Los ejemplos de grupos alquilo inferior sustituido por halógeno son p.ej. el CHF₂, CF₂H, CF₃, CF₃CH₂, CF₃(CH₂)₂, (CF₃)₂CH y CF₂H-CF₂, así como los grupos ilustrados específicamente en los ejemplos que siguen.

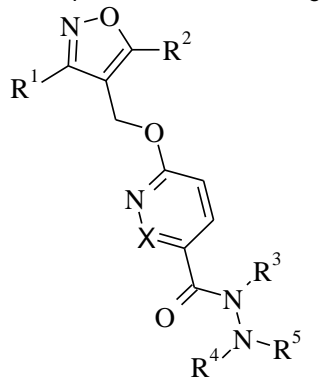
El término "alquilo inferior sustituido por hidroxilo" indica un grupo alquilo inferior ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior se ha sustituido por un grupo hidroxilo.

10 Los ejemplos de alquilo inferior sustituido por hidroxilo 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.

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 trifluoroacético, 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.

25 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, alquilo inferior sustituido por hidroxilo, alquilo inferior sustituido por alcoxi 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 hidroxilo 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.

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



en la que

X es CR⁶ o N, en el que R⁶ es hidrógeno o alquilo inferior;

R¹ es alquilo inferior, arilo o heteroarilo,

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

y dichos arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos por 1 - 4 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, ciano, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alquilo inferior sustituido por hidroxilo, (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)-NH₂, (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, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, NH₂, N(H,alquilo inferior), N(alquilo inferior)₂, hidroxilo, alcoxi inferior, feniloxi, SO₂-alquilo inferior, SO₂-NH₂, SO₂-N(H,alquilo inferior) y SO₂-N(alquilo inferior)₂;

50 R² es hidrógeno o alquilo inferior que puede estar opcionalmente sustituido por 1 - 4 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, ciano, alquilo inferior y alcoxi inferior;

R³ es hidrógeno o alquilo inferior que puede estar opcionalmente sustituido por 1 - 4 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo inferior y alcoxi inferior;

- R⁴, R⁵ se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, SO₂-alquilo inferior, cicloalquilo y heterociclilo, opcionalmente sustituidos por 1- 4 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo inferior y alcoxi inferior,
 5 o en la que R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo, opcionalmente sustituido por 1 - 4 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo inferior y alcoxi inferior;
 y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables, con la condición de que se excluye la hidracida del ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico.
- 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 quiral o con un eluyente quiral). 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 R⁵ aquí descrito pueden combinarse con cualquier otra forma de ejecución relativa a otro residuo de R¹ a R⁵ aquí descrito.
- 25 En ciertas formas de ejecución, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general I, en la que X es CH o N;
 R¹ es alquilo inferior, arilo o heteroarilo,
 dicho alquilo inferior puede estar opcionalmente sustituido por 1- 4 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, ciano, hidroxilo y alcoxi inferior,
 30 y dichos arilo y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por 1 - 4 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, ciano, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alquilo inferior sustituido por hidroxilo, (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)-NH₂, (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, cicloalquilo, heterociclilo, arilo,
 35 heteroarilo, NH₂, N(H, alquilo inferior), N(alquilo inferior)₂, hidroxilo, alcoxi inferior, feniloxi, SO₂-alquilo inferior, SO₂-NH₂, SO₂-N(H,alquilo inferior) y SO₂-N(alquilo inferior)₂;
 R² es hidrógeno o alquilo inferior que puede estar opcionalmente sustituido por 1 - 4 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, ciano, alquilo inferior y alcoxi inferior;
 R³ es hidrógeno o alquilo inferior que puede estar opcionalmente sustituido por 1 - 4 sustituyentes elegidos con
 40 independencia entre el grupo formado por halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo inferior y alcoxi inferior;
 R⁴, R⁵ se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, SO₂-alquilo inferior, cicloalquilo y heterociclilo, opcionalmente sustituido por 1- 4 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo inferior y alcoxi inferior,
 45 o en la que R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo, opcionalmente sustituido por 1 - 4 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo inferior y alcoxi inferior;
 y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.
 En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula I, X es CH o N, con preferencia CH.
- 50 En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula I, R¹ es con preferencia alquilo inferior, arilo o heteroarilo sustituido por halógeno. Los compuestos todavía más preferidos de la presente invención son aquellos, en los que R¹ es n-butilo, fenilo o 5-fluor-piridin-2-ilo. Son compuestos especialmente preferidos aquellos, en los que R¹ es fenilo o 5-fluor-piridin-2-ilo.
- 55 En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula I, R² es alquilo inferior. Son compuestos preferidos de la presente invención aquellos, en los que R² es metilo.
- 60 En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula I, R³ es hidrógeno o alquilo inferior. Son compuestos preferidos de la presente invención aquellos, en los que R³ es hidrógeno.
- 65 En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula I, R⁴ y R⁵ se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior y SO₂-alquilo inferior. Son compuestos preferidos de la presente invención aquellos, en los que R⁴ y R⁵ se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por hidrógeno, metilo y SO₂-metilo. Son todavía más preferidos aquellos compuestos, en los que R⁴ es hidrógeno y R⁵ es SO₂-metilo. Son formas de ejecución incluso más preferidas aquellas en las que tanto R⁴ como R⁵ son idénticos y significan hidrógeno o metilo.

En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula I, R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo. Son compuestos preferidos de la presente invención aquellos, en los que R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo elegido entre el grupo formado por morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo y 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo. Son especialmente preferidos aquellos compuestos, en los que R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo elegido entre el grupo formado por el morfolin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo y 1,1-dioxo-tio-morfolin-4-ilo.

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.

