

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 467 701**

51 Int. Cl.:

C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/501 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 25/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2010 E 10719306 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.05.2014 EP 2427458**

54 Título: **Derivados de isoxazol-piridazina**

30 Prioridad:

05.05.2009 EP 09159412

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

12.06.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

LUCAS, MATTHEW C. y
THOMAS, ANDREW

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 467 701 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

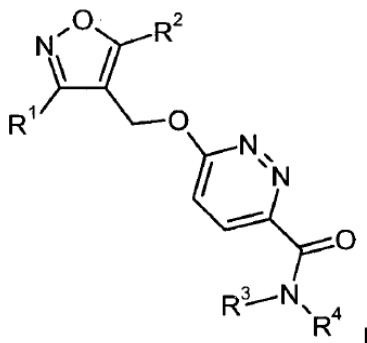
Derivados de isoxazol-piridazina

5 La presente invención se refiere a derivados de isoxazol-piridazina que tienen afinidad y selectividad para los receptores de A5 de GABA A, su fabricación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso como sustancias terapéuticamente activas.

Campo técnico

10

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



15 en los que los sustituyentes son como se describe a continuación y en las reivindicaciones.

Los receptores para el principal neurotransmisor inhibitor, el ácido gamma-aminobutírico (GABA), se dividen en dos clases principales: (1) los receptores GABA A, que son miembros de la superfamilia de los canales iónicos activados por ligando y (2) los receptores GABA B, que son miembros de la familia de receptores ligados a la proteína G. El complejo receptor de GABA A que es un polímero de proteína heteropentamérico unido a membrana está compuesto principalmente de subunidades α , β y γ .

20

Antecedentes de la técnica

25 Actualmente un número total de 21 subunidades del receptor GABA A han sido clonados y secuenciados. Se requieren tres tipos de subunidades (α , β y γ) para la construcción de receptores GABA A recombinantes que imitan más cercanamente las funciones bioquímicas, electrofisiológicas y farmacológicas de los receptores GABA A nativos obtenidos de células cerebrales de mamíferos. Existe una fuerte evidencia de que el sitio de unión de las benzodiazepinas se encuentra entre las subunidades α y γ . Entre los receptores GABA A recombinantes, $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ imita muchos efectos de los subtipos BzR de tipo I clásicos, mientras que los canales de iones $\alpha 2\beta 2\gamma 2$, $\alpha 3\beta 2\gamma 2$ $\alpha 5\beta 2\gamma 2$ se denominan BzR de tipo II.

30

Se ha demostrado por McNamara y Skelton en Psychobiology, 1993, 21:101-108 que el agonista inverso del receptor de benzodiazepina β -CCM mejora el aprendizaje espacial en el laberinto acuático de Morris. Sin embargo, β -CCM y otros agonistas inversos del receptor de benzodiazepina convencionales son proconvulsivos o convulsivos lo que evita su uso como agentes de mejora cognitiva en seres humanos. Además, estos compuestos no son selectivos dentro de las subunidades del receptor GABA A, mientras que un receptor parcial GABA A $\alpha 5$ o agonista inverso total que está relativamente libre de actividad en el receptor GABA A $\alpha 1$ y / o $\alpha 2$ y / o $\alpha 3$ se pueden utilizar para proporcionar una sustancia terapéuticamente activa que es útil para potenciar la cognición con una actividad proconvulsiva reducida o nula. También es posible utilizar agonistas inversos de GABA A $\alpha 5$ que no están libres de actividad en el receptor GABA A $\alpha 1$ y / o $\alpha 2$ y / o $\alpha 3$ pero que son funcionalmente selectivos para las subunidades que contienen $\alpha 5$. Sin embargo, son preferibles los agonistas inversos que son selectivos para las subunidades GABA A $\alpha 5$ y que están relativamente libres de actividad en el receptor de GABA A $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$.

35

40

45 En la literatura se ha publicado la relación entre las subunidades $\alpha 5$ de GABA A y el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de diversas enfermedades del sistema nervioso central, como en Neuroscience Letts., 2005, 381, 108-13, Neuropsychobiology, 2001, 43 (3), 141-44, Amer. J. Med. Genetics, 2004, 131B, 51-9, Autism 2007, 11 (2) :. 135-47, Investigacion Clinica, 2007, 48, 529-41, Nature Neuroscience, 2007, 10, 411-13, Neuroscience Letts, 2008, 433, 22-7 y Cell 2008, 135, 549-60.

50

El documento WO 2006 / 018260 A1 describe derivados de benzazepina como antagonistas de los receptores H3. Bromidge S.M. et al (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, (2000) 10 (16):1867) da a conocer compuestos que comprenden una porción indol. PE 1894928 A1 describe compuestos de unión a FXR heterocíclicos. El documento

WO 2009 / 071477 A1 se refiere a derivados de isoxazol-piridazina que tienen afinidad y selectividad para el sitio de unión del receptor $\alpha 5$ de GABA A.

Descripción detallada de la invención

Los objetos de la presente invención son compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, la preparación de los compuestos mencionados anteriormente, medicamentos que los contienen y su fabricación así como el uso de los compuestos mencionados anteriormente en el tratamiento o la prevención de enfermedades relacionadas con el receptor $\alpha 5$ de GABA A. Los compuestos de la presente invención son preferiblemente agonistas inversos de $\alpha 5$ de GABA A.

Los compuestos de la presente invención y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar, solos o en combinación con otros fármacos, como potenciadores cognitivos o para el tratamiento o prevención de trastornos neurológicos agudos, trastornos neurológicos crónicos, trastornos cognitivos, la enfermedad de Alzheimer, déficits de memoria, la esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y / o cognitivos asociados con la esquizofrenia, trastornos bipolares, el autismo, síndrome de Down, neurofibromatosis de tipo I, trastornos del sueño, trastornos de los ritmos circadianos, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), demencia causada por el SIDA, trastornos psicóticos, trastorno inducido por sustancias psicóticas, trastornos de ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno delirante, trastornos obsesivos / compulsivos, trastorno de estrés agudo, drogodependencias, trastornos del movimiento, enfermedad de Parkinson, el síndrome de piernas inquietas, trastornos de deficiencia cognitiva, demencia por infartos múltiples, trastornos del estado de ánimo, depresión, trastornos neuropsiquiátricos, psicosis, trastorno de déficit de atención, dolor neuropático, accidentes cerebrovasculares y trastornos de atención.

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

El término "alquilo inferior", solo o en combinación con otros grupos, significa un radical de hidrocarburo que puede ser lineal o ramificado, con ramificación simple o múltiple, mediante el cual el grupo alquilo comprende en general 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo (Me), etilo (Et), propilo, isopropilo (i-propilo), n-butilo, i-butilo (iso-butilo), 2-butilo (sec-butilo), t-butilo (terc-butilo). Los grupos alquilo preferidos son grupos con 1 a 4 átomos de carbono. Los más preferidos son metilo, etilo, isopropilo, propilo y n-butilo.

La frase "alquilo inferior sustituido por", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a alquilo inferior, que está sustituido por uno o varios sustituyentes, preferiblemente 1-5 sustituyentes, seleccionados individualmente del grupo como se especifica por "alquilo inferior sustituido por", es decir, por ejemplo acetamidilo, acetilo, acetilamino, amido, amino, carboxi, ciano, cicloalquilo, halógeno, halógeno alcoxi-inferior, halógeno-alquilo inferior, heterociclilo, hidroxilo, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior, alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, (alquilo inferior, alquilo inferior)-N, (alquilo inferior, H)N-, nitro o alquilo inferior-S(O)₂-. El sustituyente preferido es hidroxilo. Los alquilo inferior sustituido preferidos son hidroxilo-alquilo inferior. Los más preferidos son 2-hidroxilo-1-metiletilo, 2-hidroxilo-2-metilpropilo.

