

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 451 542**

51 Int. Cl.:

A01N 43/64 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

C07B 59/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.08.2009 E 09810685 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2013 EP 2328414**

54 Título: **Derivados de triazolo-piridazina sustituidos**

30 Prioridad:

29.08.2008 US 93293 P

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

27.03.2014

73 Titular/es:

**CONCERT PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)
99 Hayden Avenue, Suite 500
Lexington, MA 02421, US**

72 Inventor/es:

HARBESON, SCOTT

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 451 542 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 triazolo-piridazina sustituidos

5 Esta invención se refiere a nuevas triazolo-piridazinas sustituidas, sus derivados y sus sales farmacéuticamente aceptables. Esta invención también proporciona composiciones que comprenden un compuesto de esta invención y desvela el uso de tales composiciones en métodos para tratar enfermedades y afecciones que se tratan benéficamente a través de la administración de un antagonista del receptor α 1-GABA-A.

10 L-838417, también conocido como 7-terc-butil-3-(2,5-difluorofenil)-6-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-ilmetoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, actúa en el sitio de benzodiazepina del receptor GABA-A como un antagonista de subtipos α 1, y como un agonista alostérico funcionalmente selectivo de los subtipos α 2, α 3 y α 5,

15 L-838417 es actualmente un candidato preclínico para el trastorno del sistema nervioso central. A pesar de las actividades benéficas de L-838417, existe una necesidad continua de nuevos compuestos que sean antagonistas del receptor α 1-GABA-A.

Breve descripción de los dibujos

20 La Figura 1 describe la estabilidad de los compuestos de la invención en microsomas de hígado humano a través del tiempo.

La Figura 2 describe la estabilidad de los compuestos de la invención en microsomas de hígado de rata a través del tiempo.

25 La Figura 3 describe el cambio en la concentración de los compuestos de la invención en plasma después de administración intravenosa a ratas.

30 La Figura 4 describe el cambio en la concentración de los compuestos de la invención en plasma después de administración oral a ratas.

Definiciones

35 El término "tratar" significa disminuir, suprimir, atenuar, mitigar, detener o estabilizar el desarrollo del avance de una enfermedad (por ejemplo, una enfermedad o trastorno descrito en el presente documento).

"Enfermedad" significa cualquier afección o trastorno que daña o interfiere con la función normal de una célula, tejido u órgano.

40 Se reconocerá que algunas variaciones de la abundancia isotópica natural ocurren en un compuesto sintetizado dependiendo el origen de los materiales químicos utilizados en la síntesis. De esta forma, una preparación de L-838417 inherentemente contendrá pequeñas cantidades de isotopólogos deuterados. La concentración de isótopos de hidrógeno y carbono estables naturalmente abundantes, a pesar de esta variación, es pequeña e inconsistente cuando se compara con el grado de sustitución isotópica estable de compuestos de esta invención. Véase, por ejemplo, Wada, E et al., Seikagaku, 1994, 66:15; Gannes, LZ et al., Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol, 1998, 119:725, En un compuesto de esta invención, cuando se designa una posición particular como teniendo deuterio, se entiende que la abundancia del deuterio en esa posición es sustancialmente mayor que la abundancia natural de deuterio, que es del 0,015 %. Una posición designada como teniendo deuterio normalmente tiene un factor de enriquecimiento isotópico mínimo de al menos 3000 (45 % de incorporación de deuterio) en cada átomo designado como deuterio en tal compuesto.

El término "factor de enriquecimiento isotópico" como se utiliza en el presente documento, significa la proporción entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado.

55 En otras realizaciones, un compuesto de esta invención tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52,5 % de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60 % de incorporación de deuterio), por menos 4500 (67,5 % de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75 % de deuterio), al menos 5500 (82,5 % de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90 % de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (95 % de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (97 % de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99 % de incorporación de deuterio), o al menos 6633,3 (99,5 % de incorporación de deuterio).

65 En los compuestos de esta invención cualquier átomo no específicamente designado con un isótopo particular significa que representa cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique lo contrario, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. A menos que se indique lo contrario, cuando una posición se designa

específicamente como "D" o "deuterio" se entiende que la posición tiene deuterio a una abundancia que es al menos 3340 veces mayor que la abundancia natural de deuterio, que es de 0,015 % (es decir, al menos 50,1 % de incorporación de deuterio).

- 5 El término "isotópologo" se refiere a una especie que difiere de un compuesto específico de esta invención solamente en su composición isotópica.

10 El término "compuesto", como se utiliza en el presente documento, se refiere a colección de moléculas que tienen una estructura química idéntica, excepto que puede haber una variación entre los átomos constituyentes de las moléculas. De esta forma, será claro para el experto en la materia que un compuesto representado por una estructura química particular que contiene átomos de deuterio indicados, también contendrá cantidades menores de isotópologos que tienen átomos de hidrógeno en una o más de las posiciones de deuterio designadas en esa estructura. La cantidad relativa de tales isotópologos de un compuesto de esta invención dependerá del número de factores que incluyen la pureza isotópica de los reactivos deuterados utilizados para formar el compuesto y la eficacia de incorporación del deuterio en varios pasos de síntesis utilizados para preparar el compuesto. Sin embargo, como se estableció anteriormente, la cantidad relativa de tales isotópologos será menor de 49,9 % del compuesto.

20 La invención también incluye sales de los compuestos desvelados en el presente documento.

Una sal de un compuesto de esta invención se forma entre un grupo ácido y uno básico del compuesto, tal como un grupo funcional amino, o un grupo base y uno ácido del compuesto, tal como un grupo funcional carboxilo. De acuerdo con otra realización, el compuesto es una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

- 25 El término "farmacéuticamente aceptable", como se utiliza en el presente documento, se refiere a un componente el cual es, dentro del alcance del fiable criterio médico, adecuado para utilizar en contacto con el tejido de humano y otros mamíferos sin una toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similar, y se proporcionan de acuerdo con una relación de beneficio/riesgo razonable. Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal no tóxica la cual, después de la administración a un receptor es capaz de proporcionar, ya sea directa o indirectamente, un compuesto de esta invención. Un "contraión farmacéuticamente aceptable" es una porción iónica de una sal que no es tóxica cuando se libera de la sal de sodio en la administración a un receptor.

35 Los ácidos comúnmente utilizados para formar sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como bisulfuro ácido, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, así como ácidos orgánicos tales como ácido para-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido bitartárico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido fórmico, ácido glutámico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido para-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico y ácido acético, así como ácidos inorgánicos y orgánicos relacionados. Tales sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfato, piro sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, fosfato monoácido, fosfato diácido, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, caprato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butin-1,4-dioato, hexin-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, tereftalato, sulfonato, xilen sulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, β-hidroxibutirato, glicolato, maleato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftalen-1-sulfonato, naftalen-2-sulfonato, mandelato y otras sales. En una realización, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las formadas con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, y ácido bromhídrico, y especialmente las formadas con ácidos orgánicos tales como ácido maleico.

- 50 Los compuestos de la presente invención (por ejemplo, los compuestos de Fórmula I), pueden contener un átomo de carbono asimétrico, por ejemplo, como resultado de la sustitución de deuterio o cualquiera otra cosa. Es decir, los compuestos de esta invención pueden existir ya sea como enantiómeros individuales o mezclas de dos enantiómeros. Por consiguiente, un compuesto de la presente invención puede existir ya sea como una mezcla racémica o una mezcla escalénica, o como estereoisómeros respectivos individuales que están sustancialmente libres de otro estereoisómero posible. El término "sustancialmente libre de otros estereoisómeros" como se utiliza en el presente documento, significa que menos del 25 % de los otros estereoisómeros, preferentemente menos 10 % de otros estereoisómeros, más preferentemente menos del 5 % de otros estereoisómeros y más preferentemente menos del 2 % de otros estereoisómeros, o menos de "X" % de otros estereoisómeros (en donde X es un número entre 0 y 100, inclusive), están presentes. Los métodos para obtener o sintetizar un enantiómero individual para un compuesto dado se conocen en la técnica y pueden aplicarse como practicables para los compuestos finales o para los materiales de partida o intermedios.

65 A menos que se indique lo contrario, cuando un compuesto desvelado se denomina o se describe por una estructura sin especificar la estereoquímica y tiene uno o más centros quirales, se entiende que representa todos los estereoisómeros posibles del compuesto.

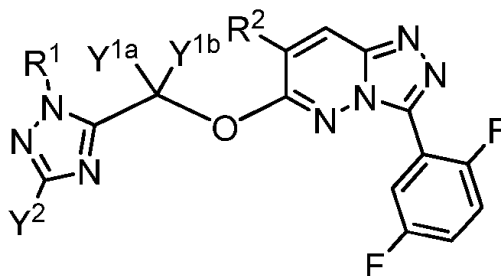
El término "compuestos estables", cuando se utiliza en el presente documento, se refiere a compuestos que poseen estabilidad suficiente para permitir su fabricación y que pueden mantener la integridad de los compuestos durante un periodo de tiempo suficiente para ser útiles para los propósitos detallados en el presente documento (por ejemplo, formulación en productos terapéuticos, intermedios para utilizarse en la producción de compuestos terapéuticos, compuestos intermedios aislables o almacenables, tratar una enfermedad o afección sensible a los agentes terapéuticos).

