

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 667**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/06 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/4155 (2006.01)

A61K 31/4192 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.11.2011** **E 11779633 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.12.2014** **EP 2638035**

54 Título: **Derivados de triazol como ligandos de receptores Gaba**

30 Prioridad:

09.11.2010 EP 10190548

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

27.05.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

GABRIEL, STEPHEN DEEMS y
THOMAS, ANDREW

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 536 667 T3

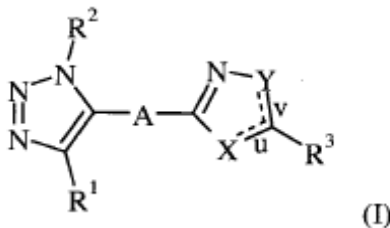
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

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

La presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I):



en la que A, X, Y, u, v, R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados descritos a continuación y en las reivindicaciones, y a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los receptores del principal neurotransmisor inhibidor, el ácido gamma-aminobutírico (GABA), se dividen en dos grupos principales: (1) los receptores de GABA A, que pertenecen al grupo más amplio de canales iónicos controlados por ligandos y (2) los receptores de GABA B, que pertenecen al grupo de receptores unidos a la proteína G. El complejo de receptor de GABA A, que es un polímero de proteína heteropentamérica unida a membrana, se compone principalmente de las subunidades α , β y γ . Hasta el momento presente se han clonado y secuenciado un total de 21 subunidades de receptores de GABA A. Se necesitan tres tipos de subunidades (α , β y γ) para construir los receptores de GABA A recombinantes, que imitan en alto grado las funciones bioquímicas, electrofísicas y farmacológicas de los receptores de GABA A nativos, obtenidos de células cerebrales de mamíferos. Existen indicios muy fundados de que el sitio de fijación de la benzodiazepina está situado entre las subunidades α y γ . Entre los receptores GABA A recombinantes, el $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ imita muchos efectos de los subtipos clásicos de receptores de benzodiazepina de tipo I (BzR), mientras que los canales iónicos $\alpha 2\beta 2\gamma 2$, $\alpha 3\beta 2\gamma 2$ y $\alpha 5\beta 2\gamma 2$ se denominan BzR de tipo II (R.M. McKernan, P.J. Whiting, en: Recombinant Cell Surface Receptors: Focal Point for Therapeutic Intervention, M.J. Browne (coord.), capítulo 8, 155-173, 1997, R.G. Landes Co., Austin, TX).

McNamara y Skelton han demostrado (Psychobiology 21, 101-108, 1993) que el agonista inverso β -CCM de receptor de benzodiazepina mejora el aprendizaje espacial en el laberinto de agua de Morris. Sin embargo, el β -CCM y otros agonistas inversos de receptores de benzodiazepina convencionales son proconvulsivos o convulsivos, lo cual impide su utilización como agentes mejoradores de conocimiento en los humanos. Además, estos compuestos no son selectivos de las subunidades de receptores de GABA A, mientras que un agonista inverso parcial o total de un receptor de GABA A $\alpha 5$, que esté relativamente faltado de actividad en los sitios de fijación de los receptores de GABA A $\alpha 1$ y/o $\alpha 2$ y/o $\alpha 3$, podrá utilizarse para fabricar un medicamento que sea útil para mejorar la cognición y presente una actividad proconvulsiva reducida o nula. Es posible además utilizar los agonistas inversos de GABA A $\alpha 5$ que no estén libres de actividad en los sitios de fijación de los receptores de GABA A $\alpha 1$ y/o $\alpha 2$ y/o $\alpha 3$ pero que sean funcionalmente selectivos de las subunidades que contienen el $\alpha 5$. Con todo, son preferidos los agonistas inversos que son selectivos de las subunidades GABA A $\alpha 5$ y además están relativamente exentos de actividad para los sitios de fijación de los receptores de GABA A $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$.

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

Las patentes EP 0 229 011 A1, WO 00/27849 A2, WO 2009/071477 A1 así como la US 6 476 030 B1 son documentos que definen el estado general de la técnica, que no se considera que tenga una relevancia particular.

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

Los compuestos de la presente invención y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen una gran afinidad y selectividad para con el receptor GABA A $\alpha 5$ y pueden utilizarse solos o en combinación con otros fármacos como intensificadores cognitivos o para el tratamiento o la prevención de los trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, los trastornos cognitivos, la enfermedad de Alzheimer, los déficits de memoria, la esquizofrenia, los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, los trastornos bipolares, el autismo, el síndrome de Down, la neurofibromatosis de tipo I, los trastornos del sueño, los trastornos del ritmo circadiano, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la demencia causada por el SIDA, los trastornos psicóticos, el trastorno psicótico inducido por las drogas, los trastornos de ansiedad, el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de pánico, el trastorno de la alucinación, los trastornos obsesivo/compulsivos, el trastorno de estrés agudo, las adicciones a las drogas, los trastornos locomotores, la enfermedad de Parkinson, el síndrome de piernas inquietas, los trastornos de deficiencia cognitiva, la demencia de infarto múltiple, los trastornos del humor, la depresión, los estados patológicos neuropsiquiátricos, la psicosis, el trastorno de déficit de atención/hiperactividad, el dolor neuropático, la apoplejía y los trastornos de atención.

A menos que se indique otra cosa, todos los términos técnicos y científicos que se emplean aquí tienen el mismo significado que se acepta normalmente entre los expertos del ámbito, al que pertenece esta invención. Aunque pueden aplicarse métodos y emplearse materiales similares o equivalentes a los aquí descritos para la práctica o la comprobación de la invención, los métodos y materiales adecuados se describen a continuación.

La nomenclatura empleada en esta solicitud se basa en la nomenclatura sistemática de la IUPAC, a menos que se indique otra cosa.

Cualquier valencia libre que aparezca en un átomo de carbono, de oxígeno, de azufre o de nitrógeno de las estructuras de esta invención indica la presencia de un hidrógeno, a menos que se defina de otro modo.

Las siguientes definiciones empleadas en la presente descripción se aplican con independencia de si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación. Se contempla que las definiciones aquí descritas pueden adjuntarse para formar combinaciones químicamente relevantes, p. ej. "heterocicloalquil-arilo", "haloalquil-heteroarilo", "aril-alquil-heterocicloalquilo" o "alcoxi-alquilo". El último miembro de la combinación es un resto que está sustituido en orden inverso por los demás miembros de la combinación.

El término "opcional" u "opcionalmente" indica que el acontecimiento o circunstancia mencionado a continuación puede ocurrir pero no necesariamente y que la descripción incluye los casos en los que el acontecimiento o la circunstancia ocurren y los casos en los que no.

El término "sustituyente" indica un átomo o grupo de átomos que reemplaza a un átomo de hidrógeno de la molécula original.

El término "sustituido" indica que el grupo o resto especificado lleva uno o más sustituyentes. Si un grupo cualquiera puede llevar múltiples sustituyentes y se aporta un gran número de sustituyentes posibles, entonces los sustituyentes se eligen con independencia entre sí y no necesariamente serán iguales. El término "sin sustituir" indica que el grupo especificado no lleva sustituyentes. El término "opcionalmente sustituido" indica que el grupo especificado está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes, elegidos con independencia entre el grupo de los sustituyentes posibles. Cuando se indica el número de sustituyentes, el término "uno o más" indica desde un sustituyente hasta el número máximo de sustituyentes posibles, es decir, la sustitución de un átomo de hidrógeno o la sustitución de todos los átomos de hidrógeno por sustituyentes.

El término "compuesto(s) de esta invención" y "compuesto(s) de la presente invención" indica los compuestos de la fórmula (I) y los estereoisómeros, los tautómeros, los solvatos y las sales (p. ej. las sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" indica las sales que no son indeseables en sentido biológico y en cualquier otro sentido. Las "sales farmacéuticamente aceptables" incluyen tanto a las sales de adición de ácido como las de adición de base.

El término "sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" indica aquellas sales farmacéuticamente aceptables formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido carbónico, el ácido fosfórico; o con ácidos orgánicos elegidos entre los ácidos carboxílicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos y el grupo de los ácidos sulfónicos orgánicos, por ejemplo el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido glicólico, el ácido glucónico, el ácido láctico, el ácido pirúvico, el ácido oxálico, el ácido málico, el ácido maleico, el ácido malónico, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido aspártico, el ácido ascórbico, el ácido glutámico, el ácido antranílico, el ácido benzoico, el ácido cinámico, el ácido mandélico, el ácido embónico, el ácido fenilacético, el ácido metanosulfónico, el ácido etanosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico y el ácido salicílico.