El término "halógeno", solo o en combinación con otros grupos, indica cloro (Cl), yodo (I), flúor (F) y bromo (Br).

El término "heterociclilo", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un anillo de 4 a 8 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo seleccionados individualmente a partir de N, O o S. Se prefieren 1 o 2 heteroátomos en el anillo. El heterociclilo puede ser parte de un anillo espiro bicíclico. Son preferidos los heterociclilos de 4 a 6 miembros, más preferidos los heterociclilos de 5 a 6 miembros, cada uno que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O o S. Ejemplos de tales grupos heterociclilo incluyen pirrolidinilo (pirrolidinilo), tetrahidrofuranilo (tetrahidrofurilo), tetrahidrotienilo, tetrahidropiridilo (tetrahidropiridinilo), tetrahidropiranilo (tetrahidropirilo), azetidilo (azetidínilo), tiazolidilo (tiazolidínilo), oxazolidilo (oxazolidínilo), piperidilo (piperidinilo), morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, azepanilo, diazepanilo o oxazepanilo. Los grupos heterociclilo preferidos son tetrahidrofurilo y tetrahidropirilo.

La frase "heterociclilo sustituido por", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un heterociclilo, que está sustituido por uno o varios sustituyentes, preferiblemente 1-4 sustituyentes, por el que la sustitución en cada átomo individual del anillo es posible, con un sustituyente seleccionado individualmente de entre el grupo tal como se especifica para el "heterociclilo sustituido por", es decir, por ejemplo entre amino, amino-alquilo inferior, ciano, ciano-alquilo inferior, halógeno, halógeno-alquilo inferior, alquilo hidroxilo, hidroxialquilo inferior, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi halógeno inferior, (alquilo inferior, alquilo inferior)-N (alquilo inferior, H) N-, N(alquilo inferior, alquilo inferior)-alquilo inferior, N(alquilo inferior, H) alquilo inferior, nitro, alquilo inferior-S (O)₂-, carboxi, carboxi- alquilo inferior, alquilo inferior-COO-alquilo inferior, alquilo inferior -COO-, CO-N (alquilo inferior, H)-alquilo inferior, CO-N (alquilo inferior, alquilo inferior)-alquilo inferior, CO-NH₂- alquilo inferior o alquilo inferior-CO-.

El término "alcoxi inferior", solo o en combinación con otros grupos, significa "-O-alquilo" un radical que puede ser lineal o ramificado, con ramificación simple o múltiple, mediante el cual el grupo alquilo comprende en general 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metoxi (OMe, MeO), etoxi (OEt), propoxi, isopropoxi (i-propoxi), n-butoxi, i-butoxi

(iso-butoxi), 2-butoxi (sec-butoxi), t-butoxi (terc-butoxi), isopentiloxi (i-pentiloxi). Los grupos alcoxi preferidos son grupos con 1 a 4 átomos de carbono.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que son adecuadas para uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similares, y son acordes con una relación beneficio-riesgo razonable. Ejemplos de sales adecuadas con ácidos inorgánicos y orgánicos son, ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metano-sulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético.

El término "ésteres farmacéuticamente aceptables" se refiere a un compuesto convencionalmente esterificado que tienen un grupo carboxilo. Ejemplos de grupos éster que se escinden (en este caso hidrolizan) in vivo en los correspondientes ácidos carboxílicos son aquellos en los que el hidrógeno escindido se sustituye con-alquilo inferior que está opcionalmente sustituido con heterociclilo, cicloalquilo, etc. Ejemplos de ésteres de alquilo inferior sustituido son aquellos en los que-alquilo inferior está sustituido con pirrolidina, piperidina, morfolina, N-metilpiperazina, etc. Además, el término "ésteres farmacéuticamente aceptables" se refiere a un compuesto convencionalmente esterificado que tienen un grupo hidroxilo. Los compuestos hidroxilo se pueden convertir en los correspondientes ésteres con ácidos inorgánicos u orgánicos tales como, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, p-ácido toluenosulfónico, ácidos que no son tóxicos para los organismos vivos.

Los términos "vehículo farmacéuticamente aceptable" y "sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable" se refieren a los vehículos y sustancias auxiliares, tales como diluyentes o excipientes que son compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de los mismos.

Los compuestos de fórmula I pueden contener uno o más centros asimétricos y por lo tanto pueden aparecer como racematos, mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. Centros asimétricos adicionales pueden estar presentes dependiendo de la naturaleza de los diversos sustituyentes en la molécula. Cada uno de tales centros asimétricos producirá independientemente dos isómeros ópticos y se pretende incluir dentro de esta invención todos los posibles isómeros ópticos y diastereómeros en las mezclas y como compuestos puros o parcialmente purificados. La presente invención pretende abarcar todas estas formas isoméricas de estos compuestos. Las síntesis independientes de estos diastereómeros o sus separaciones cromatográficas se pueden lograr como se conoce en la técnica mediante la modificación apropiada de la metodología descrita en este documento. Su estereoquímica completa puede determinarse mediante cristalografía de rayos X de productos cristalinos o intermediarios cristalinos que se derivan, si es necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida. Si se desea, se pueden separar las mezclas racémicas de los compuestos de forma que se aíslan los enantiómeros individuales. La separación puede llevarse a cabo por métodos bien conocidos en la técnica, tales como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos a un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereomérica, seguido por la separación de los diastereómeros individuales mediante procedimientos estándar, tales como cristalización fraccionada o cromatografía.

Los sustituyentes en un doble enlace o un anillo pueden estar presentes en forma cis (= Z-) o trans (= E-), a menos que la estereoquímica se represente explícitamente en el correspondiente compuesto de fórmula I.

El término "composición farmacéutica" abarca un producto que comprende los ingredientes especificados en cantidades o proporciones predeterminadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Preferiblemente abarca un producto que comprende uno o más ingredientes activos, y un vehículo opcional que comprende ingredientes inertes, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, formación de complejos o agregación de cualesquiera dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes.

En la siguiente tabla se muestran las abreviaturas utilizadas en el presente documento.

Tabla 1: Abreviaturas

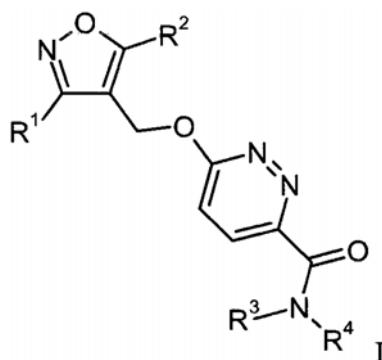
CDI	1,1'-carbonyldiimidazol
DCM	diclorometano
DIPEA	N, N-diisopropiletilamina (base de Hünig)
DMAP	N, N-dimetilamino-4-piridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DPPF	1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno
EDAC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida
h	hora (s)

	HOBt	N-1-hidroxibenzotriazol
	LiOH, NaOH	hidróxido de litio, hidróxido de sodio
	Me ₃ Al	trimetilaluminio
	MeOH, EtOH	metanol, etanol
5	EM	espectro de masas
	Na ₂ CO ₃	carbonato de sodio
	NADP	dinucleótido fosfato de nicotinamida adenina
	NaH	hidruro de sodio
	ON	durante la noche
10	Pd (OAc) ₂	acetato de paladio
	TA	temperatura ambiente
	sal de Seignette	tartrato de sodio y potasio
	TBD	1,5,7-triazabicyclo [4.4.0] dec-5-eno
	TBDMS	terc-butildimetilsililo
15	TBTU	tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	THF	tetrahidrofurano

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas, métodos de uso y métodos de preparación de los compuestos mencionados anteriormente.