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

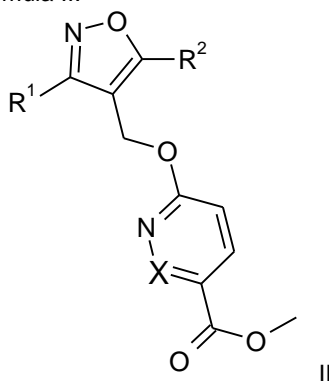
hidrazida del ácido 6-((5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metoxi)-nicotínico,
 6-((5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metoxi)-N-morfolin-4-il-nicotinamida,
 6-((5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metoxi)-N-piperidin-1-il-nicotinamida,
 6-((5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metoxi)-N-pirrolidin-1-il-nicotinamida,
 N-(1,1-dioxo-1,6-tiomorfolin-4-il)-6-((5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metoxi)-nicotinamida,
 N'-(metilsulfonil)-hidrazida del ácido 6-((5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metoxi)-nicotínico,
 6-(((3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il)-metoxi)-N-morfolin-4-il-nicotinamida,
 6-((3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-metoxi)-N-morfolin-4-il-nicotinamida,
 6-((3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-metoxi)-N-pirrolidin-1-il-nicotinamida,
 2,2-dimetil-hidrazida del ácido 6-((3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-metoxi)-nicotínico y
 morfolin-4-ilamida del ácido 6-((5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metoxi)-piridazina-3-carboxílico,
 y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

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

6-((5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metoxi)-N-morfolin-4-il-nicotinamida,
 6-((5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metoxi)-N-pirrolidin-1-il-nicotinamida,
 N-(1,1-dioxo-1,6-tiomorfolin-4-il)-6-((5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metoxi)-nicotinamida y
 6-(((3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il)-metoxi)-N-morfolin-4-il-nicotinamida,
 y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

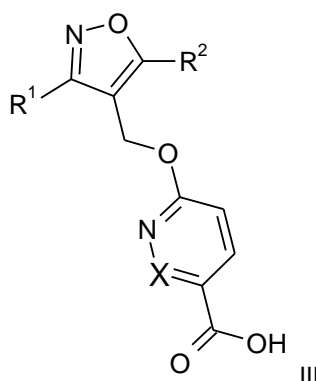
La invención se refiere además a un proceso de obtención de los compuestos de la fórmula I definida antes, dicho proceso consiste en:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II:



con $\text{HNR}^3\text{NR}^4\text{R}^5$ o

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula III:



con $\text{HNR}^3\text{NR}^4\text{R}^5$ o

5 c) saponificar un compuesto de la fórmula II para formar un compuesto de la fórmula III y después hacerlo reaccionar con $\text{HNR}^3\text{NR}^4\text{R}^5$;

en las que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y X tienen los significados definidos anteriormente.

10 La reacción de un compuesto de la fórmula II con $\text{HNR}^3\text{NR}^4\text{R}^5$ para formar un compuesto de la fórmula I puede llevarse a cabo 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 trimetilaluminio, en un disolvente apropiado del tipo dioxano, a temperaturas elevadas p.ej. a 85-95°C.

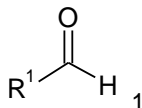
15 La reacción de un compuesto de la fórmula III con $\text{HNR}^3\text{NR}^4\text{R}^5$ para formar un compuesto de la fórmula I puede llevarse a cabo en las condiciones descritas en los ejemplos o en condiciones que los expertos conocen bien. Por ejemplo, la reacción puede efectuarse en presencia de la base de Hünig (N,N-diisopropiletilamina) y tetrafluorborato de O-(benzo-triazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, en un disolvente apropiado del tipo dimetilformamida, a temperatura ambiente. Como alternativa, la reacción puede efectuarse en presencia de 1,1'-carbonildiimidazol en un disolvente apropiado del tipo dimetilformamida, a temperaturas elevadas, p.ej. a 80°C. Además, la reacción puede efectuarse en presencia del clorhidrato de la 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, N1-hidroxi-benzotriazol y la base de Hünig (N,N-diisopropil-etilamina), en un disolvente apropiado del tipo diclorometano, a temperatura ambiente.

25 La saponificación de un compuesto de la fórmula II para obtener un compuesto de la fórmula III puede llevarse a cabo en las condiciones descritas en los ejemplos o en condiciones que los expertos conocen bien. Por ejemplo, la reacción puede efectuarse en presencia de hidróxido sódico en un disolvente apropiado del tipo agua, a temperatura ambiente. Como alternativa, la reacción puede efectuarse en presencia de hidróxido de litio, en un disolvente apropiado del tipo metanol, tetrahidrofurano o agua, a temperatura ambiente.

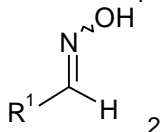
30 La presente invención se refiere también a compuestos de la fórmula I ya definida antes, cuando se obtienen por el proceso recién descrito.