"D" se refiere a deuterio. "Estereoisómero" se refiere a ambos enantiómeros y diaestereómeros. "Terc" "t" y "t-" cada uno se refiere a terciario. "US" se refiere a Estados Unidos de América.

A lo largo de esta memoria descriptiva, una variable puede ser referida para generalmente (por ejemplo, cada "R") o puede ser referida para específicamente (por ejemplo, R¹, R², R³, etc.). A menos que se indique lo contrario, cuando una variable es referida para generalmente, significa que incluye todas las realizaciones específicas de esa variable particular.

Compuestos Terapéuticos

La presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula I:



Fórmula I

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

- R¹ es CH₃, CDH₂, CD₂H, o CD₃;
- R² es un grupo t-butilo que tiene 0-9 átomos de deuterio;
- cada Y es independientemente hidrógeno o deuterio; y
- cuando R¹ es CH₃ y cada Y es hidrógeno, entonces R² tiene 1-9 átomos de deuterio.

Una realización de esta invención proporciona un compuesto de la Fórmula I en donde R¹ es CH₃ o CD₃. En un aspecto de esta realización, Y^{1a} y Y^{1b} son hidrógeno. En otro aspecto, Y^{1a} y Y^{1b} son deuterio. En otro aspecto, Y² es hidrógeno. En otro aspecto, Y² es deuterio. En otro aspecto, R² es -C(CH₃)₃ o -C(CD₃)₃. Como un ejemplo de este aspecto, R² es -C(CD₃)₃.

Otra realización proporciona compuestos en donde R² es -C(CH₃)₃ o -C(CD₃)₃. Como un ejemplo, R² es -C(CD₃)₃. En otro aspecto de esta realización, Y^{1a} y Y^{1b} son hidrógeno. En otro aspecto, Y^{1a} y Y^{1b} son deuterio. En otro aspecto, Y² es hidrógeno. En otro aspecto, Y² es deuterio.

Otra realización proporciona compuestos en donde Y^{1a} y Y^{1b} son iguales. En un aspecto de esta realización, Y^{1a} y Y^{1b} son deuterio. En otro aspecto de esta realización, R² es -C(CD₃)₃.

En aún otra realización, el compuesto se selecciona de cualquiera de los compuestos establecidos en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1: Ejemplos de los Compuestos de la Fórmula I

| Compuesto | R ¹ | R ² | Y ^{1a} | Y ^{1b} | Y ² |
|-----------|-----------------|-----------------------------------|-----------------|-----------------|----------------|
| 101 | CD ₃ | -C(CH ₃) ₃ | D | D | H |
| 102 | CH ₃ | -C(CD ₃) ₃ | D | D | H |
| 103 | CH ₃ | -C(CD ₃) ₃ | H | H | H |
| 104 | CD ₃ | -C(CD ₃) ₃ | H | H | H |
| 105 | CD ₃ | -C(CD ₃) ₃ | D | D | H |
| 106 | CD ₃ | -C(CH ₃) ₃ | H | H | H |
| 107 | CH ₃ | -C(CH ₃) ₃ | D | D | H |
| 108 | CD ₃ | -C(CH ₃) ₃ | D | D | D |

| | | | | | |
|-----|-----------------|-----------------------------------|---|---|---|
| 109 | CH ₃ | -C(CD ₃) ₃ | D | D | D |
| 110 | CH ₃ | -C(CD ₃) ₃ | H | H | D |
| 111 | CD ₃ | -C(CD ₃) ₃ | H | H | D |
| 112 | CD ₃ | -C(CD ₃) ₃ | D | D | D |
| 113 | CD ₃ | -C(CH ₃) ₃ | H | H | D |
| 114 | CH ₃ | -C(CH ₃) ₃ | D | D | D |

En ciertas realizaciones, los compuestos se seleccionan de cualquiera de los compuestos 102, 103, 104, 105, 109, 110, 111 y 112, o sus sales farmacéuticamente aceptables. En otras realizaciones, el compuesto se selecciona de cualquiera de los Compuestos 102, 103 y 105, o sus sales farmacéuticamente aceptables. En un aspecto, el compuesto se selecciona del Compuesto 103 o del Compuesto 105, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro grupo de realizaciones, cualquier átomo no designado como deuterio en cualquiera de las realizaciones establecidas anteriormente está presente en su abundancia isotópica natural.

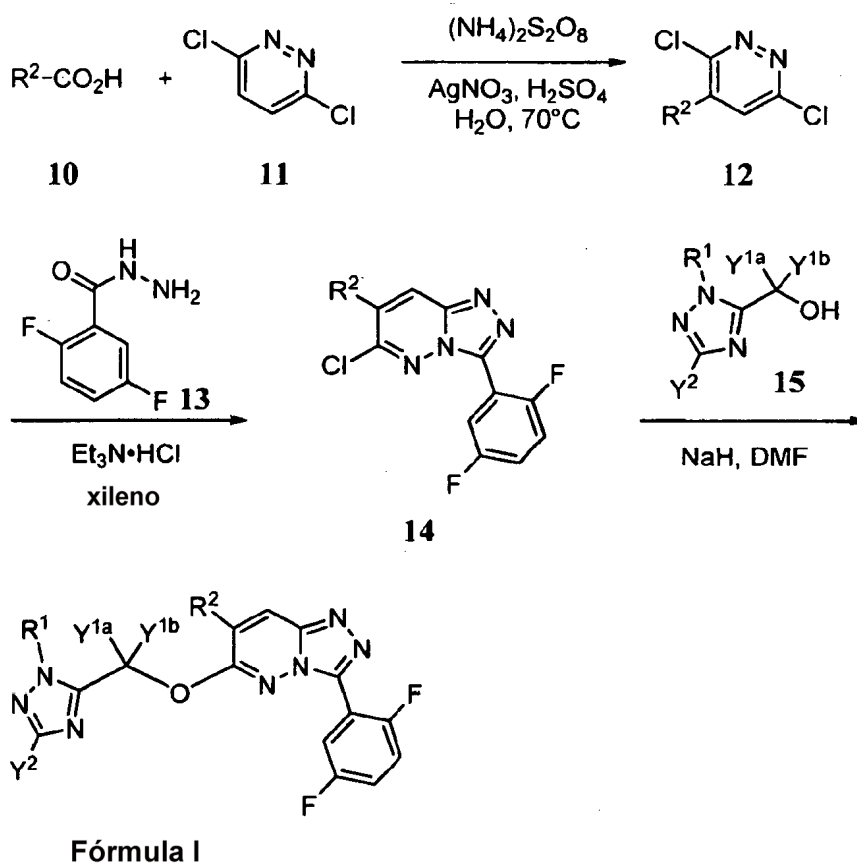
La síntesis de los compuestos de la fórmula I puede fácilmente lograrse a través de químicos sintéticos con experiencia en la técnica siguiendo la síntesis y los ejemplos ilustrativos descritos en el presente documento. Otros procedimientos e intermedio relevante se desvelan, por ejemplo, en las publicaciones de patente PCT N° WO 98/04559 y WO 00/44752,

Tales métodos pueden llevarse a cabo utilizando reactivos y/o intermedios deuterados correspondientes y opcionalmente, otros reactivos y/o intermedios que contienen isótopos para sintetizar los compuestos delineados en el presente documento, o invocar los protocolos sintéticos estándares conocidos en la técnica para introducir átomos isotópicos a una estructura química. Ciertos intermedios pueden utilizarse con o sin purificación (por ejemplo, filtración, destilación, sublimación, cristalización, trituración, extracción de fase sólida y cromatografía).

Ejemplo de síntesis

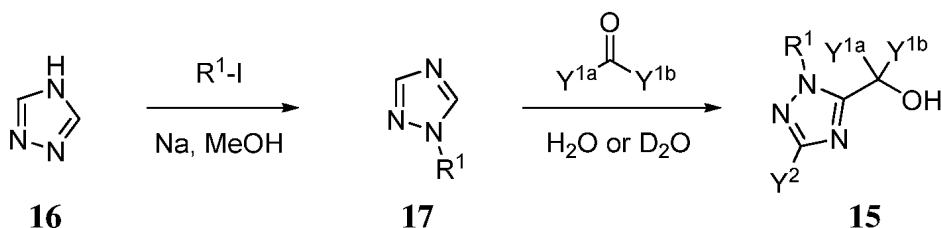
Los compuestos de la Fórmula I pueden prepararse de acuerdo con los esquemas de reacción mostrados a continuación.