La invención por lo tanto también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto como se ha definido aquí y un vehículo y / o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

Una realización de la invención son compuestos de fórmula I,



en los que

R¹ es alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionados individualmente entre amino, halógeno, (alquilo inferior, alquilo inferior)N- y (alquilo inferior, H)N-;

R² es H, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionados individualmente entre amino, halógeno, halógeno alcoxi inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, (alquilo inferior, alquilo inferior)N-, (alquilo inferior, H)N-, nitro y alquilo inferior -S (O)₂-;

R³ es H, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionados individualmente entre amino, halógeno, halógeno alcoxi inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, (alquilo inferior, alquilo inferior)N-, (alquilo inferior, H)N-, nitro y alquilo inferior -S (O)₂-;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste de

- i) H,
- ii) alquilo inferior,
- iii) alquilo inferior sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionados individualmente entre amino, halógeno, halógeno alcoxi inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, (alquilo inferior, alquilo inferior)N-, (alquilo inferior, H)N-, nitro y alquilo inferior-S(O)₂-,
- iv) heterociclilo, y
- v) heterociclilo sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados individualmente entre amino, halógeno, halógeno alcoxi inferior, halógeno-alquilo inferior, hidroxilo, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior, alquilo-alcoxi inferior, alquilo inferior, (alquilo inferior, alquilo inferior)N-, (alquilo inferior, H)N-, nitro y alquilo inferior-S (O)₂-;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Una cierta forma de realización de la invención son los compuestos, en la que R^1 es alquilo inferior.

Una cierta forma de realización de la invención son los compuestos, en la que R^1 es n-butilo.

Una cierta forma de realización de la invención son los compuestos, en los que R^2 es alquilo inferior.

Una cierta forma de realización de la invención son compuestos, en donde R^2 es metilo.

Una cierta forma de realización de la invención son los compuestos, en la que R^3 es H.

[0032] Una cierta forma de realización de la invención son compuestos, en donde R^4 se selecciona a partir de

- i) H,
- ii) alquilo inferior,
- iii) alquilo inferior sustituido por hidroxilo 1-2, y
- iv) heterociclilo.

Una cierta forma de realización de la invención son compuestos, en donde R^4 se selecciona a partir de

- i) alquilo inferior,
- ii) alquilo inferior sustituido por hidroxilo 1-2, y
- iii) heterociclilo.

Una cierta forma de realización de la invención son compuestos, en donde R^4 se selecciona individualmente de entre alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por 1-2 hidroxilo y heterociclilo.

Una cierta forma de realización de la invención son los compuestos, en los que R^4 es H.

Una cierta forma de realización de la invención son los compuestos, en los que R^4 es alquilo inferior.

Una cierta forma de realización de la invención son los compuestos, en los que R^4 es isopropilo.

Una cierta forma de realización de la invención son los compuestos, en los que R^4 es alquilo inferior sustituido por hidroxilo 1-2.

Una cierta forma de realización de la invención son compuestos, en donde R^4 es 2-hidroxilo-1-metil-etil.

Una cierta forma de realización de la invención son compuestos, en donde R^4 es 2-hidroxilo-2-metil-propilo.

Una cierta forma de realización de la invención son los compuestos, en los que R^4 es heterociclilo.

Una cierta forma de realización de la invención son los compuestos, en los que R^4 es tetrahidropiranilo.

Una cierta forma de realización de la invención son los compuestos, en los que R^4 es tetrahidrofuranilo.

Una cierta forma de realización de la invención son los compuestos, en los que R^4 es H, isopropilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, 2-hidroxilo-1-metil-etilo o 2-hidroxilo-2-metil-propilo.

Una cierta forma de realización de la invención son los compuestos, en los que R^4 es isopropilo, tetrahidrofuranilo, 2-hidroxilo-1-metil-etilo o 2-hidroxilo-2-metil-propilo.

Una cierta forma de realización de la invención son compuestos seleccionados individualmente del grupo que consiste en:

isopropilamida de ácido 6-((3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridazina-3-carboxílico, (tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 6-((3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridazina-3-carboxílico, ((R)-2-hidroxilo-1-metil-etil)-amida del ácido 6-((3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridazina-3-carboxílico, (2-hidroxilo-2-metil-propil)-amida del ácido 6-((3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridazina-3-carboxílico, ((S)-2-hidroxilo-1-metil-etil)-amida del ácido 6-((3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridazina-3-carboxílico, (tetrahidro-furan-3-il)-amida del ácido (S)-6-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridazina-3-carboxílico, (2-hidroxilo-1-metil-etil)-amida del ácido 6-((3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridazina-3-carboxílico, (tetrahidro-furan-3-il)-amida del ácido 6-((3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridazina-3-carboxílico, y amida del ácido 6-((3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridazina-3-carboxílico,

o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos

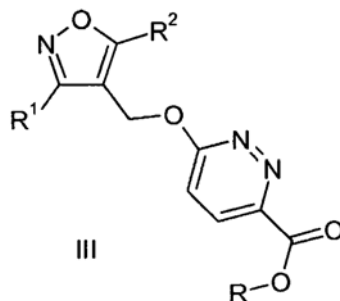
Una cierta forma de realización de la invención son compuestos seleccionados individualmente del grupo que consiste en

(tetrahidro-furan-3-il)-amida del ácido (S)-6-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridazina-3-carboxílico, isopropilamida del ácido 6-((3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridazina-3-carboxílico, ((R)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 6-((3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridazina-3-carboxílico, (S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 6-((3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridazina-3-carboxílico, y (2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 6-((3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridazina-3-carboxílico,

o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos

Una cierta forma de realización de la invención es (tetrahidro-furan-3-il)-amida del ácido (S)-6-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridazina-3-carboxílico, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Una cierta forma de realización de la invención es un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I como se ha definido aquí, cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula R^3R^4NH (II) con un compuesto de fórmula III,



en el que los residuos y las variables tienen cualquiera de los significados definidos aquí y R es alquilo inferior o H.

Una cierta forma de realización de la invención es un compuesto tal como se describe aquí, siempre que se prepare por un proceso como los definidos anteriormente.

Una cierta forma de realización de la invención es un compuesto tal como se describe aquí para el uso como una sustancia terapéuticamente activa.

Una cierta forma de realización de la invención es un compuesto como se describe aquí para el uso como sustancia terapéuticamente activa.

Una cierta forma de realización de la invención es un compuesto como se describe aquí para el uso para el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de un trastorno o afección mediada por el receptor $\alpha 5$ de GABA A, o que pueden ser tratados a través de la modulación de los receptores $\alpha 5$ de GABA A.

Una cierta forma de realización de la invención es un compuesto tal como se describe aquí para el uso como sustancia terapéuticamente activa para el tratamiento o la prevención de enfermedades relacionadas con el receptor $\alpha 5$ de GABA A.

Una cierta forma de realización de la invención es un compuesto como se describe aquí para su uso en el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de trastornos neurológicos agudos, trastornos neurológicos crónicos, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, déficit de memoria, esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y / o cognitivos asociados con la esquizofrenia, trastornos bipolares, autismo, síndrome de Down, neurofibromatosis de tipo I, trastornos del sueño, trastornos de los ritmos circadianos, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), demencia causada por el SIDA, trastornos psicóticos, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastornos por ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno delirante, trastornos obsesivo / compulsivo, trastorno de estrés agudo, drogodependencias, trastornos del movimiento, enfermedad de Parkinson, síndrome de piernas inquietas, trastornos de deficiencia cognitiva, demencia por infartos múltiples, trastornos del estado de ánimo, depresión, trastornos neuropsiquiátricos, psicosis, trastorno de déficit de atención, dolor neuropático, accidentes cerebrovasculares y trastornos de atención o para su uso como potenciadores cognitivos.

Las indicaciones preferidas que utilizan los compuestos de la presente invención son trastornos cognitivos, esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y / o cognitivos asociados con la esquizofrenia y la enfermedad de Alzheimer. Las indicaciones más preferidas son esquizofrenia y la enfermedad de Alzheimer. La indicación particularmente preferida es la enfermedad de Alzheimer.