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

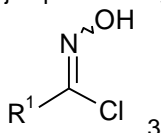
35 a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula 1:



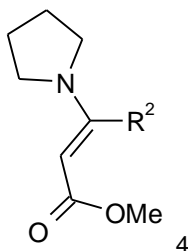
con el clorhidrato de la hidroxilamina en un disolvente apropiado, por ejemplo etanol y agua, en presencia de una base, por ejemplo hidróxido sódico acuoso, formándose un compuesto de la fórmula 2:



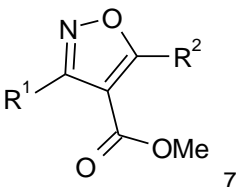
40 b) después hacer reaccionar el compuesto de la fórmula 2 con un agente clorante, por ejemplo la N-clorosuccinimida, en un disolvente apropiado, por ejemplo la DMF, para generar un compuesto de la fórmula 3:



c) y después hacer reaccionar el compuesto de la fórmula 3 con un compuesto de la fórmula 4:

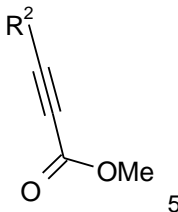


en presencia de una base apropiada, por ejemplo la trietilamina, en un disolvente apropiado, por ejemplo el cloroformo, para formar un compuesto de la fórmula 7:



5

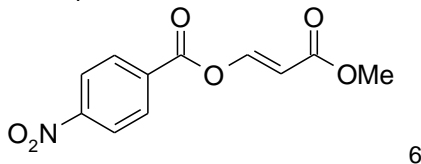
d) o como alternativa hacer reaccionar el compuesto de la fórmula 3 con un compuesto de la fórmula 5:



en presencia de una base apropiada, por ejemplo la trietilamina, en un disolvente apropiado, como el éter de dietilo, para obtener un compuesto de la fórmula 7;

10

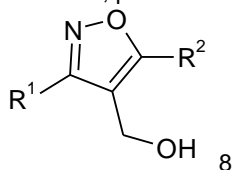
e) o como alternativa hacer reaccionar el compuesto de la fórmula 3 con un compuesto de la fórmula 6:



en presencia de una base apropiada, por ejemplo la trietilamina, en un disolvente apropiado, como el DCM, para obtener un compuesto de la fórmula 7;

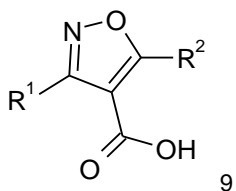
15

f) el compuesto de la fórmula 7 puede hacerse reaccionar con un agente reductor, por ejemplo el hidruro de litio y aluminio, en un disolvente apropiado, por ejemplo el THF, para formar un compuesto de la fórmula 8:



20

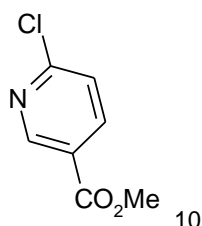
g) o como alternativa puede hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula 7 con un agente hidrolítico, por ejemplo el NaOH o LiOH, en un disolvente apropiado del tipo THF, MeOH, EtOH o agua, para generar un compuesto de la fórmula 9:



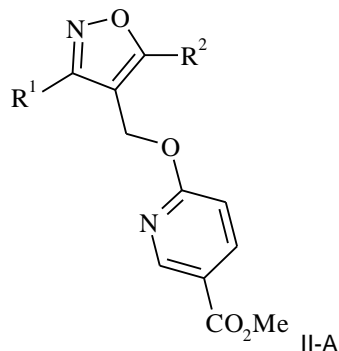
25

h) después hacer reaccionar un compuesto de la fórmula 9 con un agente reductor, como es el hidruro de litio y aluminio o el cloroformiato de etilo en presencia de borhidruro sódico, en un disolvente apropiado del tipo THF o agua, para obtener un compuesto de la fórmula 8;

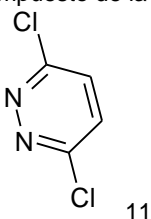
i) los compuestos de la fórmula 8 pueden hacerse reaccionar con un compuesto de la fórmula 10:



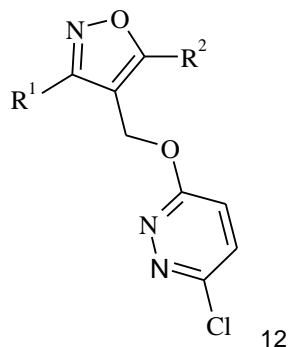
en presencia de una base apropiada, por ejemplo el hidruro sódico, en un disolvente apropiado, por ejemplo el THF, para obtener un compuesto de la fórmula II-A:



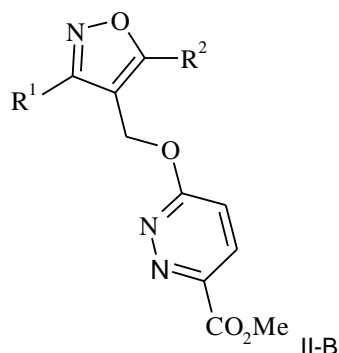
- 5 j) como alternativa puede hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula 8 con un compuesto de la fórmula 11:



en presencia de una base apropiada, por ejemplo hidruro sódico, en un disolvente apropiado, del tipo THF, para obtener un compuesto de la fórmula 12:



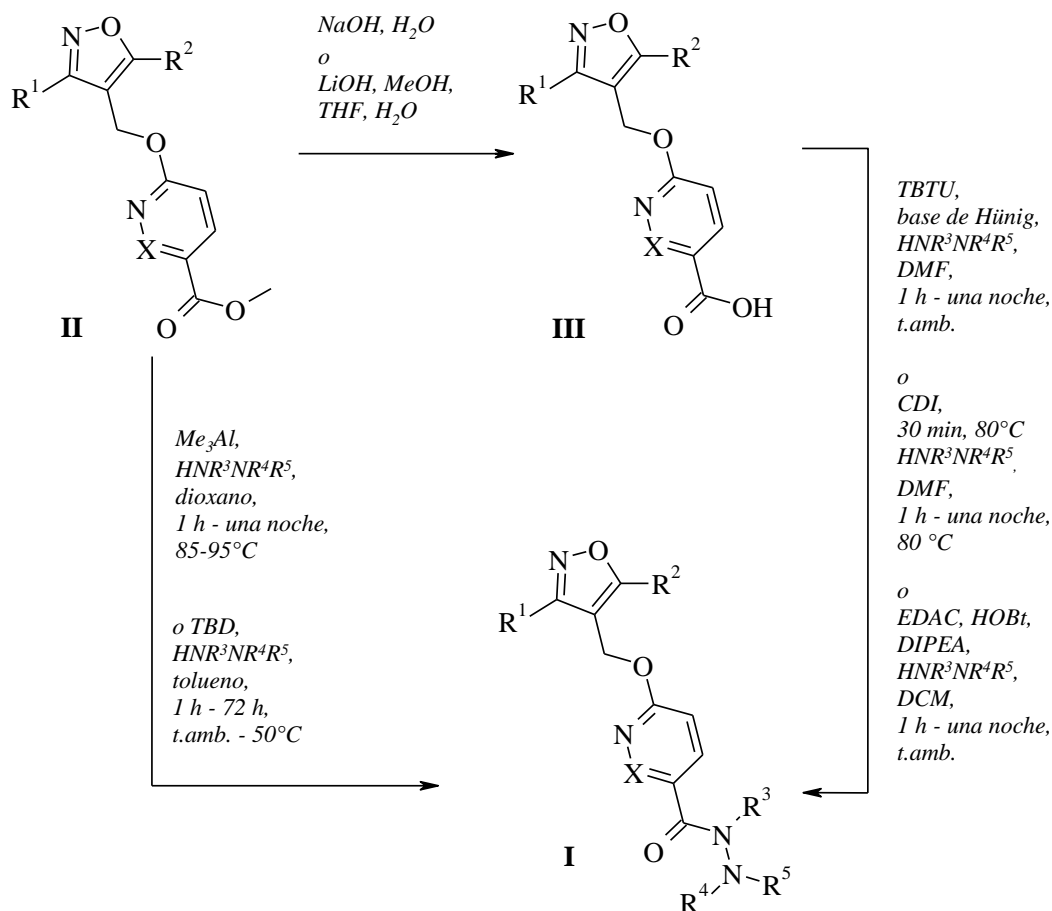
- 10 k) y después hacer reaccionar un compuesto de la fórmula 12 con metanol en presencia de acetato de paladio (II) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno y una base apropiada, por ejemplo el carbonato sódico, en una atmósfera de monóxido de carbono, a temperaturas elevadas, por ejemplo 50°C, para obtener un compuesto de la fórmula II-B:



15

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

Esquema 1



- 5 en el que $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5$ y X tienen los significados definidos anteriormente.
 CDI = 1,1'-carbodiimidazol
 DCM = diclorometano
 DIPEA= N,N-diisopropiletilamina (base de Hünig)
 DMF = dimetilformamida
 10 EDAC = clorhidrato de la 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida
 HOBT = N1-hidroxibenzotriazol
 Me_3Al = trimetilaluminio
 on = durante una noche
 t.amb. = temperatura ambiente
 15 TBD = 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno
 TBTU = tetrafluorborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
 THF = tetrahidrofurano

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. en la adición de 1/n equivalentes de una sal básica, p.ej. M(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.

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

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.

5 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.

10 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.

15 Tal como se ha mencionado antes, los compuestos de la presente invención y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables 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.

25 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.

30 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 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.

45 La invención se refiere además al uso de los compuestos definidos antes para el 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 intensificación cognitiva.

60 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 obsesi-

vo/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[³H] (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 $\alpha 5\beta 3\gamma 2$.

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.

Se llevan a cabo los ensayos de fijación de radioligando en un volumen de 200 μ l (placas de 96 hoyos) que contienen 100 μ l de membranas celulares, flumazenilo[³H] en una concentración de 1 nM para las subunidades $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$ y 0,5 nM para las subunidades $\alpha 5$ y el compuesto a ensayar en un intervalo de $10 \cdot 10^{-3} \times 10^{-6}$ 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.

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[³H] de las subunidades $\alpha 5$ 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 $\alpha 5$ frente a las subunidades $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$.

En la siguiente tabla 1 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 se expresan en receptores humanos (h).

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

compuesto del ejemplo	hKi (GABA A $\alpha 5$)
1	5,4
2	0,6
3	4
4	2,6
5	2,6
6	4,8
7	0,4
8	6,4
9	19,4
10	18,7

compuesto del ejemplo	hKi (GABA A α 5)
11	9,5

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

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

15 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.

20 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.

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

30 La dosificación con la que pueden administrarse los compuestos del invento puede variar dentro de amplios límites y deberá ajustarse, obviamente, a las características individuales de cada caso particular. En el caso de administra- ción 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 administrar de una vez o dividirse en varias subdosis y, además, el límite superior mencionado podrá rebasarse, si se considera indicado.

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

Ejemplo A

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

Tabla 2: composición posible de tableta

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

Proceso de fabricación

- 45
1. Se mezclan los ingredientes 1, 2, 3 y 4 y se granulan con agua purificada.
 2. Se secan los gránulos a 50°C.
 3. Se pasan los gránulos por un equipo de molienda adecuado.
 4. Se añade el ingrediente 5 y se mezclan durante tres minutos; se comprimen en una prensa apropiada.
- 50

Ejemplo B

Se fabrican cápsulas de la composición siguiente:

55 Tabla 3: composición posible de cápsula

Ingrediente	mg/cápsula
sustancia activa	10
lactosa	155
almidón de maíz	30
talco	5
peso envasado en la cápsula	200

Procedimiento de fabricación

1. Se mezclan los ingredientes 1, 2 y 3 en un mezclador apropiado durante 30 minutos.
- 5 2. Se añade el ingrediente 4 y se mezclan durante 3 minutos.
3. Se envasa el material en una cápsula apropiada.