El término “sal de adición de base farmacéuticamente aceptable” indica aquellas sales farmacéuticamente aceptables formadas con una base orgánica o inorgánica. Los ejemplos de sales inorgánicas aceptables incluyen las sales sódicas, potásicas, amónicas, cálcicas, magnésicas, de hierro, de cinc, de cobre, de manganeso y de aluminio. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen a las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, de aminas sustituidas, incluidas las aminas sustituidas de origen natural, de aminas cíclicas y las resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo la isopropilamina, la trimetilamina, la dietilamina, la trietilamina, la tripropilamina, la etanolamina, el 2-dietilaminoetanol, la trimetamina, la dicitclohexilamina, la lisina, la arginina, la histidina, la cafeína, la procaina, la hidrabamina, la colina, la betaína, la etileno-diamina, la glucosamina, la metilglucamina, la teobromina, las purinas, la piperazina, la piperidina, la N-etilpiperidina y las resinas de poliamina.

El término “solvato” significa formas cristalinas que llevan incorporadas a la red cristalina cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente. Si el disolvente incorporado es el agua, el solvato formado es un hidrato. Si el disolvente incorporado es un alcohol, entonces el solvato formado es un alcoholato.

El término “estereoisómero” significa un compuesto que posee una conectividad molecular y una multiplicidad de enlace idéntica, pero que difiere en el ordenamiento de sus átomos en el espacio.

El término “halo”, “halógeno” y “haluro” se emplean indistintamente en esta descripción e indican flúor, cloro, bromo o yodo. Un halógeno particular de la invención es el flúor. Un ejemplo particular de halógeno incluye al flúor.

El término “alquilo” indica un grupo hidrocarburo saturado monovalente, lineal o ramificado, de 1 a 12 átomos de carbono, en especial de 1 a 7 átomos de carbono, más en especial de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo el metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o tert-butilo. Los ejemplos particulares de alquilo incluyen al metilo y al isopropilo.

El término “alcoxi” indica un grupo de la fórmula -O-R', en la que R' es un grupo alquilo. Los ejemplos de restos alcoxi incluyen al metoxi, etoxi, isopropoxi y tert-butoxi.

El término “haloalquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes, en particular por átomos de flúor. Los ejemplos de grupo haloalquilo incluyen al monofluor-, difluor- y trifluor-metilo, -etilo o -propilo, por ejemplo el 3,3,3-trifluorpropilo, el 2-fluor-etilo, el 2,2,2-trifluoretilo, el fluormetilo o el trifluormetilo. El término “perhaloalquilo” indica un grupo alquilo, en el que todos los átomos de hidrógeno se han reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes.

El término “hidroxialquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo grupo se ha reemplazado por un grupo hidroxilo. Los ejemplos de grupo hidroxialquilo incluyen al hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxipropilo, 2-hidroxil-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxibutilo, 3,4-dihidroxibutilo o 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropilo.

El término “cicloalquilo” significa un grupo hidrocarburo saturado monovalente, monocíclico o bicíclico, de 3 a 10 átomos de carbono, en especial un grupo hidrocarburo saturado monovalente monocíclico de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo. Bicíclico significa que está formado por dos carbociclos saturados que tienen en común dos átomos de carbono, es decir, el puente que separa los dos anillos es un enlace sencillo o una cadena de uno o dos átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo particulares son monocíclicos. Los ejemplos de cicloalquilo monocíclico son el ciclopropilo, ciclobutano, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Los ejemplos de cicloalquilo bicíclico son el biciclo[2.2.1]heptano, el biciclo[2.2.2]octano o el adamantano.

El término “heterocicloalquilo” indica un sistema de anillo de 4 a 9 átomos, monovalente, saturado o parcialmente insaturado, monocíclico o bicíclico, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son carbonos. Bicíclico significa que está formado por dos ciclos que tienen dos átomos de anillo en común, es decir, el puente que separa los dos anillos es un enlace sencillo o una cadena de uno o dos átomos de anillo. Los ejemplos de heterocicloalquilo saturado monocíclico son el azetidino, pirrolidino, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, pirazolidino, imidazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, tiazolidino, piperidino, tetrahidropirano, tetrahidropiridinilo, piperazinilo, morfolino, tiomorfolino, 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, azepano, diazepano, homopiperazinilo y oxazepano. Los ejemplos de heterocicloalquilo saturado bicíclico son el 8-aza-biciclo-[3.2.1]octilo, quinuclidino, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]-octilo, 9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo, 3-oxa-9-aza-biciclo-[3.3.1]nonilo y 3-tia-9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo. Los ejemplos de heterocicloalquilo parcialmente insaturado son el dihidrofurilo, imidazolinilo, dihidrooxazolinilo, tetrahidropiridinilo o dihidropirano. Los ejemplos especiales de grupo heterociclo-alquilo incluyen al oxetano, al oxetano sustituido por un metilo, al tetrahidropirano y al morfolino.

El término “aromático” indica la idea convencional de carácter aromático, definida en la bibliografía técnica, en particular en IUPAC-Compendium of Chemical Terminology, 2ª edición, A.D. McNaught & A. Wilkinson (coord.), Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997).

El término “arilo” significa un sistema de anillo carbocíclico aromático monovalente, mono- o bicíclico, que contiene de 6 a 10 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos de restos arilo incluyen al fenilo y al naftilo. Los ejemplos particulares de arilo incluyen al fenilo y al fenilo sustituido por un flúor.

El término “ariloxi” significa un grupo de la fórmula -O-R', en la que R' es arilo. Un ejemplo de ariloxi es el fenoxi.

El término “heteroarilo” significa un sistema de anillo aromático monovalente, mono- o bicíclico, que contiene de 5 a 12 átomos en el anillo y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son carbonos. Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen al pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, azepinilo, diazepinilo, isoxazolilo, benzofuranilo, isotiazolilo, benzotienilo, indolilo, isoindolilo, isobenzofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo-triazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, carbazolilo o acridinilo. Un ejemplo particular de heteroarilo incluye al piridinilo.

El término “alquileo” significa un resto hidrocarburo saturado lineal divalente, de 1 a 7 átomos de carbono o un resto hidrocarburo saturado ramificado divalente de 3 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquileo incluyen al metileno, etileno, propileno, 2-metilpropileno, butileno, 2-etilbutileno, pentileno, hexileno.

El término “ingrediente farmacéuticamente activo” (o “API”) significa el compuesto de una composición farmacéutica, que tiene una actividad biológica particular.

El término “farmacéuticamente aceptable” significa un atributo de un material que es útil para la fabricación de una composición farmacéutica, que es segura en general, no tóxica y no indeseable en sentido biológico o en cualquier otro sentido y es aceptable para el uso veterinario y también para el uso farmacéutico humano.

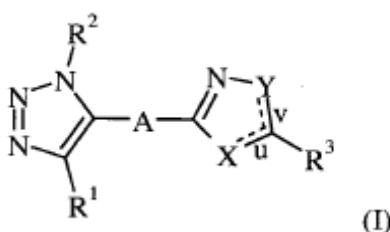
El término “excipiente farmacéuticamente aceptable” significa cualquier ingrediente que no tiene actividad terapéutica y que no es tóxico, por ejemplo los desintegrantes, los ligantes o aglutinantes, las cargas de relleno, los disolventes, los tampones, los agentes tónicos, los estabilizantes, los antioxidantes, los tensioactivos o los lubricantes empleados para formular los productos farmacéuticos.

El término “composición farmacéutica” (o “composición”) significa una mezcla o solución que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un ingrediente farmacéuticamente activo junto con excipientes farmacéuticamente aceptables, destinada a la administración a un mamífero, p. ej., una persona humana, que la necesite.

El término “constante de inhibición” (K_i) significa la afinidad de fijación absoluta de un inhibidor concreto sobre un receptor. Se mide realizando ensayos de fijación en competición y es igual a la concentración con la que un inhibidor concreto ocuparía el 50 % de los receptores, si no estuviera presente ningún ligando competidor (p. ej. un radioligando). Los valores de K_i pueden convertirse logarítmicamente en los valores pK_i (-log K_i), en este caso, los valores mayores indican una potencia exponencialmente mayor.