Una cierta forma de realización de la invención es una sustancia terapéuticamente activa, que comprende un compuesto como se describe aquí.

- 5 Una cierta forma de realización de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se describe aquí como un ingrediente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable y / o una sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable.

- 10 Una cierta forma de realización de la invención es una composición farmacéutica, que comprende un compuesto como se describe aquí para el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de un trastorno o afección mediada por el receptor $\alpha 5$ de GABA A, o que pueden ser tratados a través de la modulación del receptor $\alpha 5$ de GABA A.

- 15 Una cierta forma de realización de la invención es una composición farmacéutica, que comprende un compuesto como se describe aquí para la fabricación de un medicamento para el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de enfermedades que están relacionadas con el receptor $\alpha 5$ de GABA A.

- 20 Una cierta forma de realización de la invención es una composición farmacéutica, que comprende un compuesto como se describe aquí para el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de trastornos neurológicos agudos, trastornos neurológicos crónicos, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, déficit de memoria, esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y / o cognitivos asociados con la esquizofrenia, trastornos bipolares, autismo, síndrome de Down, neurofibromatosis de tipo I, trastornos del sueño, trastornos de los ritmos circadianos, esclerosis lateral
- 25 amiotrófica (ELA), demencia causada por el SIDA, trastornos psicóticos, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastornos de ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno delirante, trastornos obsesivos / compulsivos, trastorno de estrés agudo, adicción a las drogas, trastornos del movimiento, enfermedad de Parkinson, síndrome de piernas inquietas, trastornos de deficiencia de cognición, demencia multi-infarto, trastornos del estado de ánimo, depresión, trastornos neuropsiquiátricos, psicosis, trastorno de déficit de atención, dolor neuropático, accidentes cerebrovasculares y trastornos de atención o para su uso como potenciadores cognitivos.

- 30 Una cierta forma de realización de la invención es el uso de un compuesto como se describe aquí para la fabricación de un medicamento para el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de un trastorno o afección mediada por el receptor $\alpha 5$ de GABA A, o que puede ser tratada a través de la modulación del receptor $\alpha 5$ de GABA A.

- 35 También se describe el uso de un compuesto como se describe aquí para el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de una enfermedad que está relacionada con el receptor $\alpha 5$ de GABA A.

- 40 Una cierta forma de realización de la invención es el uso de un compuesto como se describe aquí para la fabricación de un medicamento para el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de trastornos neurológicos agudos, trastornos neurológicos crónicos, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, déficit de memoria, esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y / o cognitivos asociados con la esquizofrenia, trastornos bipolares, autismo, síndrome de Down, neurofibromatosis de tipo I, trastornos del sueño, trastornos de los ritmos circadianos, esclerosis lateral
- 45 amiotrófica (ELA), demencia causada por el SIDA, trastornos psicóticos, trastorno inducido por sustancias psicóticas, trastornos de ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno delirante, trastornos obsesivo / compulsivos, trastorno de estrés agudo, drogodependencias, trastornos del movimiento, enfermedad de Parkinson, síndrome de piernas inquietas, trastornos de deficiencia cognitiva, demencia multi-infarto, trastornos del estado de ánimo, depresión, trastornos neuropsiquiátricos, psicosis, trastorno de déficit de atención, dolor neuropático, accidentes cerebrovasculares y trastornos de atención o para su uso como potenciadores cognitivos.

- 50 También se describe el uso de un compuesto como se describe aquí para el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de un trastorno o afección mediada por el receptor $\alpha 5$ de GABA A, o que puede ser tratada a través de la modulación del receptor $\alpha 5$ de GABA A.

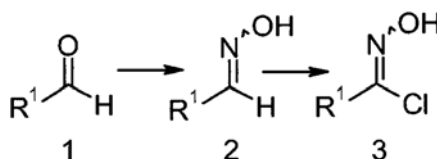
- 55 Una cierta forma de realización de la invención es un compuesto para su uso como aquí se describe en el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de trastornos neurológicos agudos, trastornos neurológicos crónicos, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, déficit de memoria, esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y / o cognitivos asociados con la esquizofrenia, trastornos bipolares, autismo, síndrome de Down, neurofibromatosis de tipo I, trastornos del sueño, trastornos de los ritmos circadianos, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), demencia causada por el SIDA, trastornos psicóticos, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastornos de ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno delirante, trastornos obsesivos / compulsivos,
- 60 trastorno de estrés agudo, drogodependencias, trastornos del movimiento, enfermedad de Parkinson, síndrome de piernas inquietas, trastornos por deficiencia de la cognición, demencia por infartos múltiples, trastornos del estado de ánimo, depresión, trastornos neuropsiquiátricos, psicosis, trastorno de déficit de atención, dolor neuropático, accidentes cerebrovasculares y trastornos de atención o para su uso como potenciadores cognitivos.

- 65 Esquemas de reacción

Los compuestos de fórmula I se pueden preparar de acuerdo con los siguientes esquemas. El material de partida está comercialmente disponible o se puede preparar de acuerdo con métodos conocidos. Los residuos y las variables definidas previamente seguirán teniendo el significado definido anteriormente salvo que se indique lo contrario.

Los presentes compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar mediante un procedimiento que comprende los pasos de:

A) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 1 con clorhidrato de hidroxilamina en un disolvente adecuado, tal como etanol y agua en presencia de una base, tal como hidróxido de sodio acuoso para proporcionar un compuesto de fórmula 2, seguido por la reacción del compuesto de fórmula 2 con un agente de cloración tal como N-clorosuccinimida en un disolvente adecuado, tal como DMF para proporcionar un compuesto de fórmula 3.

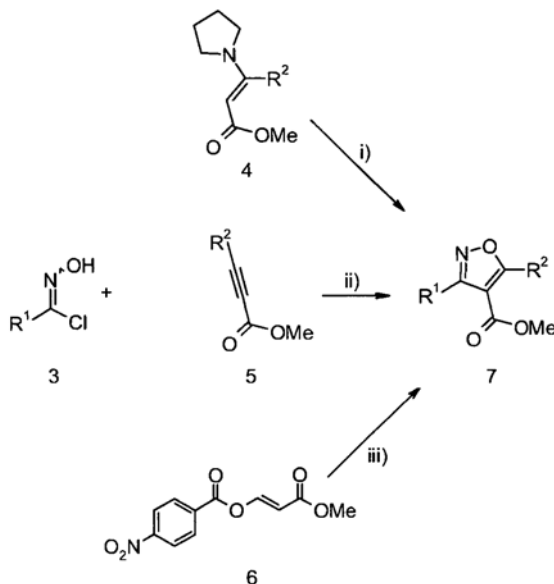


B) un compuesto de fórmula 3 se hace reaccionar entonces adicionalmente con un compuesto de fórmula 7 mediante la reacción de

i) con un compuesto de fórmula 4 en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como cloroformo, o

ii) con un compuesto de fórmula 5 en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como éter dietílico, o

iii) con un compuesto de fórmula 6 en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como éter dietílico.