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

Ejemplo C

Se fabrican supositorios de la composición siguiente:

15

Tabla 4: composición posible de supositorio

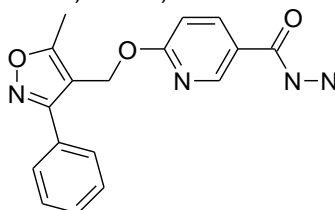
Ingrediente	mg/sup.
sustancia activa	15
masa de supositorio	1285
1300	total

Proceso de fabricación

- 20 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.
- 25 Los siguientes ejemplos de 1 a 11 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

- 30 hidrazida del ácido 6-((5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metoxi)-nicotínico



- a) 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo

A una solución del (5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metanol (263 mg, 1,39 mmoles) en THF (3 ml) se le añade hidruro sódico (dispersión al 55% en aceite mineral, 66,7 mg, 1,53 mmoles). Se agita a temperatura ambiente durante 15 min, se le añade el 6-cloronicotinato de metilo (286 mg, 1,67 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante durante 18 h. Se diluye la mezcla con acetato de etilo (10 ml), se lava con ácido cítrico acuoso (del 10%, 10 ml), agua (10 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml). Se reúnen las fases acuosas, se extraen con acetato de etilo (10 ml), se reúnen las fases orgánicas y se secan con sulfato sódico. Por filtración, concentración y posterior purificación mediante cromatografía (gel de sílice, heptano:acetato de etilo de 1:0 al 7:3) se obtiene el compuesto epigrafiado (191 mg, 42 %) en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 325,3 [M+H]⁺.

40

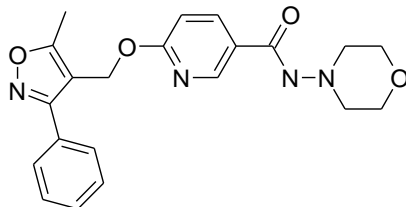
- b) hidrazida del ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico

Se calienta a 90°C durante 5 h una mezcla del 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo (1,0 g, 3 mmoles), hidrazina (3,09 g, 62 mmoles) y etanol (1 ml). Se enfría la mezcla y se concentra, obteniéndose un residuo blanco que se tritura con cloroformo y se filtra. Se concentra el líquido filtrado, obteniéndose el compuesto epigrafiado (743 mg, 49%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 325,4 [M+H]⁺.

45

Ejemplo 2

6-((5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metoxi)-N-morfolin-4-il-nicotinamida



5 a) ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico

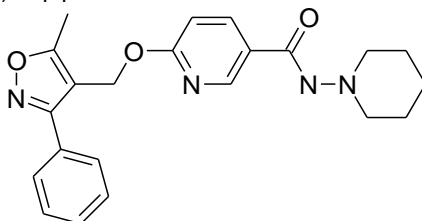
A una solución del 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il-metoxi)-nicotinato de metilo (3,89 g, 120 mmoles) en etanol (40 ml) se le añade una solución acuosa de hidróxido sódico (1 M, 36 ml, 36 mmoles). Se calienta a reflujo la mezcla resultante durante 2 h, se enfría a temperatura ambiente y se concentra. Se añade una solución acuosa de hidróxido sódico (1 M, 50 ml) y se lava con éter de metilo y tert-butilo (100 ml). Se acidifica la fase acuosa con cloruro de hidrógeno acuoso (conc.) a pH = 1 y se extrae con éter de metilo y tert-butilo (100 ml). Se lavan las fases orgánicas con agua (50 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 ml). Se seca con sulfato sódico y se concentra, obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,68 g, 45%) en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 309,3 [M-H].

b) 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-morfolin-4-il-nicotinamida

15 En atmósfera de argón y a temperatura ambiente, a una solución agitada del ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il-metoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmoles) en DMF (5 ml) se le añaden la N-aminomorfolina (36 mg, 0,35 mmoles), el tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio (0,114 g, 0,35 mmoles) y la N,N-diisopropiletamina (208 mg, 1,6 mmoles). Pasadas 15 h, se concentra la mezcla reaccionante, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, diclorometano:metanol de 1:0 a 97,5:2,5) se obtiene el compuesto epigrafiado (50 mg, 40%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 395,1 [M+H].⁺

Ejemplo 3

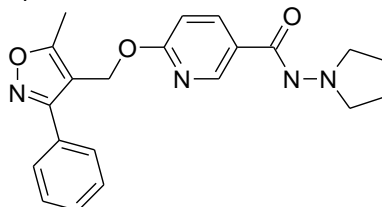
25 6-((5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metoxi)-N-piperidin-1-il-nicotinamida



Del modo descrito en el ejemplo 2b se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmoles), empleando la N-aminopiperidina en vez de la N-aminomorfolina, en el compuesto epigrafiado (27 mg, 21%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 393,2 [M+H].⁺

Ejemplo 4

6-((5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metoxi)-N-pirrolidin-1-il-nicotinamida

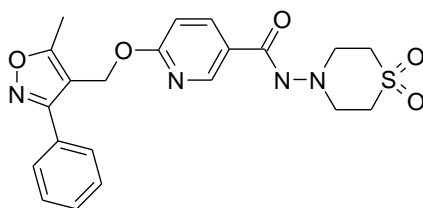


35 Del modo descrito en el ejemplo 2b se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmoles), empleando la N-aminopirrolidina-HCl en vez de la N-aminomorfolina, en el compuesto epigrafiado (80 mg, 66%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 379,4 [M+H].⁺

Ejemplo 5

40

N-(1,1-dioxo-1,6-tiomorfolin-4-il)-6-((5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metoxi)-nicotinamida

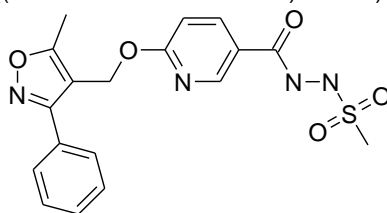


Del modo descrito en el ejemplo 2b se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmoles), empleando el 1,1-dióxido de la N-aminotiormorfolina en vez de la N-aminomorfolina, en el compuesto epigrafiado (95 mg, 67%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 443,2 [M+H]⁺.