Descripción detallada de la invención

En particular, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I):



en la que:

A es -CH₂-O-, o -CH=CH-;

X es S o CH;

Y es O, NR⁹ o CR⁹, con la condición de que si X es S, entonces Y sea CR⁹ y si X es CH, entonces Y sea O o NR⁹;

u, v representan en cada caso un enlace sencillo o un doble enlace, con la condición de que u y v no sean ambos dobles enlaces y no sean ambos enlaces sencillos;

R¹, R² son alquilo, arilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 halógenos o heteroarilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 halógenos, en los que uno de R¹ y R² es alquilo;

R³ es halógeno, ciano, alquilo, haloalquilo, nitro, -C(O)R⁴, o -C(O)NR⁵R⁶;

R^4 es H, alquilo, arilo, hidroxilo, alcoxi o ariloxi;

R^5 es H, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo, $-(CH_2)_n$ -heterocicloalquilo, $-(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ -heteroarilo, $-(CH_2)_m$ -NR⁷R⁸, o $-(CH_2)_m$ -OR⁷, dichos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, o alcoxi;

R^6 es H, alquilo, o es alquileo junto con R^9 ;

o R^5 y R^6 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo;

R^7 , R^8 son con independencia H, alquilo o arilo;

R^9 es H, alquilo, o R^9 es alquileo junto con R^6 ;

n es un número entero de 0 a 6;

m es un número entero de 2 a 6;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Las formas de ejecución particulares de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Además se da por supuesto que cada forma de ejecución relativa a un resto específico A, X, Y, u, v, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 o R^9 aquí descritos puede combinarse con cualquier otra forma de ejecución relativa a otro residuo A, X, Y, u, v, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 o R^9 aquí descritos.

Una forma particular de ejecución de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en la que:

A es $-CH_2-O-$ o $-CH=CH-$;

X es S o CH;

Y es O, NR⁹ o CR⁹, con la condición de que si X es S, entonces Y sea CR⁹ y si X es CH, entonces Y sea O o NR⁹;

u, v representan en cada caso un enlace sencillo o un doble enlace, con la condición de que u y v no sean ambos dobles enlaces y no sean ambos enlaces sencillos;

R^1 , R^2 son alquilo, arilo opcionalmente sustituido por un halógeno o heteroarilo, en el que uno de R^1 y R^2 es alquilo;

R^3 es $-C(O)NR^5R^6$;

R^5 es alquilo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por alquilo;

R^6 es H;

R^9 es H o alquilo;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una forma particular de ejecución de la invención, A está unido al anillo triazol a través de un átomo de carbono.

En una forma particular de ejecución de la invención, A es $-CH_2-O-$.

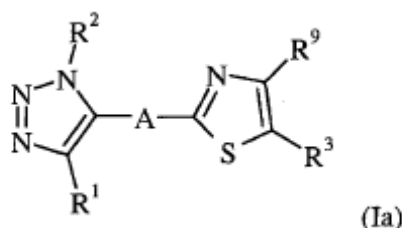
En una forma particular de ejecución de la invención, A es $-CH=CH-$.

En una forma particular de ejecución de la invención, X es S e Y es CR⁹; o X es CH e Y es O; o X es CH e Y es NR⁹.

En una forma particular de ejecución de la invención, X es S, Y es CR⁹, u es un enlace sencillo y v es un doble enlace; o X es CH, Y es O, u es un doble enlace y v es un enlace sencillo; o X es CH, Y es NR⁹, u es un doble enlace y v es un enlace sencillo.

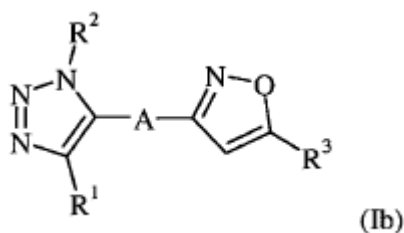
En una forma particular de ejecución de la invención, X e Y junto con los átomos de carbono y de nitrógeno a los que están unidos forman un heteroarilo de 5 eslabones que tiene dos heteroátomos, en especial X e Y junto con los átomos de carbono y de nitrógeno a los que están unidos forman un heteroarilo de 5 eslabones elegido entre tiazol-2-ilo, isoxazol-3-ilo y pirazol-3-ilo.

Una forma particular de ejecución de la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (Ia):



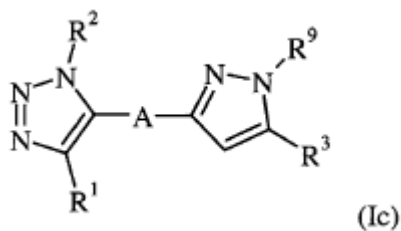
en la que A, R^1 , R^2 , R^3 , y R^9 tienen los significados aquí definidos.

Una forma particular de ejecución de la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (Ib):



en la que A, R¹, R², y R³ tienen los significados aquí definidos.

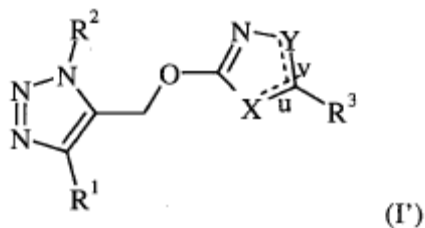
- 5 Una forma particular de ejecución de la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (Ic):



en la que A, R¹, R², R³ y R⁹ tienen los significados aquí definidos.

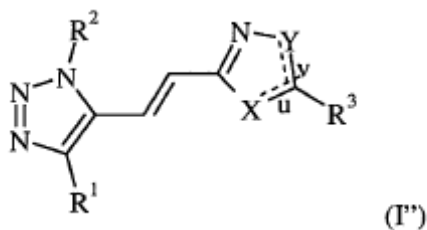
10

Una forma particular de ejecución de la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I'):



- 15 en la que X, Y, u, v, R¹, R² y R³ tienen los significados aquí definidos.

Una forma particular de ejecución de la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I''):



20

en la que X, Y, u, v, R¹, R² y R³ tienen los significados aquí definidos.

En una forma particular de ejecución de la invención, uno de R¹ y R² es alquilo y el otro es arilo opcionalmente sustituido por un halógeno o heteroarilo opcionalmente sustituido por un halógeno.

25

En una forma particular de ejecución de la invención, uno de R¹ y R² es metilo, etilo o butilo y el otro es fenilo opcionalmente sustituido por un halógeno, o piridinilo opcionalmente sustituido por un halógeno.

30

En una forma particular de ejecución de la invención, uno de R¹ y R² es metilo y el otro es fenilo sustituido por un flúor, o piridinilo.

En una forma particular de ejecución de la invención, R¹ es alquilo; y R² es arilo, o arilo sustituido por un halógeno.

En una forma particular de ejecución de la invención, R^1 es metilo y R^2 es fenilo sustituido por un flúor.

En una forma particular de ejecución de la invención, R^2 es alquilo; y R^1 es arilo, arilo sustituido por un halógeno, heteroarilo o heteroarilo sustituido por un halógeno.

En una forma particular de ejecución de la invención, R^2 es metilo y R^1 es fenilo sustituido por un flúor, o piridinilo.

En una forma particular de ejecución de la invención, R^3 es $-C(O)NR^5R^6$.

En una forma particular de ejecución de la invención, R^5 es alquilo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por alquilo.

En una forma particular de ejecución de la invención, R^5 es iso-propilo, oxetanilo sustituido por metilo, tetrahidropirranilo, o morfolinilo.

En una forma particular de ejecución de la invención, R^6 es H.

En una forma particular de ejecución de la invención, R^9 es H o alquilo.

En una forma particular de ejecución de la invención, R^9 es H o metilo.

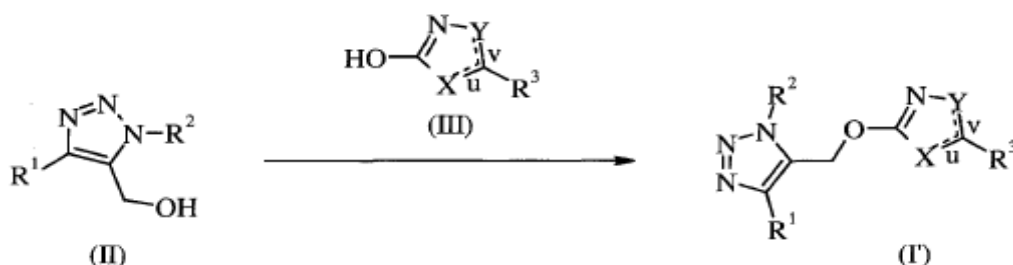
Una forma particular de ejecución de la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I) descritos en los ejemplos a título de compuestos individuales así como a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además, los sustituyentes presentados en los ejemplos específicos descritos a continuación constituyen a título individual formas de ejecución especiales separadas de la presente invención.