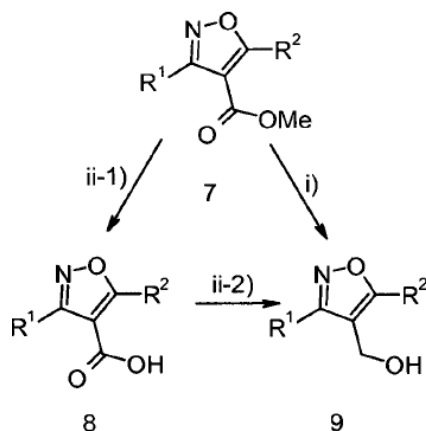
Esquema 2: síntesis de los intermediarios 7

C) un compuesto de fórmula 7 se hace reaccionar entonces con un compuesto de fórmula 9 con

i) un agente reductor, tal como hidruro de aluminio litio, en un disolvente adecuado, tal como THF para proporcionar un compuesto de fórmula 9, o

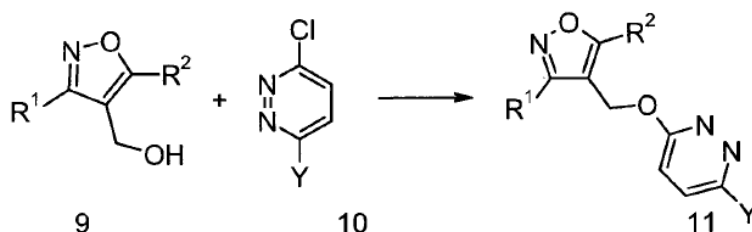
ii-1) un agente hidrolítico tal como NaOH o LiOH en un disolvente adecuado tal como THF, MeOH o EtOH, agua para proporcionar un compuesto de fórmula 8,

ii-2) seguido por la reacción de un compuesto de fórmula 8 con un agente reductor, tal como cloroformiato de etilo o hidruro de aluminio litio en presencia de borohidruro de sodio en un disolvente adecuado tal como THF o agua.



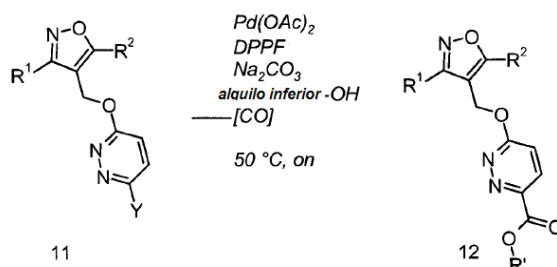
Esquema 3: síntesis de los intermediarios 9

D) Un compuesto de fórmula 9 se hace reaccionar entonces con compuestos de fórmula 10 en presencia de una base adecuada, tal como hidruro de sodio, en un disolvente adecuado, tal como THF, o para proporcionar un compuesto de fórmula 11.



Esquema 4: síntesis de los intermediarios 11, con Y=Cl o I

D) Un compuesto de fórmula 11 se hace reaccionar entonces con un compuesto de fórmula 12 mediante el método de alcoxycarbonilación estándar.



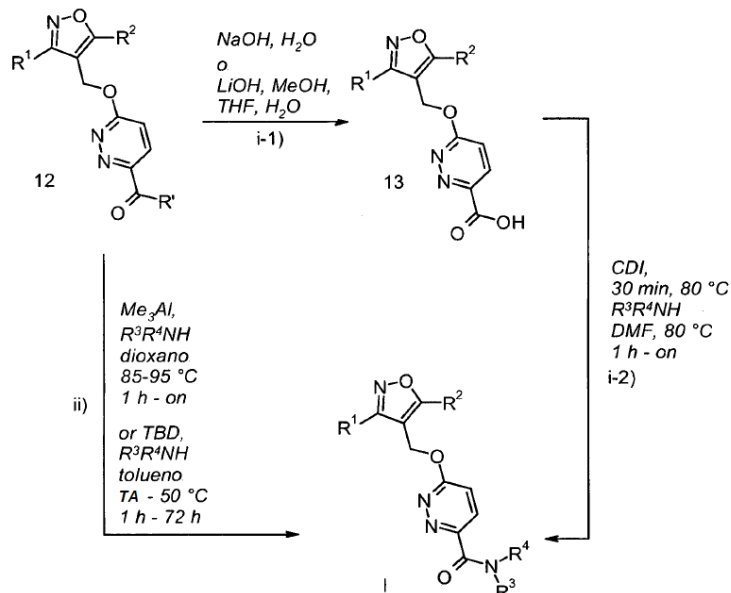
Esquema 5: síntesis de los intermediarios 11, con Y=Cl o I y R' = alquilo inferior

E) Un compuesto de fórmula 12 puede:

i-1) tratarse con una base adecuada tal como hidróxido de sodio o hidróxido de litio en un disolvente adecuado, tal como dioxano, agua, THF o metanol para proporcionar un compuesto de fórmula 13, y

i-2) reaccionar con un compuesto de fórmula II en un compuesto de fórmula I en condiciones como se describen en los ejemplos o en condiciones bien conocidas para el experto en la técnica, por ejemplo, la reacción se puede realizar en presencia de base de Hünigs (N, N-diisopropiletilamina) y tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio en un disolvente adecuado como dimetilformamida a temperatura ambiente, o la reacción puede realizarse en presencia de 1,1'-carbonyldiimidazol en un disolvente adecuado como dimetilformamida a temperaturas elevadas por ejemplo, a 80 °C, o la reacción puede realizarse en presencia de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida, N1-hidroxibenzotriazol y base de Hunigs (N,N-diisopropiletilamina) en un disolvente adecuado como diclorometano a temperatura ambiente, o

ii) reaccionan con un compuesto de fórmula II directamente en un compuesto de fórmula I bajo condiciones como se describe en los ejemplos o en condiciones bien conocidas para el experto en la técnica, por ejemplo, la reacción se puede realizar en presencia de trimetilaluminio en un disolvente adecuado como dioxano, a temperaturas elevadas, por ejemplo a 85-95 °C o la reacción se puede realizar en presencia de 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno en un disolvente adecuado como tolueno a temperaturas elevadas por ejemplo, a 50 °C.



Esquema 6: síntesis de compuestos de fórmula I, con R' = alquilo inferior

Las correspondientes sales con ácidos farmacéuticamente aceptables se pueden obtener por métodos estándar conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo, disolviendo el compuesto de fórmula I en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, dioxano o THF, y añadiendo una cantidad apropiada del correspondiente ácido farmacéuticamente aceptable. Los productos generalmente se pueden aislar por filtración o por cromatografía.

La conversión en ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I portadores de un grupo hidroxilo puede llevarse a cabo por ejemplo, por tratamiento de un grupo hidroxilo adecuado con un alcohol adecuado usando, por ejemplo un reactivo de condensación como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris (dimetilamino)-fosfonio (BOP), N,N-diciclohexil-carbodiimida (DCC), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI) o tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TPTU), o por reacción directa con un alcohol adecuado en condiciones ácidas, como por ejemplo en presencia de un ácido mineral fuerte como el ácido clorhídrico o ácido sulfúrico.

En la medida en que su preparación no se describe en los ejemplos, los compuestos de fórmula I, así como todos los productos intermedios se pueden preparar de acuerdo con métodos similares o de acuerdo con los métodos establecidos aquí. Los materiales de partida están disponibles comercialmente, conocidos en la técnica o se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica o en analogía a los mismos.

Se apreciará que los compuestos de fórmula general I en esta invención pueden derivarse en grupos funcionales para proporcionar derivados que son capaces de convertirse de nuevo en el compuesto parental in vivo.

Ensayos farmacológicos

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables poseen valiosas propiedades farmacológicas. Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son ligandos para los receptores GABA A que contienen la subunidad $\alpha 5$ y por lo tanto son útiles en la terapia donde se requiere la potenciación de la cognición.

Los compuestos se investigaron de acuerdo con la prueba dada a continuación:

Preparación de membrana y ensayo de unión

La afinidad de los compuestos en los subtipos de receptores GABA A fue medida mediante la competición por flumazenilo [^3H] (85 Ci / mmol; Roche) en la unión a las células HEK293 que expresan los receptores de rata (transfectadas de forma estable) o de humanos (transitoriamente transfectadas), de composición $\alpha 1\beta 3\gamma 2$, $\alpha 2\beta 3\gamma 2$, $\alpha 3\beta 3\gamma 2$ y $\alpha 5\beta 3\gamma 2$.