Esquema 1. Ruta General para los Compuestos de Fórmula I



La síntesis de los compuestos de la Fórmula I puede lograrse generalmente como se muestra en el Esquema de Reacción 1. El intermedio **12** se preparó a través de alquilación radical de 3,6-dicloropiridazina **11** con el ácido píválico apropiadamente deuterado **10**. El ácido D9-píválico está disponible en el mercado para la preparación de los compuestos en donde R^2 es $-C(CD_3)_3$. El 3,6-dicloro-4-t-butilpiridazina **12** apropiadamente deuterado después se condensa con 2,5-difluorobenzohidrazida **13** para proporcionar **14**. El desplazamiento del cloruro dentro del anión generado de (2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)metanol **15** apropiadamente deuterado y NaH proporcionan los compuestos de la Fórmula I. Alternativamente, la conversión de **14** a los compuestos de la Fórmula I se logra a través del uso de n-BuLi en THF, o carbonato de cesio en DMSO, o bajo otras condiciones similares conocidas por el experto en la materia.

Esquema de Reacción 2. Síntesis del Compuesto 15



El Esquema de Reacción 2 ilustra la preparación de los análogos deuterados de **15**. Como se describe por Dallacker F et al, Chemiker-Zeitung 1986, 110:101-108 and Dallacker F et al, Chemiker-Zeitung 1986, 110, p. 275-281, 1,2,4-triazol (**16**) reacciona con $R^1\text{-I}$ para proporcionar el metil triazol apropiadamente deuterado **17**, que después se trata con formaldehído o formaldehído deuterado para proporcionar **15**. Un experto en la materia apreciará que el intercambio de deuterio puede potencialmente ocurrir bajo estas condiciones para dar los compuestos en donde Y^2 es deuterio.

Los métodos y compuestos específicos mostrados anteriormente no pretenden ser limitantes. Las estructuras químicas en los Esquemas de Reacción en el presente documento describen variables que se definen conmensurablemente en el presente documento con definiciones del grupo químico (porciones, átomos, etc.) de la posición correspondiente en la fórmula del compuesto en el presente documento, si se identifica por el mismo nombre de variable (por ejemplo, R^1 , R^2 , R^3 , etc.) o no. La aplicabilidad de un grupo químico en una estructura del compuesto para utilizarse en la síntesis de otro compuesto está dentro del conocimiento del experto en la materia.

Los métodos adicionales para sintetizar compuestos de la Fórmula I y sus precursores sintéticos, incluyendo los que están dentro de las rutas no explícitamente mostradas en los Esquemas de Reacción en el presente documento, están dentro del significado de los químicos con experiencia en la técnica. Las transformaciones químicas sintéticas y las metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles en la síntesis de compuestos aplicables son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, las descritas en Larock R, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); Greene TW et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a Ed., John Wiley and Sons (1999); Fieser L et al., Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); y Paquette L, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995) y sus ediciones posteriores.

Las combinaciones de sustituyentes y variables visualizadas por la invención son las que resultan de la formación de los compuestos estables.

Composiciones

La invención también proporciona composiciones libres de pirógeno que comprenden una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula I (por ejemplo, incluyendo cualquiera de la fórmula del presente documento), o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto; y un vehículo aceptable. Preferentemente, una composición de esta invención se formula para uso farmacéutico ("una composición farmacéutica"), en donde el vehículo es un vehículo farmacéuticamente aceptable. El(los) vehículo(s) es(son) "aceptable(s)" en el sentido de ser compatibles con otros ingredientes de la formulación y, en el caso de un vehículo farmacéuticamente aceptable, no perjudicial para su receptor en una cantidad utilizada en el medicamento.

Un vehículo farmacéuticamente aceptable incluye adyuvantes y vehículos que pueden utilizarse en las composiciones farmacéuticas de esta invención. Un vehículo farmacéuticamente aceptable incluye una o más sales, electrolitos, agentes solubilizantes, disolventes, tampones, agentes emulsionantes, saborizantes, colorantes, edulcorantes, rellenos, agentes de lubricación, diluyentes, agentes de suspensión, agentes aglutinantes, agentes de dispersión, agentes humectantes, potenciadores de la biodisponibilidad, y promotores de la absorción. El vehículo farmacéuticamente aceptable específico incluye, pero no se limita a, 1,3-butandiol, 2-octildodecanol, goma arábiga, alúmina, estearato de aluminio, cera de abeja, alcohol bencílico, fosfato, sustancias con base en celulosa, alcohol estearílico, cera de ésteres cetílicos, mantequilla de cacao, sílice coloidal, almidón de maíz, fosfato ácido disódico,

cera emulsionante, copolímeros de bloque de óxido de etileno-óxido de propileno, gelatina, gluteína, glicina, albúmina de suero humano, intercambiadores de ión, cloruro de sodio isotónico, lactosa, lecitina, petróleo líquido, alcohol de cadena larga, LUTROL™, estearato de magnesio, trisilicato de magnesio, manitol, aceite mineral, ácido oleico y sus derivados de glicérido, aceite de oliva o aceite de ricino especialmente en sus versiones polioxetiladas, mezclas de glicérido parcial de ácidos grasos vegetales saturados, PLURONIC™, poliacrilatos, polietileno glicol, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polisorbato 60, polivinil pirrolidona, fosfato ácido de potasio, sorbato de potasio, propilenglicol, sulfato de protamina, solución de Ringer, proteínas de suero, carboximetilcelulosa de sodio, cloruro de sodio, ácido sórbico, monoestearato de sorbitán, sacarosa, tragacanto, Tween 80, agua, ceras, vaselina blanca, grasa de lana, y sales de cinc.

Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen las adecuadas para administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal, parenteral, (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica) y transdérmica. La elección del vehículo farmacéuticamente aceptable apropiado para utilizar cada tipo de composiciones es bien conocida en la técnica. Similarmente, los métodos para poner en contacto el ingrediente(s) activo y los vehículos para crear las formas de dosificación unitaria de las diversas composiciones farmacéuticas de la invención también son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD (20^a ed. 2000).

En otra realización, una composición de esta invención además comprende un segundo agente terapéutico. El segundo agente terapéutico puede seleccionarse de cualquier compuesto de agente terapéutico conocido que tiene o que demuestra propiedades ventajosas cuando se administra con un compuesto que tiene mismo mecanismo de acción como L-838417.

Preferentemente, el segundo agente terapéutico es un agente útil en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección seleccionada del trastorno del sistema nervioso central incluyendo ansiedad y convulsiones; y el dolor neuropático, inflamatorio y asociado con migraña.

En otra realización, la invención proporciona formas de dosificación separadas de un compuesto de esta invención y uno o más de cualquiera de los segundos agentes terapéuticos antes mencionados, en donde el compuesto y el segundo agente terapéutico están asociados entre sí. El término "asociado entre sí" como se utiliza en el presente documento significa que las formas de dosificación separadas se empaacan juntas o por el contrario se unen entre sí de tal forma que es fácilmente evidente que las formas de dosificación separadas pretenden venderse y administrarse juntas (dentro de menos de 24 horas una de la otra, consecutivamente, o simultáneamente).

En las composiciones farmacéuticas de la invención, el compuesto de la presente invención está presente en una cantidad efectiva. Como se utiliza en el presente documento, el término "cantidad efectiva" se refiere a una cantidad a la cual, cuando se administra en un régimen de dosificación apropiado, es suficiente para reducir o mitigar la gravedad, duración o avance del trastorno que se está tratando, evitar el avance del trastorno que se está tratando, causar la regresión del trastorno que se está tratando, o mejorar o potenciar el efecto(s) profiláctico o terapéutico de otra terapia.

La interrelación de dosis para animales humanos (con base en miligramos por metro cuadrado de la superficie corporal) se describe en Freireich et al., (1966) Cancer Chemother. Rep 50: 219, El área de la superficie corporal puede aproximadamente determinarse de la altura y el peso del paciente. Véase, por ejemplo, Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N.Y., 1970, 537.

En una realización, una cantidad efectiva de un compuesto de esta invención puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5000 mg por tratamiento. En otras realizaciones específicas el intervalo de aproximadamente 0,1 a 2500 mg, o de 0,2 a 1000 mg, o más específicamente de aproximadamente 1 a 500 mg. El tratamiento normalmente se administra de una a tres veces diariamente.

Las dosis efectivas también variarán, como se reconoce por el experto en la materia, dependiendo de las enfermedades tratadas, la gravedad de una enfermedad, la ruta de administración, el sexo, edad y condición de salud general del paciente, el uso del excipiente, la proximidad de co-utilizar con otros tratamientos terapéuticos tales como el uso de otros agentes del juicio del médico tratante. Por ejemplo, las instrucciones para seleccionar una dosis efectiva pueden determinarse a través de la referencia a la información prescrita para L-838417,

Para composiciones farmacéuticas que comprenden un segundo agente terapéutico, una cantidad efectiva del segundo agente terapéutico está entre el 20 % y el 100 % de la dosis normalmente utilizada en un régimen de monoterapia utilizando solamente ese agente. Preferentemente, una cantidad efectiva está entre aproximadamente el 70 % y el 100 % de la dosis monoterapéutica normal. Las dosis monoterapéuticas normales de estos segundos agentes terapéuticos son bien conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, Wells et al., eds., Pharmacotherapy Handbook, 2^a Edición, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Edición Deluxe, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000).