Los compuestos especiales de la fórmula (I) de la presente invención son los elegidos entre el grupo formado por:

(tetrahidropiran-4-il)-amida del ácido 3-[5-(4-fluor-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-isoxazol-5-carboxílico; (tetrahidropiran-4-il)-amida del ácido 5-[5-(4-fluor-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico; (tetrahidropiran-4-il)-amida del ácido 5-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico; morfolin-4-ilamida del ácido 5-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico; (3-metiloxetan-3-il)-amida del ácido 5-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico; isopropilamida del ácido 2-(((E)-2-[5-(4-fluor-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-vinil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico; (tetrahidropiran-4-il)-amida del ácido 2-(((E)-2-[5-(4-fluor-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-vinil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico; (tetrahidropiran-4-il)-amida del ácido 2-(((E)-2-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-vinil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico; isopropilamida del ácido 2-(((E)-2-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-vinil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico; isopropilamida del ácido 4-metil-2-[(E)-2-(3-metil-5-piridin-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-il)-vinil]-tiazol-5-carboxílico; (tetrahidropiran-4-il)-amida del ácido 4-metil-2-[(E)-2-(3-metil-5-piridin-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-il)-vinil]-tiazol-5-carboxílico; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

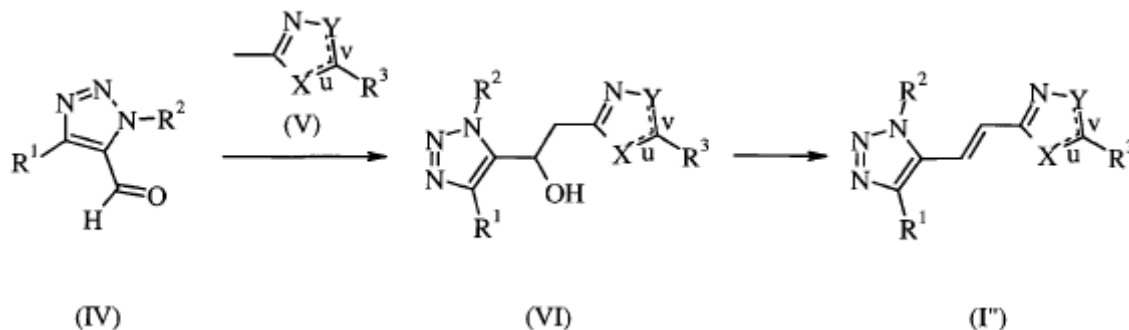
La invención se refiere además a un proceso de obtención de los compuestos de la fórmula (I) definidos previamente, que consiste en:

a) la reacción de un compuesto de la fórmula (II) con un compuesto de la fórmula (III) para formar un compuesto de la fórmula (I'), en la que A es $-CH_2-O-$



b) la reacción de un compuesto de la fórmula (IV) con un compuesto de la fórmula (V) para generar un compuesto de la fórmula (VI) y la posterior reacción de un compuesto de la fórmula (VI) para formar un compuesto de la fórmula (I'') en la que A es -CH=CH-

5



en las que X, Y, u, v, R¹, R² y R³ tienen los significados aquí definidos.

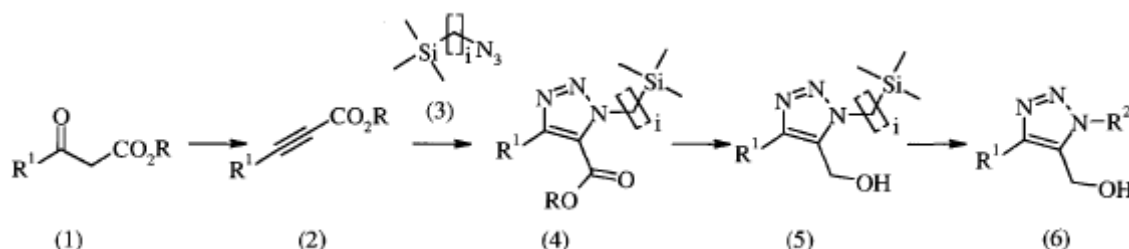
10

La invención se refiere también a los compuestos de la fórmula (I) definidos previamente, que pueden obtenerse por un proceso recién descrito.

15 Los compuestos de la fórmula (I) pueden obtenerse por los siguientes métodos estándar, descritos a continuación, en ellos A, X, Y, u, v, R, R² y R³ tienen los significados definidos antes y en las reivindicaciones, a menos que se indique otra cosa.

20 Los compuestos presentes de la fórmula (I'), en la que A es -CH₂-O- y R² es alquilo y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse con arreglo a los esquemas 1 y 2.

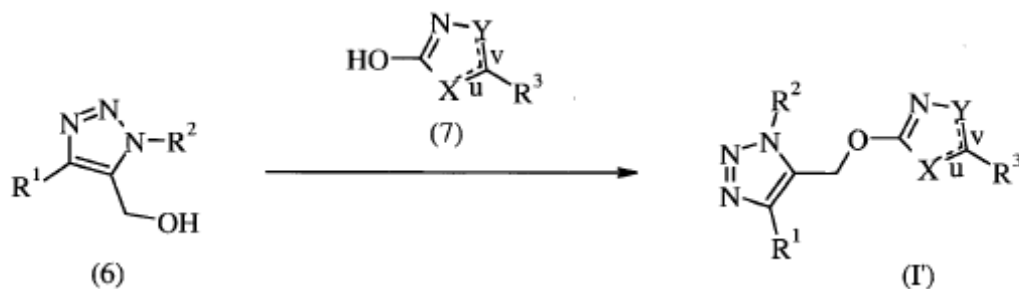
20



25 Esquema 1

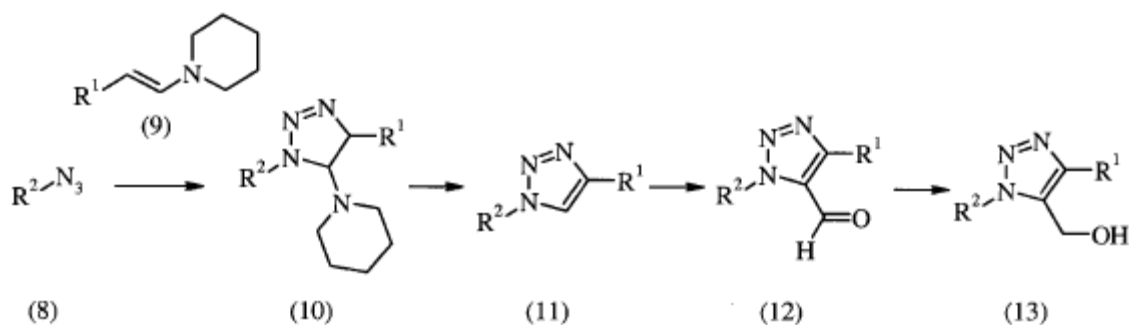
Según el esquema 1 se hacen reaccionar los compuestos de la fórmula (1), en la que R es alquilo, con óxido de trifenilfosfina y Tf₂O en presencia de una base, por ejemplo la trietilamina, en un disolvente adecuado, por ejemplo el 1,2-dicloroetano, para formar un compuesto de la fórmula (2). Como alternativa, los compuestos de la fórmula (1) pueden tratarse con una base fuerte, por ejemplo el BuLi, en presencia de cloroformiato de etilo en un disolvente adecuado para generar los compuestos de la fórmula (2). Se pueden hacer reaccionar con calentamiento los compuestos de la fórmula (2) con un compuesto de la fórmula (3), en la que i es un número entero de 1 a 7, en especial el 1, 2 ó 4, más en particular el 1, en un disolvente adecuado, por ejemplo el benceno, para obtener un compuesto de la fórmula (4). Los compuestos de la fórmula (4) pueden tratarse con un agente reductor, por ejemplo el hidruro de litio y aluminio, en un disolvente adecuado, por ejemplo el THF, para formar un compuesto de la fórmula (5). Los compuestos de la fórmula (5) pueden tratarse con TBAF en un disolvente adecuado, por ejemplo el THF en agua, para obtener un compuesto de la fórmula (6).