Los botones celulares se suspendieron en tampón de Krebs-tris (4,8 mM de KCl, 1,2 mM de CaCl_2 , 1,2 mM de MgCl_2 , 120 mM de NaCl, 15 mM de Tris, pH 7,5; tampón de ensayo de unión), se homogeneizaron mediante Polytron durante aprox. 20 seg. en hielo y se centrifugó durante 60 min. a 4 °C (50.000 g; Sorvall, rotor: SM24 = 20.000 rpm). Los botones celulares se resuspendieron en tampón de Krebs-tris y se homogeneizaron mediante Polytron durante aprox. 15 segundos en hielo. La proteína se midió (método de Bradford, Bio-Rad) y se prepararon alícuotas de 1 ml y se almacenaron a -80 °C.

Los ensayos de unión de radioligandos se llevaron a cabo en un volumen de 200 μl (placas de 96 pocillos) que contenían 100 μl de las membranas celulares, flumazenilo [^3H] a 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 de ensayo en el intervalo de 10^{-10} a 10^{-6} M. La unión no específica se definió mediante diazepam 10^{-5} M y normalmente representa menos del 5 % de la unión total. Los ensayos se incubaron hasta el equilibrio durante 1 hora a 4 °C y se recogieron en filtros uni-filter GF / C (Packard) por filtración usando un recolector Packard y se lavaron con tampón de lavado enfriado con hielo (Tris 50 mM, pH 7,5). Después del secado, la radioactividad retenida por el filtro se detectó mediante conteo de centelleo líquido. Los valores de K_i se calcularon usando Excel-Fit (Microsoft) y son la media de dos determinaciones.

Los compuestos de los ejemplos adjuntos se probaron en el ensayo anteriormente descrito, y se encontró que los compuestos preferidos poseen un valor de K_i para el desplazamiento de flumazenilo [^3H] a partir de las subunidades $\alpha 5$ del receptor de GABA de rata de 100 nM o menos. Los más preferidos son los compuestos con una K_i (nM) < 35. En una forma de realización preferida, los compuestos de la invención se unen de forma selectiva a la subunidad $\alpha 5$ en relación a la subunidad $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$. A continuación se listan los resultados representativos de los ensayos.

Tabla 2: valores humanos de K_i (hKi)

Ej.	hKi $\alpha 5$ de GABA A (nM)	Ej.	hKi $\alpha 5$ de GABA A (nM)	Ej.	hKi $\alpha 5$ de GABA A (nM)
1	12,8	4	17,3	7	10,4
2	16,6	5	17,3	8	6,9
3	7	6	8,6	9	7,3

Composiciones farmacéuticas

Los compuestos de fórmula I así como sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como sustancias terapéuticamente activas, por ejemplo, en forma de composiciones farmacéuticas o composiciones. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden formularse para cualquier vía de administración, tal como oral, sublingual, bucal, parenteral (subcutánea, intramuscular, intravenosa), rectal, tópica, intranasal y por inhalación o insuflación, y comprenden al menos un compuesto de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con cualquier ingrediente, excipiente, vehículo, adyuvante o vehículo farmacéuticamente adecuado. Composiciones farmacéuticas orales son, por ejemplo, comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina duras, cápsulas de gelatina blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Composiciones farmacéuticas rectales son, por ejemplo, en forma de supositorios.

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden procesarse con excipientes inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes, para la producción de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Ejemplos que pueden utilizarse como tales excipientes son la lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales, etc., por ejemplo, para comprimidos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los excipientes adecuados para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos, etc. Excipientes adecuados para la fabricación de soluciones y jarabes son, por ejemplo agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa etc. Excipientes adecuados para soluciones de inyección son, por ejemplo agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, etc. Excipientes adecuados para supositorios son, por ejemplo aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos, etc.

Las composiciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. También pueden contener aún otras sustancias terapéuticamente valiosas.

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y, por supuesto, debe ajustarse a los requerimientos individuales en cada caso particular. En el caso de administración oral, la dosificación para adultos puede variar desde aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg por día de un compuesto de fórmula general I o de

la cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosis diaria puede administrarse como dosis única o en dosis divididas y, además, el límite superior puede también ser excedido cuando sea necesario.

5 Los ejemplos de composiciones de acuerdo con la invención son:

Ejemplo A

Los comprimidos de la siguiente composición se fabrican de la forma habitual:

10

Tabla 3 : posible composición de comprimido

	ingrediente	mg / comprimido
	Compuesto de fórmula I	5
15	Lactosa	45
	almidón de maíz	15
	Celulosa microcristalina	34
	Estearato de magnesio	1
20	Peso del comprimido	100

Procedimiento de fabricación

1. Mezclar los elementos 1, 2, 3 y 4 y se granulan con agua purificada.
2. Secar los gránulos a 50 °C.
- 25 3. Pasar los gránulos a través de un equipo de molienda adecuado.
4. Añadir el artículo 5 y mezclar durante tres minutos; comprimir en una prensa adecuada.

Ejemplo B

30 Se fabrican las cápsulas de la siguiente composición:

Tabla 4 : posible composición de cápsula

	Ingrediente	mg / cápsula
35	Compuesto de fórmula I	10
	Lactosa	155
	almidón de maíz	30
	Talco	5
40	peso del relleno de la cápsula	200

Procedimiento de fabricación

1. Mezclar los elementos 1, 2 y 3 en un mezclador adecuado durante 30 minutos.
2. Añadir el artículo 4 y mezclar durante 3 minutos.
- 45 3. Llenar en una cápsula adecuada.

El compuesto de fórmula I, lactosa y almidón de maíz se mezclan primero en un mezclador y luego en una máquina trituradora. La mezcla se devuelve al mezclador, se añade el talco y se mezcla a fondo. La mezcla se llena con una máquina en cápsulas de gelatina dura.

50

Ejemplo C

Se fabrican los supositorios de la siguiente composición:

55 Tabla 5: posible composición de supositorio

	Ingrediente	mg / sup.
	Compuesto de fórmula I	15
	masa de supositorio	1285
60	total	1300

Procedimiento de fabricación

La masa del supositorio se funde en un recipiente de vidrio o de acero, se mezcla a fondo y se enfría a 45 °C. Acto seguido, se añade a la misma el compuesto de fórmula I en polvo fino y se agita hasta que se ha dispersado

65

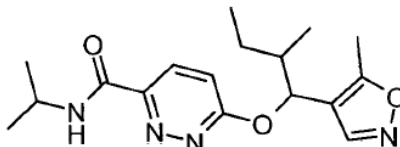
completamente. La mezcla se vierte en moldes de supositorio del tamaño adecuado, se deja enfriar, los supositorios se retiran de los moldes y se envasan individualmente en papel de cera o de aluminio.

Parte experimental

Los siguientes ejemplos 1-9 se proporcionan para ilustrar la invención. Deben ser considerados simplemente como representativos de la misma.

Ejemplo 1

isopropilamida del ácido 6-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridazina-3-carboxílico



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

A una suspensión de N-clorosuccinimida (16,1 g, 121 mmol) en cloroformo (250 ml) a temperatura ambiente se le añadió piridina (0,95 g, 12,0 mmol) y después se añadió una solución de oxima de pentanal (12,2 g, 121 mmol) en cloroformo (250 ml) gota a gota durante 20 min. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se añadió una solución de (E)-3-(1-pirrolidino)-2-butenato de etilo (22,1 g, 121 mmol) en cloroformo (120 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y una solución de trietilamina (12,2 g, 121 mmol) en cloroformo (120 ml) gota a gota. Después de 15 h, la mezcla de reacción se enfrió y se extrajo con agua y después con ácido cítrico (solución acuosa 10 % p / p). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con diclorometano, y las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía (sílice, heptano : acetato de etilo = 100:0 hasta 9:1) proporcionó el compuesto del título (10,9 g, 43 %) como un líquido de color amarillo pálido. EM: m / e = 232,2 [M+H]⁺.