5

Ejemplo 6

N'-(metil-sulfonyl)-hidrazida del ácido 6-((5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metoxi)-nicotínico

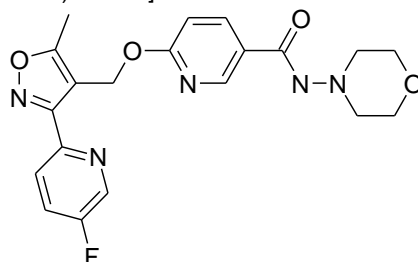


10 Del modo descrito en el ejemplo 2b se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,65 mmoles), empleando el metano-sulfonyl-hidrazida en vez de la N-aminomorfolina, en el compuesto epigrafiado (85 mg, 33%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 401,0 [M-H]⁻.

Ejemplo 7

15

6-[[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-metoxi]-N-morfolin-4-il-nicotinamida



a) 5-fluor-piridina-2-carbaldehído-oxima

20 A una solución de la 5-fluor-2-formilpiridina (5,0 g, 41 mmoles) y el clorhidrato de la hidroxilamina (3,06 g, 44 mmoles) en etanol (3,2 ml) y agua (9,6 ml) se le añade hielo (18,6 g). Se añade por goteo durante 10 min una solución de NaOH (4,0 g, 100 mmoles) en agua (4,6 ml) manteniendo la temperatura entre -5°C y 5°C. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 min. Se añade HCl (4 N) para acidificar la mezcla, se filtra el precipitado resultante y se lava con agua, obteniéndose el compuesto epigrafiado (4,41 g, 79%) en forma de sólido ligeramente marrón. EM: m/e = 141,0 [M+H]⁺.

25

b) 3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo

30 A una suspensión de la N-clorosuccinimida (4,63 g, 35 mmoles) en cloroformo (21 ml) se le añaden a temperatura ambiente durante 15 min la piridina (0,28 ml, 3,5 mmoles) y una solución de la 5-fluor-piridina-2-carbaldehído-oxima (4,86 g, 35 mmoles) en cloroformo (110 ml). Después de agitar a esta temperatura durante 30 min, se añade una solución del (E)-3-(1-pirrolidino)-2-butenato de etilo (6,36 g, 35 mmoles) en cloroformo (4,4 ml). Se calienta la suspensión resultante a 50°C y se le añade por goteo una solución de trietilamina (4,83 ml, 35 mmoles) en cloroformo (4,4 ml) durante un período de 30 min. Se continúa la agitación a 50°C durante 1,5 h y se enfría a temperatura ambiente. Se diluye la solución con agua-hielo (200 ml), se extraen las fases acuosas con diclorometano (50 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran, obteniéndose un aceite marrón oscuro. Por purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo de 100:0 a 20:80) se obtiene el compuesto epigrafiado (5,83 g, 67%) en forma de aceite amarillo. EM: m/e = 251,1 [M+H]⁺.

35

c) [3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol

40 Se enfría a 0°C una solución del 3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo (2,5 g, 10 mmoles) en THF seco (34 ml) y se le añade en porciones el hidruro de litio y aluminio (209 mg, 2,3 mmoles). Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h, se enfría a 0°C y se le añaden cuidadosamente agua (0,2 ml), una solución acuosa de hidróxido sódico (15%, 0,2 ml) y agua (0,6 ml). Se agita la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 4 h y se filtra con Hyflo[®]. Se concentra el líquido filtrado y se purifica mediante cromatografía

(SiO₂, heptano:acetato de etilo de 50:50 a 0:100), obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,47 g, 71%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 209,1 [M+H]⁺.

d) 6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il-metoxi]-nicotinato de metilo

- 5 Del modo descrito en el ejemplo 1a se convierte el [3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol (600 mg, 2,8 mmoles), en vez del (5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metanol, en el compuesto epigrafiado (210 mg, 21%) que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 344,1 [M+H]⁺.

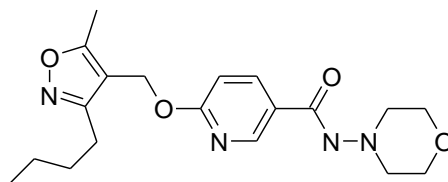
e) 6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il-metoxi]-N-morfolin-4-il-nicotinamida

- 10 Se añade por goteo (reacción exotérmica) una solución del trimetilaluminio (2 M en tolueno, 0,58 ml, 1,1 mmoles) a una solución de la N-aminomorfolina (111 µl, 1,2 mmoles) en dioxano (2,5 ml) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h. Se añade una solución del 6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il-metoxi]-nicotinato de metilo (100 mg, 0,29 mmoles) en dioxano (2,5 ml). Se calienta la mezcla resultante a 90°C durante una noche, se enfría a temperatura ambiente, se vierte sobre una solución de sal de Seignette, se extrae con acetato de etilo, se lava con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra. Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, diclorometano:metanol = 9:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (47 mg, 40%) que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 414,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 8

20

6-((3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-metoxi)-N-morfolin-4-il-nicotinamida



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

- 25 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 se le añade por goteo una solución de pentanal-oxima (12,2 g, 121 mmoles) en cloroformo (250 ml) durante 20 min. Se agita la mezcla reaccionante a 50°C durante 2 h, se enfría a temperatura ambiente y se 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% p/p). Se reúnen las fases acuosas, se extraen con dicloro-
- 30 metano, 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]⁺.