35



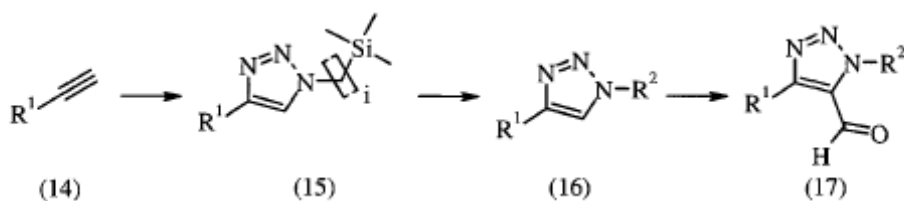
Esquema 2

- Según el esquema 2 se pueden hacer reaccionar los compuestos de la fórmula (6) con compuestos de la fórmula (7) en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo, en un disolvente adecuado, por ejemplo el THF, para sintetizar un compuesto de la fórmula (I'), en la que A es $-\text{CH}_2\text{O}-$ y R^2 es alquilo.
- Los compuestos presentes de la fórmula (I'), en la que A es $-\text{CH}_2\text{O}-$ y R^1 es alquilo y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse con arreglo a los esquemas 3 y 2:



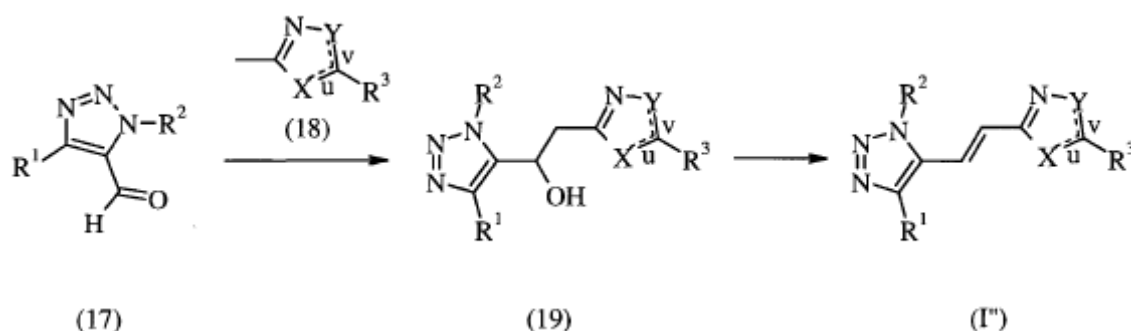
Esquema 3

- Los compuestos de la fórmula (8) pueden tratarse con compuestos de la fórmula (9) para formar los compuestos de la fórmula (10) que después del tratamiento con una base, por ejemplo el hidróxido potásico, en un disolvente adecuado, por ejemplo metanol, dan lugar a los compuestos de la fórmula (11). Después pueden tratarse los compuestos de la fórmula (11) con una base fuerte, por ejemplo el BuLi, en un disolvente adecuado, por ejemplo el THF y luego pueden hacerse reaccionar con DMF para obtener un compuesto de la fórmula (12). Los compuestos de la fórmula (12) pueden tratarse con un agente reductor, por ejemplo el borhidruro sódico, en un disolvente adecuado, por ejemplo el metanol, para generar un compuesto de la fórmula (13). Los compuestos de la fórmula (13) son equivalentes a los compuestos de la fórmula (6) en su reactividad posterior y pueden manipularse con arreglo a lo descrito previamente. Los presentes compuestos de la fórmula (I'), en la que A es $-\text{CH}_2\text{O}-$ y R^1 es alquilo y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse a partir de los compuestos de la fórmula (13) con arreglo al esquema 3.
- Los compuestos presentes de la fórmula (I''), en la que A es $-\text{CH}=\text{CH}-$ y R^2 es alquilo y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse con arreglo a los esquemas 4 y 5.



Esquema 4

Según el esquema 4 se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (14) con un compuesto de la fórmula (3), en la que i es un número entero de 1 a 7, en particular el 1, 2 ó 4, de modo más especial el 1, en presencia de Cu(I)I en un disolvente adecuado, por ejemplo la DMF, en presencia de una base, por ejemplo la DIPEA, para formar un compuesto de la fórmula (15), que después puede tratarse con TBAF en un disolvente adecuado, por ejemplo el THF en agua, para generar un compuesto de la fórmula (16). Como alternativa se puede tratar un compuesto de la fórmula (14) con Cu(I)I , con azida sódica y un compuesto de la fórmula IR^2 (yodometano) en presencia de ácido ascórbico en condiciones de activación, por ejemplo exposición a ultrasonidos, para generar un compuesto de la fórmula (16). Los compuestos de la fórmula (16) pueden tratarse a continuación con una base fuerte, por ejemplo el BuLi, en un disolvente adecuado, por ejemplo el THF, y hacerse reaccionar con DMF para obtener un compuesto de la fórmula (17).

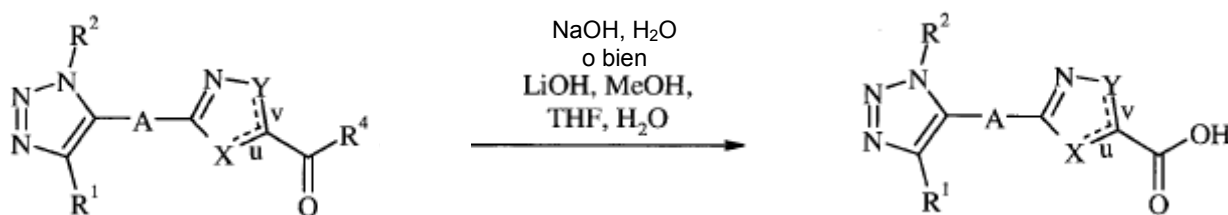


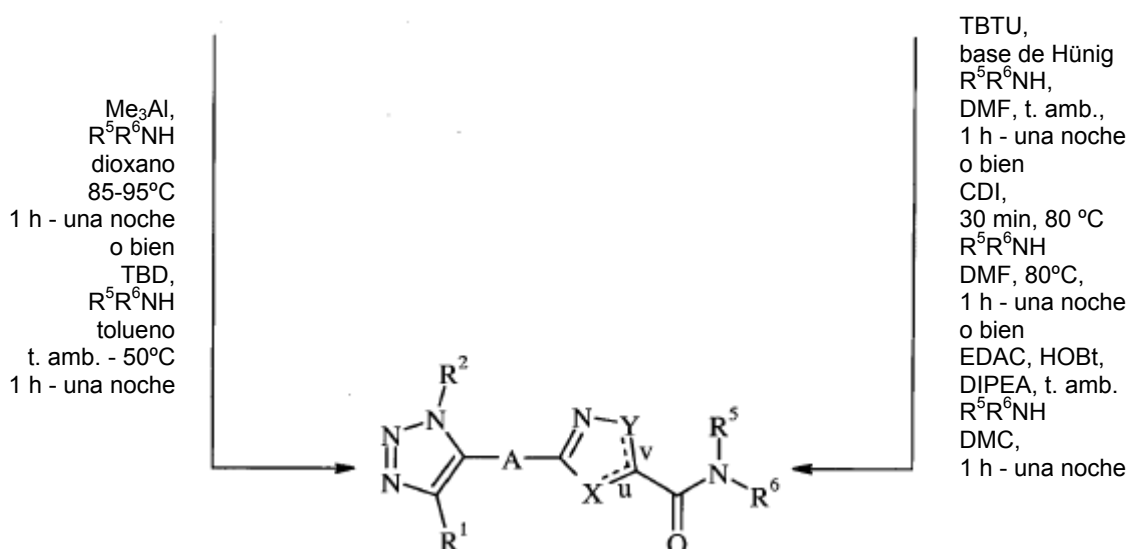
Esquema 5

Según el esquema 5 pueden hacerse reaccionar los compuestos de la fórmula (17) con compuestos de la fórmula (18) en presencia de una base fuerte, por ejemplo el BuLi, en un disolvente adecuado, por ejemplo el THF, para sintetizar un compuesto de la fórmula (19). Un compuesto de la fórmula (19) puede tratarse con ácido sulfúrico para formar los compuestos de la fórmula (I'').