Se espera que algunos de los segundos agentes terapéuticos referenciados anteriormente actúen sinérgicamente

con los compuestos de esta invención. Cuando esto ocurre permitirá que la dosis efectiva del segundo agente terapéutico y/o el compuesto de esta invención se reduzca de la requerida en una monoterapia. Este tiene la ventaja de minimizar los efectos secundarios tóxicos de ya sea el Segundo agente terapéutico de un compuesto de esta invención, las mejoras sinérgicas en eficacia, mejorar la facilidad de administración o utilizar y/o reducir el consumo global de la preparación del compuesto o la formulación

Métodos de Tratamiento

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para inhibir el subtipo α -1 del receptor GABA-A de una célula, que comprende poner en contacto una célula con uno o más compuestos de la Fórmula I en el presente documento. En otra realización, la invención proporciona un método para activar uno o más de los subtipos α 2, α 3 y α 5 del receptor GABA-A en una célula.

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona un método para tratar a un paciente que sufre de, o es susceptible de, una enfermedad que benéficamente se trata a través de L-838417 comprendiendo el paso de administrar al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula I o una de sus sales, o una composición de esta invención. Tales enfermedades son bien conocidas en la técnica, y se describen en, pero no se limitan a las siguientes solicitudes de patente y publicadas: WO 1998004559, WO 2000044752, WO 2006061428, Tales enfermedades incluyen, pero no se limitan a, trastornos del sistema nervioso central, incluyendo ansiedad y convulsiones; y dolor neuropático, inflamatorio y asociado con migraña.

Los métodos descritos en el presente documento también incluyen aquellos en donde el paciente se identifica como en la necesidad de un tratamiento indicado particular. La identificación de un paciente en la necesidad del tratamiento puede estar en el juicio de un paciente o un profesional para el cuidado de la salud y puede ser subjetivo (por ejemplo, opinión) u objetivo (por ejemplo, miscible a través de un ensayo o un método de diagnóstico).

En otra realización, cualquiera de los métodos de tratamiento anteriores comprende el paso adicional de co-administrar al paciente uno o más segundos agentes terapéuticos. La elección del segundo agente terapéutico puede hacerse de cualquier segundo agente terapéutico que se sabe que es útil para la co-administración con L-838417. La elección del segundo agente terapéutico también depende de la enfermedad o condición particular a ser tratada. Los ejemplos de segundos agentes terapéuticos que pueden utilizarse en los métodos de esta invención son los establecidos anteriormente para utilizarse en composiciones de combinación que comprenden un compuesto de esta invención y un segundo agente terapéutico.

El término "co-administrado" como se utiliza en el presente documento significa que el segundo agente terapéutico puede administrarse junto con un compuesto de esta invención como parte de una forma de dosificación individual (tal como una composición de esta invención que comprende un compuesto de la invención y un segundo agente terapéutico como se ha descrito anteriormente), o como formas de dosificación múltiples, separadas. Alternativamente, el agente adicional puede administrarse antes de, consecutivamente con, o después de la administración de un compuesto de esta invención. En tal tratamiento de terapia de combinación, ambos compuestos de esta invención y el segundo agente(s) terapéutico se administran a través de métodos convencionales. La administración de una composición de esta invención, que comprende tanto un compuesto de la invención como un segundo agente terapéutico, a un paciente no prohíbe la administración separada del mismo agente terapéutico, cualquier otro segundo agente terapéutico o cualquier compuesto de la invención al paciente en otro momento durante el curso de tratamiento.

Las cantidades efectivas de estos segundos agentes terapéuticos son bien conocidas por el experto en la materia, y las instrucciones para dosificarlas pueden encontrarse en patentes y solicitudes de patentes publicadas referenciadas en el presente documento, así como en Wells et al., eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2^a Edición, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); *PDR Pharmacopoeia*, *Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000*, Edición Deluxe, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000), y otros textos médicos. Sin embargo, está bien dentro del alcance del experto en la materia, determinar el intervalo de cantidad efectiva óptimo del segundo agente terapéutico.

En una realización de la invención, cuando se administra el segundo agente terapéutico a un sujeto, la cantidad efectiva del compuesto de esta invención en lo que sería su cantidad efectiva cuando el segundo agente terapéutico no se administra. En otra realización, la cantidad efectiva del segundo agente terapéutico es menor que lo que sería su cantidad efectiva cuando el compuesto de esta invención no se administra. En esta forma, los efectos secundarios indeseados asociados con alta dosis de cualquier agente pueden minimizarse. Otras ventajas potenciales (incluyendo sin limitación regímenes de dosificación mejorados y/o cuerpo del fármaco reducido) serán evidentes para el experto en la materia.

En otro aspecto más, la invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I solo o junto con uno o más de los segundos agentes terapéuticos antes descritos en la fabricación de un medicamento, ya sea como una composición individual o como formas de dosificación separadas, para el tratamiento o prevención en un paciente de una enfermedad, trastorno o síntoma establecido anteriormente. Otro aspecto de la invención es un compuesto de la

Fórmula I o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I para utilizarse en el tratamiento o prevención en un paciente de una enfermedad, trastorno o uno de sus síntomas descritos en el presente documento.

5 Kits farmacéuticos

La presente invención también proporciona kits para utilizarse en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, incluyendo ansiedad y convulsiones; y dolor neuropático, inflamatorio y asociado con migraña. Este kit comprende (a) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I o una de sus sales, en donde la composición farmacéutica está en un contenedor; y (b) instrucciones que describen un método para utilizar la composición farmacéutica para tratar trastornos del sistema nervioso central, incluyendo ansiedad y convulsiones; y dolor neuropático, inflamatorio y asociado con migraña.

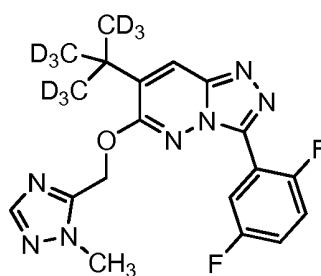
El contenedor puede ser cualquier recipiente u otro aparato sellado o sellable que pueda llevar la composición farmacéutica. Los ejemplos incluyen botellas, ampollas, botellas de soporte divididas o multicámara, en donde cada división o cámara comprende una sola dosis de la composición, un paquete de aluminio dividido en donde cada división comprende una sola dosis de la composición, o un dosificador que distribuye dosis individuales de la composición. El contenedor puede tener cualquier forma convencional o forma conocida en la técnica que se hace de un material farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una caja de papel o de cartón, una botella o jarra de vidrio o plástico, una bolsa re-sellable (por ejemplo, para controlar el "relleno" de comprimidos para la colocación en un contenedor diferente) o un paquete blíster con dosis individuales para presionarlos fuera del paquete de acuerdo con un programa terapéutico. El contenedor utilizado puede depender de la forma de dosificación exacta involucrada, por ejemplo, una caja de cartón convencional generalmente no se utilizaría para llevar una suspensión líquida. Es más factible utilizar un contenedor junto en un paquete individual para comercializar una forma de dosificación individual. Por ejemplo, los comprimidos pueden estar contenidos en una botella, que a su vez está contenida en una caja. En una realización, el contenedor es un paquete blíster.

Los kits de esta invención también pueden comprender un dispositivo para administrar o para medir una dosis unitaria de la composición farmacéutica. Tal dispositivo puede incluir un inhalador si la composición es una composición inhalable; una jeringa y una aguja si la composición es una composición inyectable; una jeringa, una cuchara, una bomba o un recipiente con o sin marcas de volumen si dicha composición es una composición líquida oral; o cualquier otro dispositivo de medición o de distribución apropiado para la formulación de la dosificación de la composición presente en el kit.

En cierta realización, los kits de esta invención pueden comprender en un recipiente separado del contenedor una composición farmacéutica que comprende un segundo agente terapéutico, tal como uno de los enumerados anteriormente para utilizarse para la co-administración con un compuesto de esta invención.

Ejemplos

Ejemplo 1. Síntesis de 7-(terc-Butil-d₉)-3-(2,5-difluorofenil)-6-((1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)metoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (Compuesto 103). El compuesto 103 se preparó a partir de intermedios apropiadamente deuterados como se describe generalmente en el Esquema de Reacción 1 anterior.



103

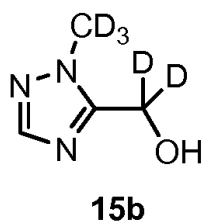
Paso 1. 4-(terc-Butil-d₉)-3,6-dicloropiridazina (12a). Se añadió ácido sulfúrico concentrado (5,7 ml, 108 mmoles) a una suspensión de 3,6-dicloro-piridazina recién preparada, **11** (5,4 g, 33,5 mmoles) en agua destilada (130 ml). La mezcla se calentó a 65 °C y se añadió ácido trimetilacético-d₉, 10a (6,0 g, 54 mmoles, Isótopos CDN, 99 % de atómico D), seguido por nitrato de plata (1,1 g, 7 mmoles). Una solución de peroxodisulfato de amonio (12,3 g, 54 mmoles) en agua destilada (35 ml) se añadió a la mezcla durante un periodo de 10-15 minutos mientras se mantuvo la temperatura de reacción a 65-75 °C. La mezcla se agitó durante 30 minutos y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en hielo (100 g) y la mezcla se ajustó a un pH = 9-10 con hidróxido de amonio concentrado. La mezcla acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml). Los extractos combinados se lavaron con 1N de hidróxido

de sodio (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo con 10 % acetato de etilo/heptanos para dar 6,1 g (80 %) de **12a** como un aceite incoloro.