b) (3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-metanol

A una solución agitada de 3-butil-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo (9,8 g, 46,3 mmoles) en THF (100 ml) en atmósfera de argón y a 0 °C se añadió hidruro de aluminio litio (2,03 g, 53,4 mmol) en cinco porciones. Después de 1 h se paró la mezcla de reacción gota a gota con una solución de sal de Seignette. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de sal de Seignette después se secó, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía (sílice, heptano: acetato de etilo = 100:0 hasta 4:6) proporcionó el compuesto del título (7,5 g, 95 %) como un líquido amarillo. EM: m / e = 170,3 [M+H]⁺.

c) 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-6-cloro-piridazina y 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-6-yodopiridazina

A una suspensión agitada de NaH (425 mg de una dispersión al 55 % en aceite mineral) en THF (5 ml) a 0 °C en atmósfera de argón, se añadió una solución de (3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-metanol (1,5 g, 8,9 mmol) en THF (5 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 30 min, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y una solución de 3-cloro-6-yodo-piridazina se añadió gota a gota (2,13 g, 8,9 mmoles) en THF (5 ml). Después de 2 h, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y después se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron después se purificaron mediante cromatografía para proporcionar los compuestos del título (2,66 g) como una mezcla ~ 1:3 y como un líquido de color amarillo pálido después de la purificación por cromatografía (sílice, 0 a 60 % acetato de etilo en heptano). EM: m / e = 282,2/374,2 [M+H]⁺.

d) 6-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi éster metílico del ácido)-piridazina-3-carboxílico

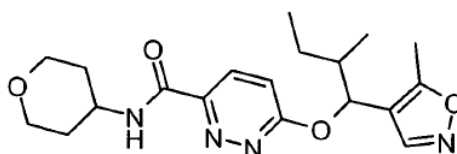
Una suspensión de 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-6-cloro-piridazina y 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-6-yodo-piridazina (mezcla ~ 1:3, 2,6 g, ~ 7,0 mmol) y carbonato de sodio (738 mg, 7,0 mmol) en metanol (20 ml) se evacuaron y se llenaron en atmósfera de argón cinco veces. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfina) ferroceno (386 mg, 0,7 mmol) y acetato de paladio (II) (156 mg, 0,7 mmoles), a continuación el matraz se evacuó de nuevo y se llenó con monóxido de carbono. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C. Después de 15 h, la mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de decalite y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, 0 a 50 % acetato de etilo en heptano) para proporcionar el compuesto del título (760 mg, ~ 36 %) como un sólido naranja. EM: m / e = 306,1 [M+H]⁺.

e) isopropilamida de ácido 6-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridazina-3-carboxílico

Se añadió gota a gota trimetil-aluminio (0,72 ml de una solución 2 M en tolueno, 1,44 mmoles) a una solución agitada de isopropilamina (85 mg, 1,44 mmol) en dioxano (3 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de argón. Después de 1 h, se añadió una solución de 6-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridazina-3-carboxilato de metilo (110 mg, 0,36 mmol) en dioxano (3 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo / agua y se inactivó con solución de sal de Seignette (1 ml). La mezcla resultante se filtró, la pasta del filtro se lavó con diclorometano, a continuación, los filtrados combinados se concentraron y después se purificaron mediante cromatografía (sílice, 0 a 80 % acetato de etilo en heptano) para proporcionar el compuesto del título (45 mg, 38 %) como un aceite incoloro. EM: m / e = 333,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 2

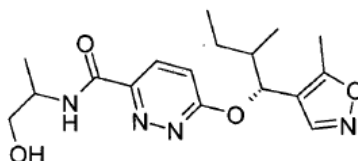
(tetrahidropiran-4-il)-amida del ácido 6-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridazina-3-carboxílico



Como se ha descrito para el ejemplo 1e, 6-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridazina-3-carboxilato de metilo (110 mg, 0,36 mmol) se convirtió, utilizando 4-aminotetrahidropirano en lugar de isopropilamina, en el compuesto del título (100 mg, 74 %) que se obtuvo como un aceite incoloro después de la purificación por cromatografía (sílice, 0 a 5 % de metanol en diclorometano). EM: m / e = 375,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 3

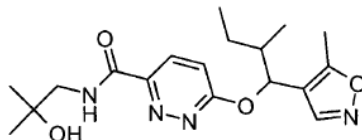
((R)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 6-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridazina-3-carboxílico



Como se ha descrito para el ejemplo 1e, 6-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridazina-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,33 mmol) se convirtió, utilizando D-alaninol en lugar de isopropilamina, en el compuesto del título (80 mg, 70 %) que se obtuvo como un aceite de color marrón claro después de la purificación mediante cromatografía (sílice, 0 a 5 % de metanol en diclorometano). EM: m / e = 349,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 4

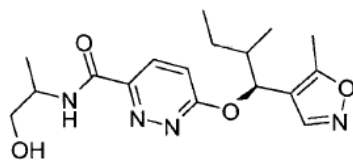
(2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 6-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridazina-3-carboxílico



Una mezcla de 6-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridazina-3-carboxilato de metilo (110 mg, 0,36 mmoles), 1-amino-2-metil-propan-2-ol (39 mg, 0,43 mmol) y TBD (15 mg, 0,11 mmol) en tolueno (0,5 ml) se agitó durante 15 h a temperatura ambiente en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se concentró sobre sílice y después se purificó por cromatografía (sílice, 0 a 5 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (90 mg, 69 %) como un aceite incoloro. EM: m / e = 363,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 5

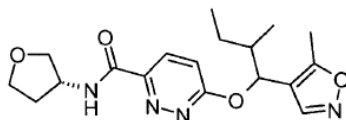
((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 6-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridazina-3-carboxílico



Como se describió para el ejemplo 4, 6-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridazina-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,33 mmol) se convirtió, utilizando L-alaninol en lugar de 1-amino-2-metil-propan-2-ol, en el compuesto del título (60 mg, 53 %) que se obtuvo como un aceite de color marrón claro después de la purificación por cromatografía (sílice, 0 a 5 % de metanol en diclorometano). EM: $m/e = 349,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 6

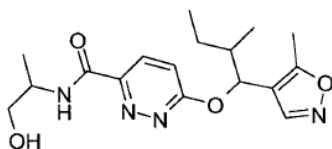
(tetrahidrofurano-3-il)-amida del ácido (S)-6-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridazina-3-carboxílico



Tal como se describió para el ejemplo 1e, 6-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridazina-3-carboxilato de metilo (110 mg, 0,36 mmol) se convirtió, usando clorhidrato de (S)-tetrahidrofurano-3-amina en lugar de isopropilamina, en el compuesto del título (100 mg, 77 %) que se obtuvo como un aceite incoloro después de la purificación por cromatografía (sílice, de 0 a 3,5% de metanol en diclorometano). EM: $m/e = 361,0 [M+H]^+$.

Ejemplo 7

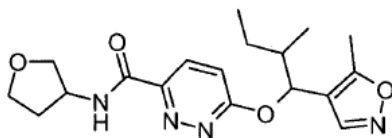
(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 6-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridazina-3-carboxílico



Tal como se describió para el ejemplo 4, 6-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridazina-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,33 mmol) se convirtió, utilizando rac-2-amino-1-propanol en lugar de 1-amino-2-metil-propan-2-ol, en el compuesto del título (105 mg, 84 %) que se obtuvo como un aceite de color amarillo claro después de la purificación por cromatografía (sílice, 0 a 5 % de metanol en diclorometano). EM: $m/e = 349,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 8

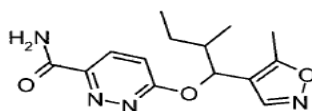
(tetrahidrofurano-3-il)-amida del ácido Rac-6-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridazina-3-carboxílico



Tal como se describió para el ejemplo 1e, 6-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridazina-3-carboxilato de metilo (120 mg, 0,39 mmol) se convirtió, utilizando rac-tetrahidrofurano-3-amina en lugar de isopropilamina, en el compuesto del título (130 mg, 92 %) que se obtuvo como un aceite de color amarillo claro después de la purificación por cromatografía (sílice, 0 a 5 % de metanol en diclorometano). EM: $m/e = 361,5 [M+H]^+$.