Los compuestos presentes de la fórmula (I''), en la que A es $-\text{CH}=\text{CH}-$ y R^1 es alquilo y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse con arreglo a los esquemas 3 y 5. Los compuestos de la fórmula (16) son equivalentes a los compuestos de la fórmula (17) en su reactividad posterior y pueden manipularse con arreglo a lo descrito previamente.

Según el esquema 6 pueden obtenerse los compuestos de la fórmula (I), en la que $\text{R}^3 = -\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, con arreglo a métodos estándar a partir de los compuestos de la fórmula (I), en la que $\text{R}^3 = -\text{C}(\text{O})\text{R}^4$.





Esquema 6

En el supuesto de que su obtención no se describa en los ejemplos, los compuestos de la fórmula (I) así como todos los compuestos intermedios pueden obtenerse con arreglo a métodos similares o bien con arreglo a los métodos recién descritos. Los materiales de partida son productos comerciales, compuestos ya conocidos de la técnica o que pueden obtenerse por métodos ya conocidos de química orgánica o por analogía con los mismos.

La presente invención se refiere también a los compuestos de la fórmula (I) definidos previamente, cuando se obtienen por un proceso descrito en párrafos anteriores.

BuLi = n-butil-litio

CDI= 1,1'-carbonildiimidazol

DCM = diclorometano

DIPEA= N,N-diisopropiletilamina (base de Hünig)

DMF = dimetilformamida

EDAC = clorhidrato de la 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

HOBt = hidroxibenzotriazol

hv = alto vacío

on = durante una noche

r.t. = t. amb. = temperatura ambiente

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

TBTU = tetrafluorborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

Tf₂O = anhídrido trifluorometanosulfónico

THF = tetrahidrofurano

Otra forma de ejecución proporciona composiciones farmacéuticas o medicamentos que contienen los compuestos de la invención y un vehículo, diluyente o excipiente terapéuticamente inerte, así como métodos de uso de los compuestos de la invención para fabricar dichas composiciones y medicamentos.

Las composiciones se formulan, dosifican y administran de manera consistente con la buena práctica médica. Los factores a tomar en consideración en este contexto incluyen el trastorno concreto a tratar, el mamífero concreto a tratar, el estado clínico del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de actuación del agente, el método de administración, el régimen de administración y otros factores que los facultativos médicos ya conocen.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier medio adecuado, incluidas las administraciones oral, tópica (incluida la bucal y sublingual), rectal, vaginal, transdérmica, parenteral, subcutánea, intraperitoneal, intrapulmonar, intradérmica, intratecal, epidural e intranasal, y, si se desea para el tratamiento local, intralesional. Las infusiones parenterales incluyen las administraciones intramuscular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal y subcutánea.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en cualquier forma adecuada, p. ej., tabletas, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, nebulizaciones, supositorios, geles, emulsiones, emplastos, etc. Dichas composiciones pueden llevar los componentes convencionales de los preparados farmacéuticos, p. ej. diluyentes, vehículos, modificadores de pH, edulcorantes, cargas de relleno y otros agentes activos.

Una formulación típica se fabrica mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo o excipiente. Los expertos en farmacia ya conocen los vehículos y excipientes idóneos, que se han descrito con detalle, p. ej. en Ansel, H.C. y col., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, A.R. y col., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; y Rowe, R.C., *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Las formulaciones pueden incluir además uno o varios tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, humectantes, lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, deslizantes, auxiliares de proceso, colorantes, edulcorantes, fragancias, saborizantes, diluyentes y otros aditivos conocidos para conferir al fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo) una forma de presentación elegante o para facilitar la fabricación del producto farmacéutico (es decir, del medicamento).

La dosificación con la que pueden administrarse los compuestos de la invención puede variar dentro de amplios límites y, como es obvio, deberá ajustar a los requisitos individuales de cada caso particular. En general, en el caso de la administración oral podría ser apropiada una dosificación diaria aprox. de 0,1 a 1000 mg por persona de un compuesto de general fórmula (I), aunque el límite superior mencionado podrá rebasarse también si se considera necesario.

Un ejemplo de una forma de dosificación oral adecuada, que contiene aprox. de 100 mg a 500 mg del compuesto de la invención mezclado con aprox. de 90 a 30 mg de lactosa anhidra, aprox. de 5 a 40 mg de croscarmelosa sódica, aprox. de 5 a 30 mg de polivinilpirrolidona (PVP) K30 y aprox. de 1 a 10 mg de estearato magnésico. En primer lugar se mezclan entre sí los ingredientes pulverulentos y después se mezclan con una solución de la PVP. La composición resultante puede secarse, granularse, mezclarse con el estearato magnésico y comprimirse en forma de tableta empleando un equipo de maquinaria convencional.

Un ejemplo de formulación de aerosol puede fabricarse disolviendo por ejemplo de 10 a 100 mg del compuesto de la invención en una solución tampón apropiada, p. ej. un tampón fosfato, añadir un agente tónico, p. ej. una sal, por ejemplo cloruro sódico, si se desea. La solución puede filtrarse, p. ej., empleando un filtro de 0,2 μm , para separar las impurezas y los contaminantes.

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

La invención se refiere, pues, también a las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto definido en párrafos anteriores y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La invención abarca igualmente a los compuestos descritos previamente para el uso de sustancias terapéuticamente activas.

La invención abarca igualmente a los compuestos descritos previamente para el uso de sustancias terapéuticamente activas destinadas al tratamiento o la prevención de enfermedades relacionadas con el receptor del GABA A $\alpha 5$.

La invención abarca igualmente a los compuestos descritos previamente para el uso de sustancias terapéuticamente activas destinadas al tratamiento o la prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, los trastornos cognitivos, la enfermedad de Alzheimer, los déficits de memoria, la esquizofrenia, los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, los trastornos bipolares, el autismo, el síndrome de Down, la neurofibromatosis de tipo I, los trastornos del sueño, los trastornos del ritmo circadiano, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la demencia causada por el SIDA, los trastornos psicóticos, el trastorno psicótico inducido por las drogas, los trastornos de ansiedad, el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de pánico, el trastorno de la alucinación, los trastornos obsesivo/compulsivos, el trastorno de estrés agudo, las adicciones a las drogas, los trastornos locomotores, la enfermedad de Parkinson, el síndrome de piernas inquietas, los trastornos de deficiencia cognitiva, la demencia de infarto múltiple, los trastornos del humor, la depresión, los estados patológicos

neuropsiquiátricos, la psicosis, el trastorno de déficit de atención/hiperactividad, el dolor neuropático, la apoplejía y los trastornos de atención o para el uso de intensificadores cognitivos.

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

La invención abarca igualmente el uso de los compuestos descritos previamente para el tratamiento o la prevención de enfermedades relacionadas con el receptor del GABA A $\alpha 5$.

La invención abarca también el uso de compuestos descritos previamente para el tratamiento o la prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, los trastornos cognitivos, la enfermedad de Alzheimer, los déficits de memoria, la esquizofrenia, los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, los trastornos bipolares, el autismo, el síndrome de Down, la neurofibromatosis de tipo I, los trastornos del sueño, los trastornos del ritmo circadiano, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la demencia causada por el SIDA, los trastornos psicóticos, el trastorno psicótico inducido por las drogas, los trastornos de ansiedad, el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de pánico, el trastorno de la alucinación, los trastornos obsesivo/compulsivos, el trastorno de estrés agudo, las adicciones a las drogas, los trastornos locomotores, la enfermedad de Parkinson, el síndrome de piernas inquietas, los trastornos de deficiencia cognitiva, la demencia de infarto múltiple, los trastornos del humor, la depresión, los estados patológicos neuropsiquiátricos, la psicosis, el trastorno de déficit de atención/hiperactividad, el dolor neuropático, la apoplejía y los trastornos de atención o para la intensificación cognitiva.

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

Más en particular, la presente invención se refiere al uso de compuestos descritos en páginas anteriores para el tratamiento, la prevención y/o el retardo del progreso de los estados patológicos del SNC causados por defectos en el desarrollo neurológicos, que se traducen en una inhibición GABAérgica excesiva en el córtex y en el hipocampo, dichos estados patológicos del SNC se eligen entre los déficits cognitivos del síndrome de Down, del autismo, de la neurofibromatosis de tipo I, o secuelas de la apoplejía.