5 **Paso 2.** 7-(terc-Butil-d₉)-6-cloro-3-(2,5-difluorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (**14a**). Se calentó una mezcla de **12a** (6 g, 28 mmoles), **13** (7,2 g, 42 mmoles, disponible en el mercado), y clorhidrato de trietilamina (5,8 g, 42 mmoles) en xileno (30 ml) a 150 °C con agitación durante 36 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con diclorometano (40 ml), filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 20-
10 50 % acetato de etilo/heptanos para dar 5,6 g (60 %) de **14a** como un sólido blanquecino.

Paso 3. 7-(terc-Butil-d₉)-3-(2,5-difluorofenil)-6-((1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)metoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (**Compuesto 103**). A una solución de (1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)metanol **15a** (0,45 g, 4,0 mmoles, disponible en el mercado) en DMF (20 ml) se añadió 60 % de hidruro de sodio en aceite mineral (0,17, 4,3 mmoles). La mezcla se agitó durante 15 minutos y se añadió **14a** (1,2 g, 3,6 mmoles). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, después se diluyó con agua (100 ml). El precipitado se recogió por filtración y lavó varias veces con agua. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluyendo con 5 % de metanol/diclorometano. El producto además se purificó por recristalización en acetato de etilo-heptanos (1:1) para dar 1,25 g (78 %) del **Compuesto 103** como un sólido blanco. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 3,91 (s, 3H), 5,55 (s, 2H), 7,23-7,28 (m, 2H), 7,62-7,68 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,00 (s, 1H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 34,55, 35,66, 59,37, 115,58 (dd, J₁=16,6, J₂=9,2), 117,63 (dd, J₁=25,8, J₂=6,6), 117,72 (dd, J₁=24,5, J₂=12,2), 118,72 (dd, J₁=24,0, J₂=8,5), 121,74, 137,85, 143,47, 145,00, 149,49, 151,13, 155,70 (d, J=160,9), 159,01 (d, J=155,9), 158,70, HPLC (método: Waters Atlantis T3 columna 2,1 x 50 mm 3 μm C 18-RP - método de gradiente 5-95 % ACN + 0,1 % de ácido fórmico en 14 min (1,0 ml/min) con 4 min mantenido a 95 % ACN; Longitud de onda: 254 nm): tiempo de retención: 5,41 min; 99,3 % de pureza. EM (M+H): 409,2. Análisis Elemental (C₁₉H₁₀D₉F₂N₇O): Calculado: C=55,88, H=4,69, N=24,01. Encontrado: C=55,98, H=4,53, N=23,98.

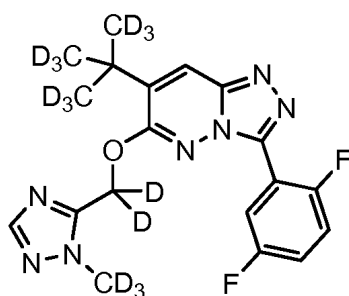
Ejemplo 2. Síntesis de (1-(Metil-d₃)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-1,1-d₂-metanol (**15b**). El intermedio **15b** se preparó a partir de intermedios apropiadamente deuterados como se describe generalmente en el Esquema de Reacción 2 anterior.



Paso 1. 1-(Metil-d₃)-1H-1,2,4-triazol (**17a**). En un matraz equipado con un agitador mecánico en una atmósfera de nitrógeno, se añadió 1,2,4-triazol **16** (6,0 g, 87 moles) a THF anhidro (60 ml) seguido por la adición de yodometano-d₃ (6,5 ml, 1,05 moles, Isótopos Cambridge, 99 % atómico D). La mezcla turbia se enfrió a 0 °C y se añadió 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno "DBU" (13,2 ml, 0,87 mol) durante 20 minutos. La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla después se filtró a través de un lecho corto de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 7,3 g (>100 %) del crudo **17a** como un aceite amarillo. GCMS muestra una pureza de 90 %. La proporción de regioisómeros fue 12:1.

Paso 2. (1-(Metil-d₃)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-1,1-d₂-metanol (**15b**). Una mezcla de **17a** (5 g, 58 mmoles) y paraformaldehído-d₂ (10 g, 333 mmoles, Isótopos Cambridge, 99 % atómico D) se calentó en un tubo sellado a 170 °C durante 5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y diluyó con diclorometano (20 ml). El sólido se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en una columna corta de gel de sílice, eluyendo con 75 % THF/heptanos para dar 4,8 g (71 %) de **15b** como un sólido blanquecino.

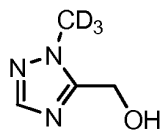
Ejemplo 3. Síntesis de 7-(terc-Butil-d₉)-3-(2,5-difluorofenil)-6-((1-(metil-d₃)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-1,1-d₂-metoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (**Compuesto 105**). El **Compuesto 105** se preparó a partir de intermedios apropiadamente deuterados como se describe generalmente en el Esquema de Reacción 1 anterior.



105

7-(terc-Butil-d₉)-3-(2,5-difluorofenil)-6-((1-(metil-d₃)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-1,1-d₂-metoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (**Compuesto 105**). A una solución de **15b** (0,24 g, 2,0 mmoles) en DMF (20 ml) se añadió 60 % hidruro de sodio en aceite mineral (0,08, 2,1 mmoles). La mezcla se agitó durante 15 minutos y se añadió 14a (0,6 g, 1,8 mmoles, véase el Ejemplo 1). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, después se diluyó con agua (100 ml). El precipitado se recogió por filtración y se lavó varias veces con agua. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluyendo con 5 % metanol/diclorometano. El producto además se purificó por recristalización en acetato de etilo/heptano (1:1) para dar 0,52 g (70 %) del Compuesto 105 como un sólido blanco. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,23-7,28 (m, 2H), 7,63-7,67 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,00 (s, 1H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): ausencia de señales a 35,66 y 59,37, HPLC (método: Waters Atlantis T3 columna 2,1 x 50 mm 3 μm C18-RP - método de gradiente 5-95 % ACN + 0,1 % de ácido fórmico en 14 min (1,0 ml/min) con mantenimiento de 4 min a 95 % ACN; Longitud de onda: 254 nm): tiempo de retención: 5,40 min; 99,0 % pureza. EM (M+H): 414,3. Análisis Elemental (C₁₉H₅D₁₄F₂N₇O): Calculado: C=55,20, H=4,63, N=23,72, F=9,19. Encontrado: C=54,88, H=4,45, N=23,46, F=9,59.

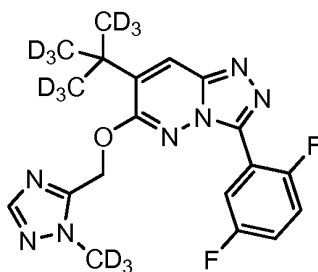
Ejemplo 4. Síntesis de (1-(Metil-d₃)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-metanol (**15c**). El intermedio **15c** se preparó a partir de intermedios apropiadamente deuterados como se describe generalmente en el Esquema de Reacción 2 anterior.



15c

(1-(Metil-d₃)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-metanol (**15c**). Una mezcla de **17a** (5 g, 58 mmoles, véase el Ejemplo 2) y paraformaldehído (10 g, 333 mmoles) se calentó en un tubo sellado a 170 °C durante 5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y diluyó con diclorometano (20 ml). El sólido se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en una columna corta de gel de sílice, eluyendo con 5 % metanol/diclorometano para dar 5,0 g (75 %) de 15c como un sólido blanquecino.

Ejemplo 5. Síntesis de 7-(terc-Butil-d₉)-3-(2,5-difluorofenil)-6-((1-(metil-d₃)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-metoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (**Compuesto 104**). El **Compuesto 104** se preparó a partir de intermedios apropiadamente deuterados como se describe generalmente en el Esquema de Reacción 1 anterior.