35 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 1 h se trata la mezcla reaccionante por goteo con una solución de la 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 la 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]⁺.

c) 6-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il-metoxi)-nicotinato de metilo

- 45 Del modo descrito en el ejemplo 1a se convierte el (3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-metanol (1,0 g, 5,9 mmoles), en vez de (5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metanol, en el compuesto epigrafiado (905 mg, 45%) que se obtiene en forma de aceite ligeramente amarillo. EM: m/e = 305,3 [M+H]⁺.

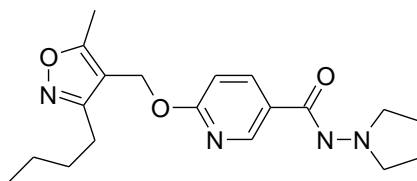
d) 6-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il-metoxi)-N-morfolin-4-il-nicotinamida

- 50 Del modo descrito en el ejemplo 7e se convierte el 6-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il-metoxi)-nicotinato de metilo (200 mg, 0,66 mmoles), en vez del 6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il-metoxi]-nicotinato de metilo, en el compuesto epigrafiado (120 mg, 49%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 375,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 9

55

6-((3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-metoxi)-N-pirrolidin-1-il-nicotinamida

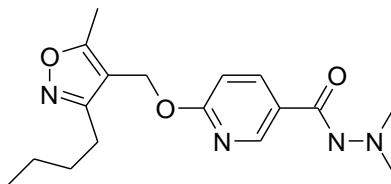


Del modo descrito en el ejemplo 8d se convierte el 6-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo (200 mg, 0,66 mmoles), empleando la N-aminopirrolidina en vez de la N-aminomorfolina, en el compuesto epigrafiado (40 mg, 17%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 359,2 [M+H]⁺.

5

Ejemplo 10

2,2-dimetil-hidrazida del ácido 6-((3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-metoxi)-nicotínico



10 a) ácido 6-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico

A una suspensión del 6-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il-metoxi)-nicotinato de metilo (1,0 g, 3,3 mmoles) en THF (6 ml) se le añade una solución del hidróxido de litio monohidratado (248 mg, 9,8 mmoles) en agua (6 ml) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 5 h. Se acidifica la mezcla a pH 4 con HCl (1 N, 4,5 ml) y se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, heptano:acetato de etilo de 1:0 a 0:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (654 mg, 76%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 291,2 [M+H]⁺.

15

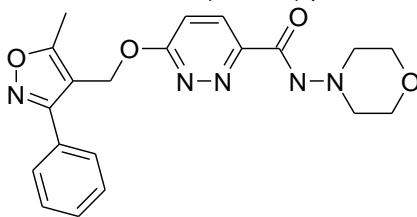
b) N',N'-dimetil-hidrazida del ácido 6-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico

En atmósfera de argón y a temperatura ambiente, a una solución agitada del ácido 6-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,34 mmoles) en DMF (5 ml) se le añaden la N,N-dimetilhidrazina (23 mg, 0,38 mmoles), el tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetra-metiluronio (122 mg, 0,38 mmoles) y la N,N-diisopropil-etilamina (223 mg, 1,7 mmoles). Pasadas 15 h se concentra la mezcla reaccionante, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, diclorometano: metanol de 1:0 a 97,5:2,5) se obtiene el compuesto epigrafiado (38 mg, 33%) en forma de goma incolora. EM: m/e = 333,3 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 11

morfolin-4-ilamida del ácido 6-((5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metoxi)-piridazina-3-carboxílico



30

a) 3-cloro-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridazina

A una solución del (5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metanol (5,0 g, 26,4 mmoles) en THF (50 ml) se le añade el hidruro sódico (dispersión al 55% en aceite mineral, 1,27 g, 29,1 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se añade la 3,6-dicloropiridazina (4,33 g, 29,1 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 5 h más. Se concentra la mezcla, se extrae (acetato de etilo / agua) y se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra. Por cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo de 100:0 a 70:30) se obtiene el compuesto epigrafiado (6,62 g, 83%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 302,0 [M+H]⁺.

35

b) 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridazina-3-carboxilato de metilo

A una solución de la 3-cloro-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridazina (2,0 g, 6,6 mmoles) en metanol (80 ml) se le añaden el carbonato sódico (710 mg, 6,6 mmoles), el 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (367 mg, 0,6 mmoles) y el acetato de paladio(II) (149 mg, 0,6 mmoles). En atmósfera de monóxido de carbono se agita la mezcla resultante a 50°C durante una noche. Se enfría a temperatura ambiente, se filtra a través de Celite® y se concentra. Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, diclorometano: metanol de 1:0 a 9:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (960 mg, 40%) en forma de sólido ligeramente marrón. EM: m/e = 326,3 [M+H]⁺.

45

c) ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridazina-3-carboxílico

Del modo descrito en el ejemplo 10a se convierte el 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridazina-3-carboxilato de metilo (960 mg, 2,95 mmoles), en vez del 6-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo, en el compuesto epigrafiado (415 mg, 45%) que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 310,1 [M-H].

5

d) morfolin-4-ilamida del ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridazina-3-carboxílico

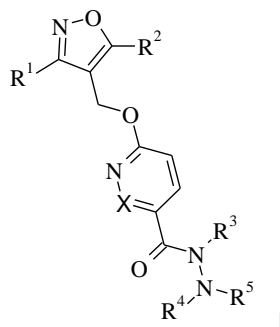
En atmósfera de argón y a temperatura ambiente, a una solución agitada del ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridazina-3-carboxílico (215 mg, 0,69 mmoles) en DMF (5 ml) se le añaden la N-aminomorfolina (78 mg, 0,76 mmoles), el tetrafluorborato del 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (244 mg, 0,76 mmoles) y la N,N-diisopropil-etilamina (446 mg, 3,4 mmoles). Pasadas 15 h se concentra la mezcla reaccionante, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, diclorometano: metanol de 1:0 a 97,5:2,5) se obtiene el compuesto epigrafiado (101 mg, 37%) en forma de goma blanca. EM: m/e = 396,1 [M+H]⁺.