El tratamiento o la prevención de los trastornos cognitivos, la enfermedad de Alzheimer, la esquizofrenia, los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, el síndrome de Down y la neurofibromatosis de tipo I, son formas de ejecución particulares de la presente invención.

Una forma particular de ejecución de la invención abarca el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer.

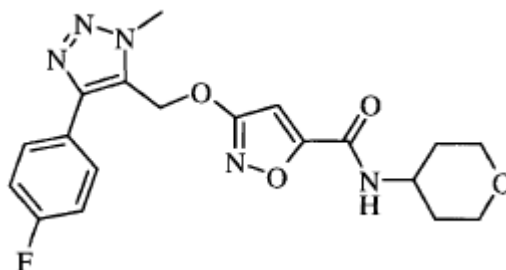
Una forma particular de ejecución de la invención abarca el tratamiento o la prevención del síndrome de Down.

Una forma particular de ejecución de la invención abarca el tratamiento o la prevención de la neurofibromatosis de tipo I.

La invención se comprenderá más plenamente con referencia a los ejemplos que siguen.

Ejemplo 1

(tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 3-[5-(4-fluor-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-isoxazol-5-carboxílico



a) (4-fluor-fenil)-propinoato de etilo

Se obtiene de modo similar a Synthesis Communications 3, 217-218, 1989. A una solución del óxido de trifenilfosfina (3,77 g, 14 mmoles) en 1,2-dicloroetano (42 ml) se le añade por goteo a 0 °C el anhídrido trifluorometanosulfónico (2,25 ml, 14 mmoles) y se agita la suspensión gris a 0°C durante 15 min. Después se añade una solución de 3-(4-fluor-fenil)-3-oxopropionato de etilo (2,85 g, 14 mmoles) en 1,2-dicloroetano (14 ml) y después se realiza la adición por goteo a 0 °C de la trietilamina (3,78 ml, 28 mmoles). Se mantiene la solución marrón en ebullición a reflujo durante 2,5 h. Se enfría la mezcla, se vierte sobre agua-hielo, se separa la fase orgánica, se lava con salmuera, se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra. Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo del 0 al 20% en heptano) se obtiene el compuesto epigrafiado (1,53 g, 59%) en forma de sólido amarillo. EM: m/e = 193,2 [M+H]⁺.

b) 5-(4-fluor-fenil)-3-trimetilsilanilmetil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxilato de etilo

A una solución del (4-fluor-fenil)-propinoato de etilo (1,45 g, 7,55 mmoles) en benceno (25 ml) se le añade el azidometil-trimetil-silano (1,17 g, 9,05 mmoles) y en atmósfera de nitrógeno se mantiene la mezcla reaccionante en ebullición a reflujo durante 72 h. Se añade otro lote de azidometil-trimetil-silano (0,29 g, 2,26 mmoles) y se continúa el reflujo durante 5 h. Se concentra la mezcla y por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo del 0 al 50% en heptano) se obtiene el compuesto epigrafiado (1,0 g, 41%) en forma de aceite amarillo. EM: m/e = 322,2 [M+H]⁺.

c) [5-(4-fluor-fenil)-3-trimetilsilanilmetil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol

A una solución del 5-(4-fluor-fenil)-3-trimetilsilanilmetil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxilato de etilo (880 mg, 2,74 mmoles) en THF seco (8,2 ml) se le añade en porciones a 0° C el hidruro de litio y aluminio (119 mg, 3,15 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 0 °C durante 1 h. Después se añaden agua (119 µl) y NaOH (del 15%, 119 µl) y de nuevo agua (357 µl). Se separa el precipitado por filtración y se concentra el líquido filtrado. Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo del 0 al 100% en heptano) se obtiene el compuesto epigrafiado (649 mg, 85%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 280,1 [M+H]⁺.

d) [5-(4-fluor-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol

A una solución del [5-(4-fluor-fenil)-3-trimetilsilanilmetil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol (616 mg, 2,20 mmoles) en THF (37 ml) se le añade agua (79 µl, 4,41 mmoles) y después se le añade por goteo a 0 °C el fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, 2,65 ml, 2,65 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 0 °C durante 15 min. Se vierte la mezcla resultante sobre agua y después se evapora el THF. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo del 0 al 100% en heptano) se obtiene el compuesto epigrafiado (410 mg, 90%) en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 208,0 [M+H]⁺.

e) 3-[5-(4-fluor-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-isoxazol-5-carboxilato de metilo

En atmósfera de argón a una solución del [5-(4-fluor-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol (290 mg, 1,4 mmoles) en THF (30 ml) se le añaden a temperatura ambiente el 3-hidroxi-5-isoxazolcarboxilato de metilo (200 mg, 1,4 mmoles) y la trifenilfosfina (477 mg, 1,82 mmoles). Después se añade el azodicarboxilato de dietilo (641 µl, 3,5 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 72 h. Por concentración y purificación mediante cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo del 20 al 50% en heptano) se obtiene el compuesto epigrafiado (464 mg, 100%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 333,2 [M+H]⁺.

f) ácido 3-[5-(4-fluor-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-isoxazol-5-carboxílico

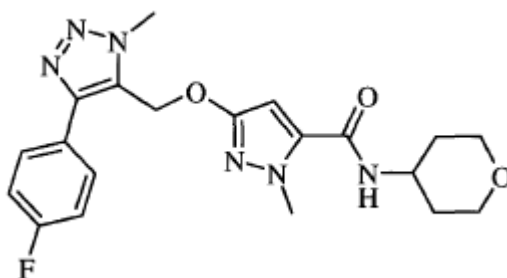
Se añade por goteo una solución de hidróxido sódico (2 N, 10 ml) a una suspensión del 3-[5-(4-fluorfenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-isoxazol-5-carboxilato de metilo (460 mg, 1,38 mmoles) en dioxano (20 ml) y se calienta la mezcla reaccionante a 90 °C durante 1,5 h. Se concentra la mezcla reaccionante, se acidifica con HCl (2N) y se separa el precipitado resultante por filtración, obteniéndose el producto epigrafiado (320 mg, 73%) en forma de sólido blanco, que se emplea directamente para el paso siguiente.

g) (tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 3-[5-(4-fluor-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-isoxazol-5-carboxílico

A una solución del ácido 3-[5-(4-fluor-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-isoxazol-5-carboxílico (40 mg, 0,13 mmoles) y el TBTU (64,6 mg, 0,20 mmoles) en DMF (2,0 ml) se le añade la DIPEA (106,9 µl, 0,63 mmoles). Después se añade el 4-aminotetrahidropirano (14 mg, 0,14 mmoles) y en atmósfera de Ar se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentra la mezcla y por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo del 50 al 100 % en heptano) se obtiene el compuesto epigrafiado (35 mg, 70%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 402,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 2

(tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 5-[5-(4-fluor-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



a) 5-[5-(4-fluor-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-2H-pirazol-3-carboxilato de metilo

En atmósfera de argón a una solución del [5-(4-fluor-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol (290 mg, 1,4 mmoles) en THF (30 ml) se le añaden a temperatura ambiente el 5-hidroxi-2-metil-2H-pirazol-3-carboxilato de metilo (218 mg, 1,4 mmoles) y la trifenilfosfina (477 mg, 1,82 mmoles). Después se añade el azodicarboxilato de dietilo (641 µl, 3,5 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 h. Por concentración y purificación mediante cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo del 20 al 50 % en heptano) se obtiene el compuesto epigrafiado (483 mg, 100%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 346,2 [M+H]⁺.

b) ácido 5-[5-(4-fluor-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

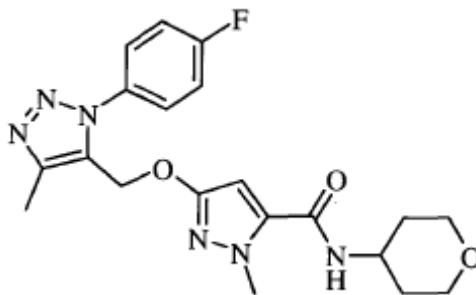
Se añade por goteo una solución de hidróxido sódico (2 N, 10 ml) a una suspensión de NAME (480 mg, 1,39 mmoles) en dioxano (20 ml) y se calienta la mezcla reaccionante a 90°C durante 1,5 h. Se concentra la mezcla reaccionante, se acidifica con HCl (2N), y se separa el precipitado resultante por filtración, obteniéndose el producto epigrafiado (340 mg, 74%) en forma de sólido blanco, que se emplea directamente para el paso siguiente. EM: m/e = 330,2 [M+H]⁺.