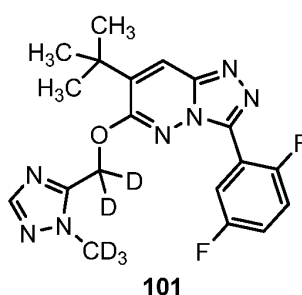
104

7-(terc-Butil-d₉)-3-(2,5-difluorofenil)-6-((1-(metil-d₃)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-metoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (**Compuesto 104**). A una solución de **15c** (0,46 g, 4,0 mmoles) en DMF (20 ml) se añadió 60 % de hidruro de sodio en aceite mineral (0,17, 4,3 mmoles). La mezcla se agitó durante 15 minutos y se añadió **14a** (1,2 g, 3,6 mmoles, véase el Ejemplo 1). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, después se diluyó con agua (100 ml). El precipitado se recogió por filtración y se lavó varias veces con agua. El producto crudo se purificó por

cromatografía de columna sobre gel de sílice eluyendo con 5 % metanol/diclorometano. El producto además se purificó por recristalización en acetato de etilo/heptano (1:1) para dar 1,31 g (88 %) del **Compuesto 104** como un sólido blanco.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 5,55 (s, 2H), 7,23-7,28 (m, 2H), 7,62-7,67 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,00 (s, 1H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 34,55, 59,36, 115,53 (dd, $J_1=16,6$, $J_2=8,8$), 117,63 (dd, $J_1=24,4$, $J_2=12,8$), 117,71 (dd, $J_1=24,1$, $J_2=8,0$), 118,77 (dd, $J_1=23,9$, $J_2=8,5$), 121,75, 137,85, 143,48, 145,00, 149,50, 151,15, 155,76 (d, $J=163,5$), 159,08 (d, $J=156,9$), 158,71, HPLC (método: Waters Atlantis T3 columna 2,1 x 50 mm 3 μm C18-RP - método de gradiente 5-95 % ACN + 0,1 % de ácido fórmico en 14 min (1,0 ml/min) con mantenimiento durante 4 minutos a 95 % ACN; Longitud de onda: 254 nm): tiempo de retención: 5,40 min; 99,6 % pureza. EM (M+H): 412,2. Análisis Elemental ($\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}$): Calculado: C=55,47, H=4,67, N=23,83. Encontrado: C=55,49, H=4,76, N=23,87.

- 15 **Ejemplo 6. Síntesis de 7-terc-Butil-3-(2,5-difluorofenil)-6-((1-(metil- d_3)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-1,1- d_2 -metoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (Compuesto 101).** El **Compuesto 101** se preparó a partir de intermedios apropiadamente deuterados como se describe generalmente en el Esquema de Reacción 1 anterior.



- 20 **7-terc-Butil-3-(2,5-difluorofenil)-6-((1-(metil- d_3)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-1,1- d_2 -metoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (Compuesto 101).** A una solución de **15b** (0,24 g, 4,0 mmoles, véase el Ejemplo 2) en DMF (10 ml) se añadió 60 % de hidruro de sodio en aceite mineral (0,08, 2,1 mmoles). La mezcla se agitó durante 15 minutos y se añadió un compuesto conocido 7-terc-butil-6-cloro-3-(2,5-difluorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, **14b** (0,58 g, 1,8 mmoles, preparado como se describe en la solicitud de patente WO 1998004559). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, después se diluyó con agua (100 ml). El precipitado se recogió por filtración y lavó varias veces con agua. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluyendo con 75 % THF/heptanos. El producto además se purificó por recristalización en acetato de etilo/heptano (1:1) para dar 0,53 g (72 %) del **Compuesto 101** como un sólido blanco. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,41 (s, 9H), 7,23-7,28 (m, 2H), 7,62-7,68 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,00 (s, 1H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): aparición de señal a 28,96, ausencia de señal a 35,66 y 59,36, HPLC (método: Waters Atlantis T3 columna 2,1 x 50 mm 3 μm C18-RP - método de gradiente 5-95 % ACN + 0,1 % ácido fórmico en 14 min (1,0 ml/min) con mantenimiento durante 4 minutos a 95 % ACN; Longitud de onda: 254 nm): tiempo de retención: 5,42 min; 99,7 % pureza. EM (M+H): 405,3. Análisis Elemental ($\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{D}_5\text{F}_2\text{N}_7\text{O}$): Calculado: C=56,43, H=4,74, N=24,25, F=9,40. Encontrado: C=56,22, H=4,73, N=23,87, F=9,35.

- 35 **Ejemplo 7. Evaluación de Estabilidad Metabólica.** Los microsomas de hígado humano (20 mg/ml) y microsomas de hígado de rata (20 mg/ml) se obtuvieron de Xenotech, LLC (Lenexa, KS). El β -nicotinamida adenina dinucleótido fosfato, reducido de (NADPH), cloruro de magnesio (MgCl_2), y sulfóxido de dimetilo (DMSO) se compraron de Sigma-Aldrich.

- 40 **Determinación de la Estabilidad Metabólica:** se prepararon soluciones madre 7,5 mM de de los compuestos de ensayo (L-838417, Compuesto 101, Compuesto 103, Compuesto 104 y Compuesto 105) en DMSO. Las soluciones madre 7,5 nM se diluyeron a 12,5 μM en acetonitrilo (ACN). Los microsomas de hígado de 20 mg/ml (ya sea de humano o hígado) se diluyeron a 2,5 mg/ml en tampón de fosfato de potasio 0,1 M, pH 7,4, que contenía MgCl_2 3 mM. Los microsomas diluidos (375 μl) se añadieron a los pocillos de una placa de polipropileno de 96 pocillos profundos por triplicado. Se añadieron 10 μl del compuesto de ensayo 12,5 μM a los microsomas y la mezcla se precalentó durante 10 minutos. Las reacciones se iniciaron por adición de 125 μl de solución de NADPH precalentada. El volumen de la reacción final es de 0,5 ml y contenía 0,5 mg/ml de microsomas de hígado humano, compuesto de ensayo 0,25 μM , y NADPH 2 mM en tampón de fosfato de potasio 0,1 M, pH 7,4, y MgCl_2 3 mM. Las mezclas de reacción se incubaron a 37 $^\circ\text{C}$, y se retiraron alícuotas de 50 μl a 0, 5, 10, 20, y 30 minutos y se añadieron a las placas de 96 pocillos huecas que contenían 50 μl de ACN enfriado con hielo con un patrón interno para detener las reacciones. Las placas se almacenaron a 4 $^\circ\text{C}$ durante 20 minutos, después de los cual se añadieron 100 μl de agua a los pocillos de la placa antes de la centrifugación para granular las proteínas precipitadas. Los sobrenadantes se transfirieron a otra placa de 96 pocillos, y se analizaron para cantidades restantes de precursor mediante CL-EM/EM utilizando un espectrómetro de masas Applied Bio-systems API 4000, usándose 7-etoxicumarina (1 μM) como un control positivo.

Análisis de los datos: Los $t_{1/2}$ *in vitro* de los compuestos de ensayo se calcularon a partir de las pendientes de la regresión lineal del porcentaje restante del precursor (ln) frente a la relación del tiempo en incubación, utilizando la fórmula:

$$t_{1/2} \text{ in vitro} = 0,693/k, \text{ donde } k = -[\text{pendiente de la regresión lineal del porcentaje restante del precursor (ln) frente al tiempo de incubación}]$$

El análisis de los datos se llevó a cabo utilizando el programa Microsoft Excel Software.

Los resultados de estos experimentos se muestran en las Figuras 1 (microsomos de hígado humano) y 2 (microsomos de hígado de rata). Como se muestra en la Figura 1, aproximadamente el 70 % de L-838417 permaneció intacto después de 30 minutos de incubación con microsomos de hígado humano. La semi-vida de L-838417 se calculó que era de 54,4 minutos. En contraste, cada uno de los Compuestos 101, 103, 104 y 105 fueron estables en microsomos de hígado humano (más del 80 % del compuesto precursor permaneció intacto después de 30 minutos de incubación).

En microsomos de hígado de rata, aproximadamente el 70 % de ambos, L-838417 y el Compuesto 101 permaneció intacto después de 30 minutos de incubación (Fig. 2). Las semi-vidas calculadas fueron de 50,5 minutos para L-838417 y 52,7 minutos para el Compuesto 101. Más del 80 % de cada uno de los Compuestos 103, 104 y 105 permaneció intacto después de 30 minutos de incubación, y cada uno se consideró estable en microsomos de rata.

Ejemplo 8. Análisis Farmacocinético y de Biodisponibilidad de los Compuestos 103 y 105 Después de la Administración Oral e Intravenosa a Ratas. Se canularon tres ratas Sprague-Dawley macho (200-250 g cada una) en la vena yugular y se les administró una sola dosis que contenía 2 mg/kg de cada uno de L-838417, Compuesto 103 y Compuesto 105 (como una mezcla 1:1:1 que contenía 2 mg/ml de cada uno de los tres compuestos en 10 % de sulfóxido de dimetilo (DMSO), 10 % de N,N-dimetilacetamida (DMA), y 60 % de polietilenglicol (PG) a través de la cánula yugular. A tres ratas Sprague-Dawley macho adicionales (200-250 g cada una) se les administró una sola dosis que contenía 2 mg/kg de cada uno de L-838417, Compuesto 103 y Compuesto 105 (como una mezcla 1:1:1 que contenía 1 mg/ml de cada uno de los tres compuestos en 10 % de sulfóxido de dimetilo (DMSO), 10 % de N,N-dimetilacetamida (DMA), y 60 % de polietilenglicol (PG) mediante sonda oral.