Ejemplo 9

amida del ácido 6-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridazina-3-carboxílico



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

5 A una suspensión agitada de NaH (258 mg de una dispersión al 55 % en aceite mineral) en THF (9 ml) a 0 °C en atmósfera de argón, se añadió una solución de (3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-methanol (1,0 g, 5,9 mmol) en THF (18 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 30 min, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de 3,6-dicloropiridazina (908 mg, 6,1 mmol) en THF (18 ml) gota a gota. Después de 16 h, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y después se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron posteriormente se purificaron mediante cromatografía (sílice, 10 a 60 % acetato de etilo en heptano) para proporcionar los compuestos del título (1,31 g, 66 %) como un líquido amarillo claro. EM: m / e = 282,2 [M+H]⁺.

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

15 Una suspensión de 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-6-cloro-piridazina (1,2 g, 3,6 mmol) y carbonato de sodio (379 mg, 3,6 mmoles) en etanol (20 ml) se evacuó y llenó con argón cinco veces. Se añadieron a continuación 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (198 mg, 3,6 mmol) y acetato de paladio (II) (80 mg, 0,36 mmol), entonces el matraz se evacuó de nuevo y se llenó con monóxido de carbono. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C. Después de 15 h, la mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de decalite y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, 0 a 50 % acetato de etilo en heptano) para proporcionar el compuesto del título (1,0 g, 88 %) como un aceite de color amarillo claro. EM: m / e = 320,2 [M+H]⁺.

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

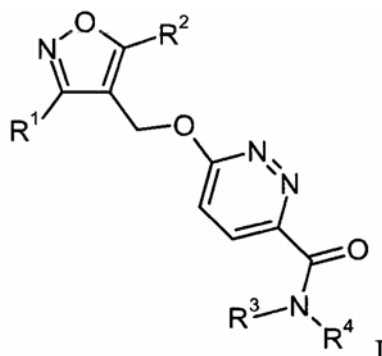
25 A una solución de 6-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridazina-3-carboxilato de metilo (960 mg, 3,0 mmol) en THF (10 ml) se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (252 mg, 6,0 mmol) en agua (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se acidificó a pH 1 con HCl (1 N) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (850 mg, 87 %) que se obtuvo como una goma roja. EM: m / e = 290,1 [M-H]⁻.

d) amida del ácido 6-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridazina-3-carboxílico

35 A una solución de ácido 6-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridazina-3-carboxílico (100 mg, 0,31 mmoles) en DMF (5 ml) se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (60 mg, 0,37 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h a 60 °C y luego se trató con una solución de hidróxido de amonio (476 ml, 3,1 mmol). Después de 2 h, la mezcla de reacción se evaporó y la purificación por cromatografía (sílice, 0 a 100 % acetato de etilo en heptano) proporcionó el compuesto del título (49 mg, 55 %) en forma de un sólido de color blanco. EM: m / e = 313,2 [M+Na]⁺.

REIVINDICACIONES

1. Los compuestos de fórmula I,



en los que

R¹ es alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionados individualmente entre amino, halógeno, (alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆)N- y (alquilo C₁₋₆, H)N-;

R² es H, alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionados individualmente entre amino, halógeno, halógeno alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, (alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆)N-, (alquilo C₁₋₆, H)N-, nitro y alquilo C₁₋₆-S(O)₂-;

R³ es H, alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionados individualmente entre amino, halógeno, halógeno alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, (alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆)N-, (alquilo C₁₋₆, H)N-, nitro y alquilo C₁₋₆-S(O)₂-;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste de

- i) H,
- ii) alquilo C₁₋₆,
- iii) alquilo C₁₋₆ sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionados individualmente entre amino, halógeno, halógeno alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, (alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆)N-, (alquilo C₁₋₆, H)N-, nitro y alquilo C₁₋₆-S(O)₂-,
- iv) heterociclilo, y
- v) heterociclilo sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados individualmente entre amino, halógeno, halógeno alcoxi C₁₋₆, halógeno-alquilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilo-alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, (alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆)N-, (alquilo C₁₋₆, H)N-, nitro y alquilo C₁₋₆-S(O)₂-;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R¹ es alquilo C₁₋₆.

3. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en los que R¹ es n-butilo.

4. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en los que R² es alquilo C₁₋₆.

5. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en los que R² es metilo.

6. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en los que R³ es H.

7. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en los que R⁴ se selecciona entre

- i) H,
- ii) alquilo C₁₋₆,
- iii) alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-2 grupos hidroxilo, y
- iv) heterociclilo.

8. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en los que R⁴ se selecciona entre

- i) alquilo C₁₋₆ alquilo,
- ii) alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-2 grupos hidroxilo, y
- iii) heterociclilo.

9. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en los que R^4 es isopropilo, tetrahidrofuranilo, 2-hidroxi-1-metil-etilo o 2-hidroxi-2-metil-propilo.

5 10 Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9 seleccionados individualmente del grupo que consiste en

isopropilamida de ácido 6-((3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridazina-3-carboxílico,
 (tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 6-((3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridazina-3-carboxílico,
 10 ((R)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 6-((3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridazina-3-carboxílico,
 (2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 6-((3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridazina-3-carboxílico,
 ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 6-((3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridazina-3-carboxílico,
 (tetrahidro-furan-3-il)-amida del ácido (S)-6-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridazina-3-carboxílico,
 (2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 6-((3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridazina-3-carboxílico,
 15 (tetrahidro-furan-3-il)-amida del ácido 6-((3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridazina-3-carboxílico, y
 amida del ácido 6-((3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridazina-3-carboxílico,

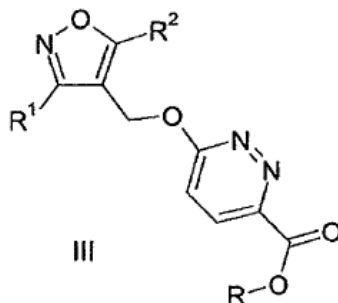
o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos

20 11 Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 seleccionados individualmente del grupo que consiste en

(tetrahidro-furan-3-il)-amida del ácido (S)-6-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridazina-3-carboxílico,
 isopropilamida del ácido 6-((3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridazina-3-carboxílico,
 25 ((R)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 6-((3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridazina-3-carboxílico,
 (S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 6-((3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridazina-3-carboxílico, y
 (2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 6-((3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridazina-3-carboxílico,

o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos

30 12. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que dicho procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula R^3R^4NH (II) con un compuesto de fórmula III,



35 en el que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1 y R es alquilo C_{1-6} o H.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

40 14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para el uso de acuerdo con la reivindicación 13 para el tratamiento o prevención de trastornos neurológicos agudos, trastornos neurológicos crónicos, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, déficit de memoria, esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y / o cognitivos asociados con la esquizofrenia, trastornos bipolares, autismo, síndrome de Down,
 45 neurofibromatosis de tipo I, trastornos del sueño, trastornos de los ritmos circadianos, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), demencia causada por el SIDA, trastornos psicóticos, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastornos de ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno delirante, trastornos obsesivos / compulsivos, trastorno de estrés agudo, drogodependencias, trastornos del movimiento, enfermedad de Parkinson, síndrome de piernas inquietas, trastornos por deficiencia de la cognición, demencia por infartos múltiples, trastornos
 50 del estado de ánimo, depresión, trastornos neuropsiquiátricos, psicosis, trastorno de déficit de atención, dolor neuropático, accidente cerebrovascular y trastornos de atención o como potenciadores cognitivos.

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11 como un ingrediente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable y / o una sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable.

55