10

15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I

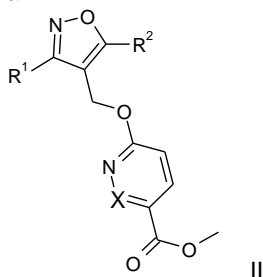


- 5 en la que
 X es CR⁶ o N, en el que R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;
 R¹ es alquilo C₁₋₇, arilo o heteroarilo,
 dicho alquilo C₁₋₇ puede estar opcionalmente sustituido por 1- 4 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, ciano, hidroxilo y alcoxi C₁₋₇,
- 10 y dichos arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos por 1 - 4 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, ciano, alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇ sustituido por halógeno, alquilo C₁₋₇ sustituido por hidroxilo, (alquilo C₁₋₇)-C(O)OH, (alquilo C₁₋₇)-C(O)O-alquilo C₁₋₇, (alquilo C₁₋₇)-CO-NH₂, (alquilo C₁₋₇)-CO-N(H,alquilo C₁₋₇), (alquilo C₁₋₇)-CO-N(alquilo C₁₋₇)₂, (alquilo C₁₋₇)-NH₂, (alquilo C₁₋₇)-N(H,alquilo C₁₋₇), (alquilo C₁₋₇)-N(alquilo C₁₋₇)₂, alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, CO-alquilo C₁₋₇, COOH, COO-alquilo C₁₋₇, CONH₂, CON(H,alquilo C₁₋₇), CON(alquilo C₁₋₇)₂, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, NH₂, N(H,alquilo C₁₋₇), N(alquilo C₁₋₇)₂, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇, feniloxi, SO₂-alquilo C₁₋₇, SO₂-NH₂, SO₂-N(H,alquilo C₁₋₇) y SO₂-N(alquilo C₁₋₇)₂;
- 15 R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₇ que puede estar opcionalmente sustituido por 1 - 4 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, ciano, alquilo C₁₋₇ y alcoxi C₁₋₇;
- 20 R³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇ que puede estar opcionalmente sustituido por 1 - 4 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₇ y alcoxi C₁₋₇;
- R⁴, R⁵ se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, SO₂-alquilo C₁₋₇, cicloalquilo y heterociclilo, opcionalmente sustituidos por 1- 4 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₇ y alcoxi C₁₋₇,
- 25 o en la que R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo, opcionalmente sustituido por 1 - 4 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, alquilo C₁₋₇ y alcoxi C₁₋₇;
- y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables:
 con la condición que se excluye la hidracida del ácido 6-5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico.
- 30 2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que X es CH.
3. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 2, en los que R¹ es alquilo C₁₋₇, arilo o heteroarilo sustituido por halógeno.
- 35 4. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en los que R² es alquilo C₁₋₇.
5. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, en los que R³ es hidrógeno.
6. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, en los que R⁴ y R⁵ se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇ y SO₂-alquilo C₁₋₇.
- 40 7. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, en los que R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo.
- 45 8. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7 elegidos entre el grupo formado por:
 hidracida del ácido 6-((5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metoxi)-nicotínico,
 6-((5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metoxi)-N-morfolin-4-il-nicotinamida,
 6-((5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metoxi)-N-piperidin-1-il-nicotinamida,
 6-((5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metoxi)-N-pirrolidin-1-il-nicotinamida,
- 50 N-(1,1-dioxo-1,6-tiomorfolin-4-il)-6-((5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metoxi)-nicotinamida,
 N'-(metilsulfonil)-hidracida del ácido 6-((5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metoxi)-nicotínico,
 6-[(3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il)-metoxi]-N-morfolin-4-il-nicotinamida,
 6-((3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-metoxi)-N-morfolin-4-il-nicotinamida,
 6-((3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-metoxi)-N-pirrolidin-1-il-nicotinamida,
- 55 2,2-dimetil-hidracida del ácido 6-((3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-metoxi)-nicotínico y

morfolin-4-ilamida del ácido 6-((5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metoxi)-piridazina-3-carboxílico, y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

5 9. Un proceso de obtención de compuestos de la fórmula I definida en una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, que consiste en:

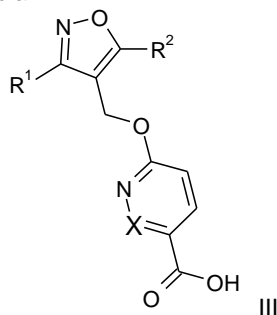
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II:



con $\text{HNR}^3\text{NR}^4\text{R}^5$ o

10

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula III:



con $\text{HNR}^3\text{NR}^4\text{R}^5$ o

15 c) saponificar un compuesto de la fórmula II para formar un compuesto de la fórmula III y después hacerlo reaccionar con $\text{HNR}^3\text{NR}^4\text{R}^5$.
 en las que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y X tienen los significados definidos anteriormente.

20 10. Composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8 y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

11. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8 para el uso como sustancias terapéuticamente activas.

25 12. El uso de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8 para uso de sustancias terapéuticas activas para el tratamiento o 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),
 30 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
 35 trastorno de déficit de atención/hiperactividad, el dolor neuropático, la apoplejía y los trastornos de atención; o como intensificadores cognitivos.