La sangre (0,25 ml) de las ratas tratadas por vía intravenosa se recogió retro-orbitalmente a 2, 5, 15, y 30 minutos, y 1, 2, 4, y 6 horas después de la dosificación. La sangre (0,25 ml) de las ratas oralmente tratadas se recogió retro-orbitalmente a 5, 15, 30, y 45 minutos, y 1, 2, 4, y 6 horas después de la dosificación. La sangre se recogió en tubos que contenían K₂EDTA como anticoagulante en los puntos en el tiempo antes mencionados. Las muestras de sangre se almacenaron sobre hielo y después se centrifugaron para obtener el plasma. El plasma (~ 0,125 µl) se dividió en alícuotas en placas de 96 pocillos profundas y se almacenó a -80 °C hasta el análisis CL-EM/EM utilizando un espectrómetro de masas Applied Bio-systems API 4000.

Los resultados de la parte intravenosa de este estudio se muestran en la Figura 3 y en la Tabla 2, a continuación.

Tabla 2. Farmacocinética de L-838437, Compuesto 103 y Compuesto 105 después de la Administración Intravenosa a Ratas Sprague-Dawley.

| | L-838417 | Compuesto 103 | % de cambio sobre L-838417 | Compuesto 105 | % de cambio sobre L-838417 |
|-----------------------------|------------|---------------|----------------------------|---------------|----------------------------|
| $t_{1/2}$ (h) | 0,7 ± 0,04 | 1,25 ± 0,14 | +79 | 1,27 ± 0,14 | +81 |
| CL (L/h/kg) | 1,1 ± 0,11 | 0,48 ± 0,05 | -62 | 0,46 ± 0,05 | -60 |
| AU ₀₋₆ (h*ng/ml) | 831 ± 86 | 1920 ± 200 | +131 | 1957 ± 190 | +136 |

Estos resultados demuestran que los Compuestos 103 y 105 cada uno tiene una semi-vida más larga de aproximadamente 80 % y producen más de dos veces más AUC₀₋₆ que L-838417 sin deuterar después de la administración intravenosa a ratas. Además, ambos Compuestos 103 y 105 cada uno se aclara aproximadamente un 60 % más lento que L-838417.

Los resultados de la parte de administración oral de este estudio se muestran en la Figura 4 y en Tabla 3, a continuación.

Tabla 3. Farmacocinética de L-838417, Compuesto 103 y Compuesto 105 después de la Administración Oral a ratas Sprague-Dawley.

| | L-838417 | Compuesto 103 | % de cambio sobre L-838417 | Compuesto 105 | % de cambio sobre L-838417 |
|---------------------------|----------|---------------|----------------------------|---------------|----------------------------|
| $C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml) | 128 ± 40 | 277 ± 76 | +116 | 280 ± 80 | +119 |
| AU_{0-6} (h*ng/ml) | 491 ± 95 | 1258 ± 289 | +156 | 1248 ± 272 | +154 |

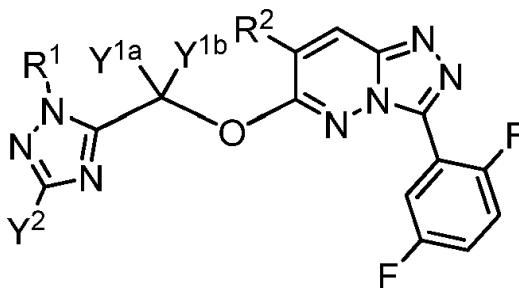
5 Estos resultados muestran que los Compuestos 103 y 105 demuestran una $C_{m\acute{a}x}$ dos veces más alta después de la administración oral en ratas en lugar de L-838417. Además, los resultados muestran que los Compuestos 103 y 105 producen AUC_{0-6} dos veces y medio más altas que L-838417 sin deuterar después de la administración oral.

10 Sin descripción adicional, se cree que un experto en la materia puede, utilizando la descripción del procedimiento y los ejemplos ilustrativos, hacer y utilizar los compuestos de la presente invención y practicar los métodos reivindicados. Se debe entender que la explicación anterior y los ejemplos meramente presentan una descripción detallada de ciertas realizaciones preferidas.

15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en el que:

R¹ es CH₃, CDH₂, CD₂H, o CD₃;

R² es un grupo t-butilo que tiene 0-9 átomos de deuterio;

cada Y es independientemente hidrógeno o deuterio; y
cuando R¹ es CH₃ y cada Y es hidrógeno, entonces R² tiene 1-9 deuterios.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ es CH₃ o CD₃.

3. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que Y^{1a} e Y^{1b} son iguales.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R² es -C(CD₃)₃.

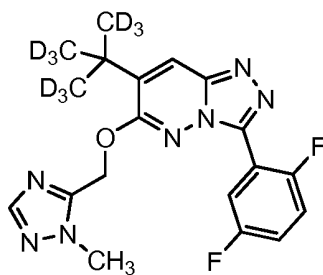
5. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de uno cualquiera de los compuestos establecidos en la tabla siguiente:

| Compuesto | R ¹ | R ² | Y ^{1a} | Y ^{1b} | Y ² |
|-----------|-----------------|-----------------------------------|-----------------|-----------------|----------------|
| 101 | CD ₃ | -C(CH ₃) ₃ | D | D | H |
| 102 | CH ₃ | -C(CD ₃) ₃ | D | D | H |
| 103 | CH ₃ | -C(CD ₃) ₃ | H | H | H |
| 104 | CD ₃ | -C(CD ₃) ₃ | H | H | H |
| 105 | CD ₃ | -C(CD ₃) ₃ | D | D | H |
| 106 | CD ₃ | -C(CH ₃) ₃ | H | H | H |
| 107 | CH ₃ | -C(CH ₃) ₃ | D | D | H |
| 108 | CD ₃ | -C(CH ₃) ₃ | D | D | D |
| 109 | CH ₃ | -C(CD ₃) ₃ | D | D | D |
| 110 | CH ₃ | -C(CD ₃) ₃ | H | H | D |
| 111 | CD ₃ | -C(CD ₃) ₃ | H | H | D |
| 112 | CD ₃ | -C(CD ₃) ₃ | D | D | D |
| 113 | CD ₃ | -C(CH ₃) ₃ | H | H | D |
| 114 | CH ₃ | -C(CH ₃) ₃ | D | D | D |

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque cualquier átomo no designado como deuterio en cualquiera de las realizaciones establecidas anteriormente está presente en su abundancia isotópica natural.

7. El compuesto de la reivindicación 5 que tiene la fórmula

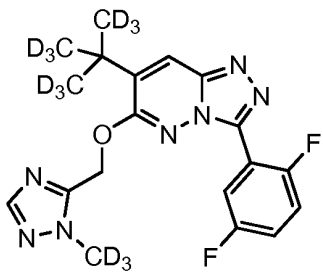


103

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que cualquier átomo no designado como deuterio en dicho compuesto está presente en su abundancia isotópica natural.

5

8. El compuesto de la reivindicación 5 que tiene la fórmula

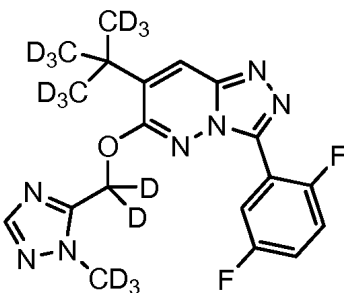


104

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que cualquier átomo no designado como deuterio en dicho compuesto está presente en su abundancia isotópica natural.

10

9. El compuesto de la reivindicación 5 que tiene la fórmula



105

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que cualquier átomo no designado como deuterio en dicho compuesto está presente en su abundancia isotópica natural.

15

10. Una composición libre de pirógeno que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9; y un vehículo aceptable, en donde la composición se formula para la administración farmacéutica, en donde el vehículo es un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20

11. La composición de la reivindicación 10 que comprende adicionalmente un segundo agente terapéutico útil en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o una afección seleccionadas de trastornos del sistema nervioso central, dolor neuropático, dolor inflamatorio y dolor asociado con migraña.

25

12. Una composición de las reivindicaciones 10 u 11 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o una afección seleccionadas de trastornos del sistema nervioso central, dolor neuropático, dolor inflamatorio y dolor asociado con migraña.

30

13. Una composición de las reivindicaciones 10 u 11 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o una afección seleccionadas de ansiedad o convulsiones.
- 5 14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o una afección seleccionadas de trastornos del sistema nervioso central, dolor neuropático, dolor inflamatorio y dolor asociado con migraña.
- 10 15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o una afección seleccionadas de ansiedad o convulsiones.

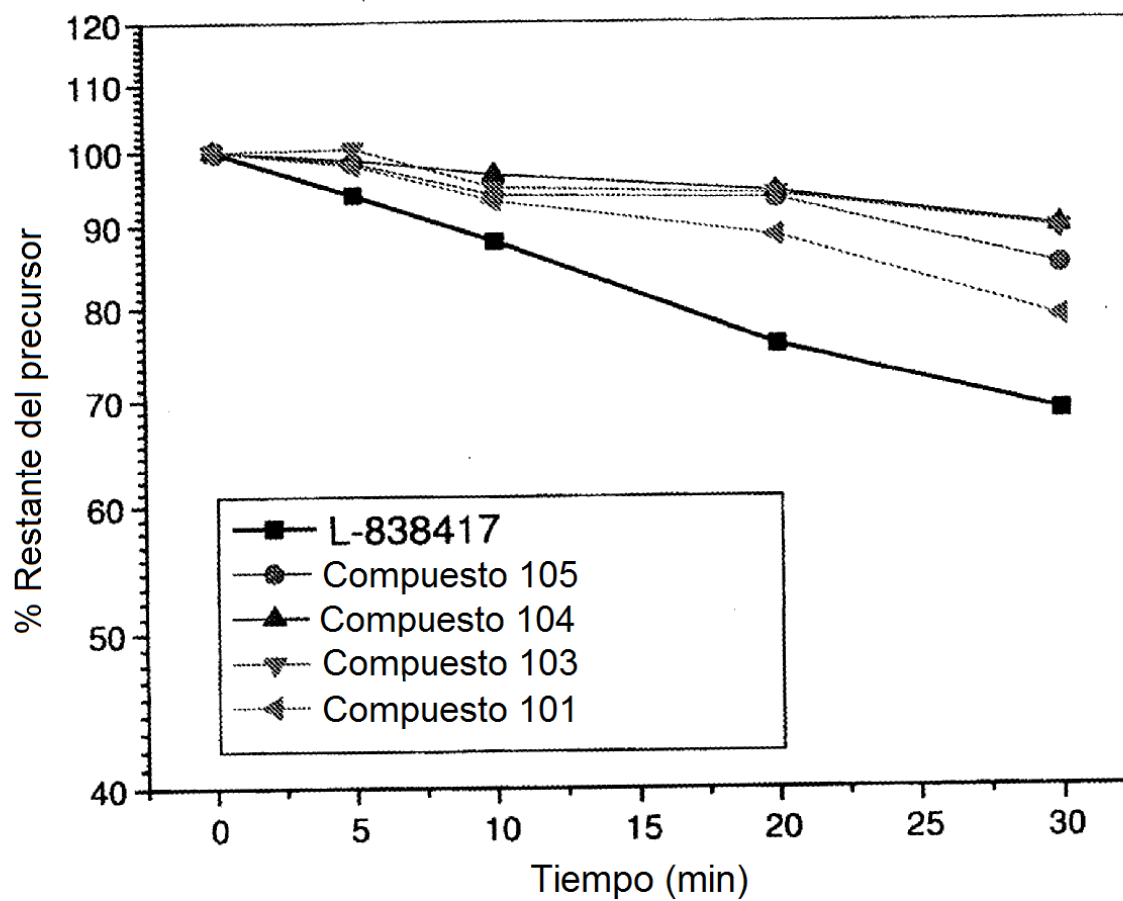
Fig. 1

Fig. 2

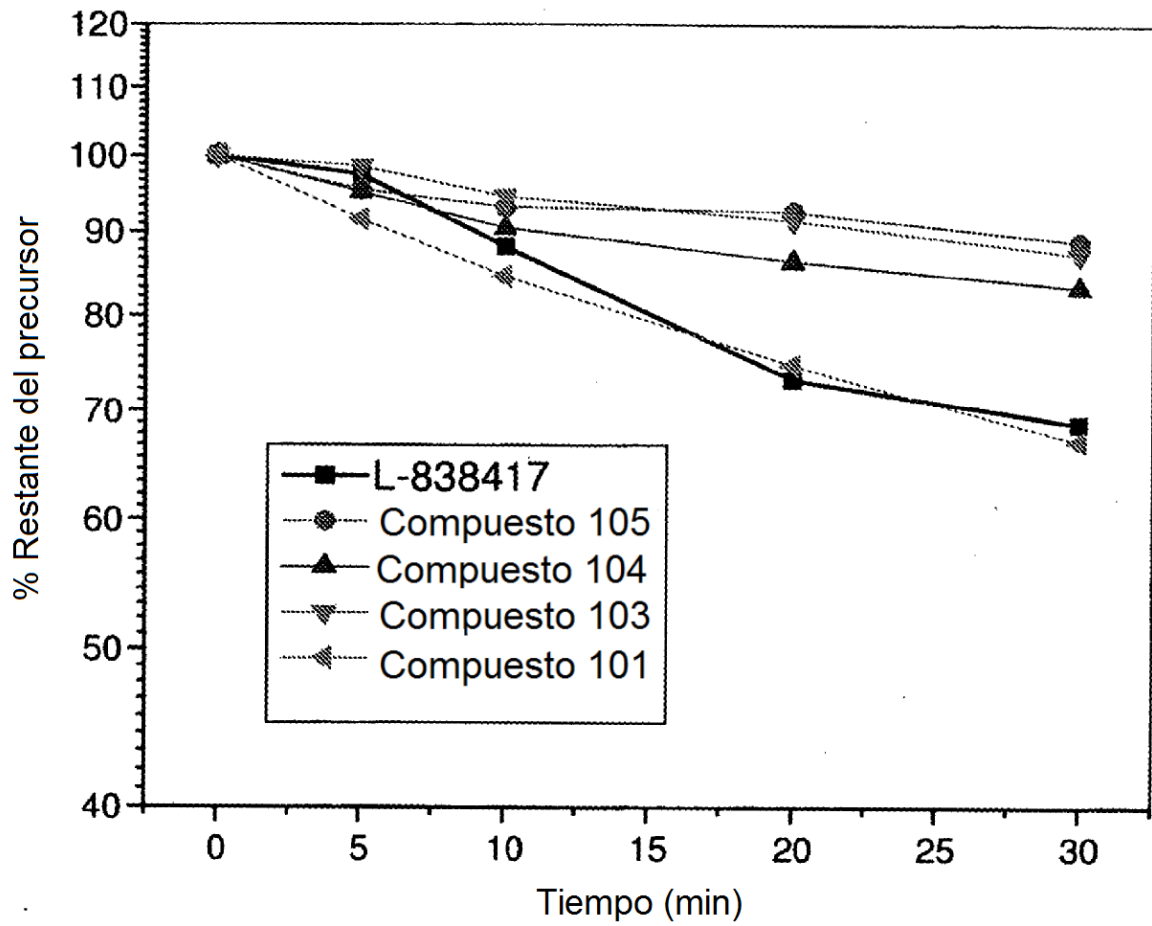


Fig. 3

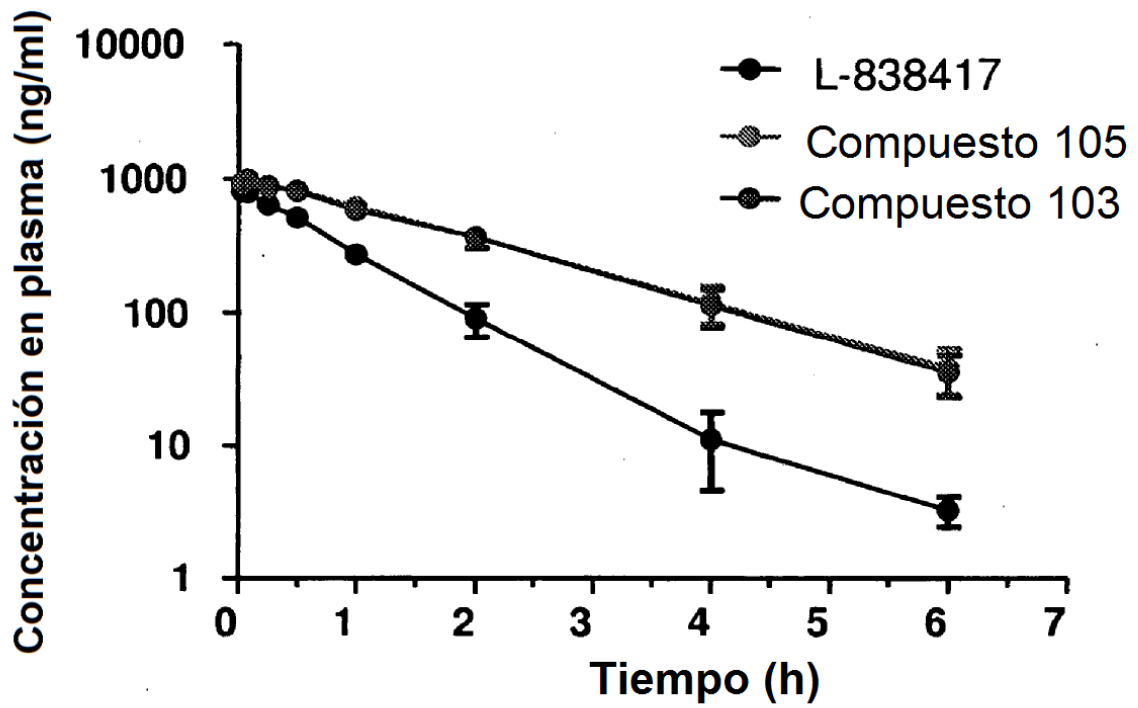


Fig. 4