c) (tetrahidropiran-4-il)-amida del ácido 5-[5-(4-fluor-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

A una solución del NAME (40 mg, 0,13 mmoles) y el TBTU (64,6 mg, 0,20 mmoles) en DMF (2,0 ml) se le añade la DIPEA (106,9 µl, 0,63 mmoles). Después se añade el 4-aminotetrahidropirano (13 mg, 0,13 mmoles) y en atmósfera de Ar se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentra la mezcla y por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo del 50 al 100 % en heptano) se obtiene el compuesto epigrafiado (42 mg, 85%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 415,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 3

(tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 5-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



a) 1-azido-4-fluor-benceno

5 Se obtiene de modo similar al descrito en J. Org. Chem. 54, 5938-5945, 1989. A una solución de ácido sulfúrico (40 ml) y ácido trifluoroacético (200 ml) se le añade por goteo la 4-fluoranolina (22,1 ml, 0,23 moles). Después enfriando con hielo se añade a 15-18°C durante 30 min una solución de nitrito sódico (20,6 g, 0,3 moles) en agua (200 ml). Se agita la solución durante 30 min manteniéndola sobre el baño de hielo. Se añade por goteo durante 30 min una solución de azida sódica (25,42 g, 0,39 moles) en agua (150 ml). La mezcla espuma y la temperatura sube a 10 °C
10 manteniendo el enfriamiento con un baño de hielo. Se agita la mezcla reaccionante sin enfriamiento durante 1 h, después se extrae con éter de dietilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, dos veces. Se diluyen las fases orgánicas reunidas con una solución acuosa saturada de carbonato sódico (500 ml) hasta que la mezcla se vuelve básica. Se separa la fase orgánica, se lava con salmuera y se extrae de nuevo con éter de dietilo. Se secan las fases orgánicas con sulfato sódico y se concentran a 40°C, con un mínimo de 50 mbares (casi con destilación de producto), obteniéndose el producto epigrafiado (30,42 g, 96%) en forma de líquido marrón.

b) 1-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-piperidina

20 Se obtiene de modo similar al descrito en EP 0 433 842 A2. En ausencia de luz se agita enfriando con hielo una mezcla del 1-azido-4-fluor-benceno (2,80 g, 20 mmoles) y la 1-(1propenil)-piperidina (del 18%, 14,2 g, 20 mmoles) (la reacción es ligeramente exotérmica en su inicio) y a temperatura ambiente durante 144 h. Se añade hexano a la solución marrón, formándose un sólido, que se separa por filtración, se lava con hexano y se seca con alto vacío (hv), obteniéndose el producto epigrafiado (1,1 g) en forma de sólido ligeramente rosa. Se concentra el líquido filtrado y por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo del 10 al 50 % en heptano) se
25 obtiene el compuesto epigrafiado (4,34 g) en forma de sólido ligeramente amarillo. Rendimiento total = 5,44 g (98%). EM: m/e = 263,1 [M+H]⁺.

c) 1-(4-fluor-fenil)-4-metil-1H-[1,2,3]triazol

30 Se obtiene de modo similar al descrito en EP 0 433 842 A2. Se calienta a reflujo durante 6 h una mezcla de la 1-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-piperidina (1,15 g, 0,004 moles) y el hidróxido potásico en MeOH (2 N, 29,2 ml, 58 mmoles) y después se enfría a temperatura ambiente. Se vierte la mezcla sobre agua, se extrae con éter de dietilo, se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran, obteniéndose el producto epigrafiado (555 mg) en forma de sólido blanco. Se concentra el líquido filtrado y por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo del 10 al 60% en heptano) se
35 obtiene el compuesto epigrafiado (41 mg, 79%) en forma de sólido blanco mate. Rendimiento total = 596 mg (77%). EM: m/e = 178,1 [M+H]⁺.

d) 3-(4-fluor-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-carbaldehído

40 En atmósfera de argón a una solución del 1-(4-fluor-fenil)-4-metil-1H-[1,2,3]triazol (3,67 g, 21 mmoles) en THF (110 ml) se le añade por goteo a -75 °C el n-BuLi (1,6 M en hexano, 15,53 ml, 25 mmoles). Se agita la solución resultante a -75 °C durante 1 h, después se le añade por goteo a -75 °C la DMF (2,1 ml, 27 mmoles) y se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h. Se vierte la mezcla sobre una solución saturada de cloruro amónico, se extrae con acetato de etilo, se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo del 0 al 100 % en heptano) se obtiene el compuesto epigrafiado (3,85 g, 91%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 206,2 [M]⁺.

e) [3-(4-fluor-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol

A una solución del 3-(4-fluor-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-carbaldehído (2,28 g, 11 mmoles) en MeOH (180 ml) se le añade a 0 °C el borhidruro sódico (210 mg, 6,0 mmoles) y se agita la mezcla resultante a 0 °C durante 30 min. Se vierte la mezcla sobre una solución saturada de cloruro amónico, se extrae con acetato de etilo, se reúnen los

extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado (2,05 g, 89%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 208,2 [M]⁺.

f) 5-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxilato de metilo

En atmósfera de argón a una solución del [3-(4-fluor-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol (500 mg, 2 mmoles) en THF (30 ml) se le añaden a temperatura ambiente el 5-hidroxi-2-metil-2H-pirazol-3-carboxilato de metilo (377 mg, 2 mmoles) y la trietilfosfina (823 mg, 3 mmoles). Después se añade el azodicarboxilato de dietilo (~40% en tolueno, 1,44 ml, 3 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 24 h. Por concentración y purificación mediante cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo del 20 al 50 % en heptano y después metanol al 2% en diclorometano) se obtiene el compuesto epigrafiado (671 mg, 81%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 346,1 [M+H]⁺.

g) ácido 5-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

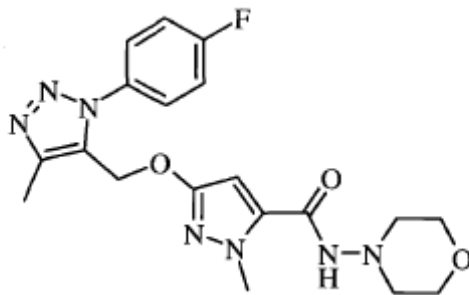
Se añade por goteo una solución de hidróxido de litio monohidratado (146 mg, 3,48 mmoles) en agua (6 ml) a una suspensión del 5-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxilato de metilo (600 mg, 1,74 mmoles) en THF (6 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h, se concentra, se disuelve el residuo en agua, se acidifica con HCl (1N) y se separa el precipitado resultante por filtración, obteniéndose el producto epigrafiado (544 mg, 95%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 330,2 [M-H]⁻.

h) (tetrahidropiran-4-il)-amida del ácido 5-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

A una solución del ácido 5-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (85 mg, 0,26 mmoles) y el TBTU (91 mg, 0,28 mmoles) en DMF (3,0 ml) se le añade la DIPEA (220 µl, 1,28 mmoles). Después se añade el 4-aminotetrahidropirano (29 mg, 0,28 mmoles) y en atmósfera de Ar se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se concentra la mezcla y por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo del 50 al 100 % en heptano) se obtiene el compuesto epigrafiado (72 mg, 68%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 415,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 4

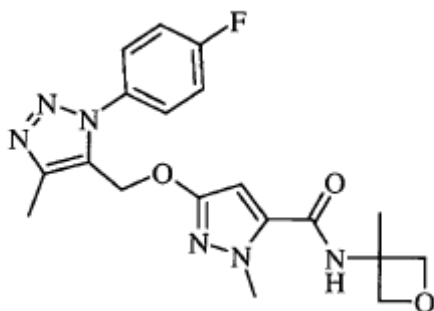
morfolin-4-ilamida del ácido 5-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



Tal como se describe en el ejemplo 3, se convierte el ácido 5-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (85 mg, 0,26 mmoles), empleando la 4-aminomorfolina en lugar del 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto epigrafiado (86 mg, 81%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 416,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 5

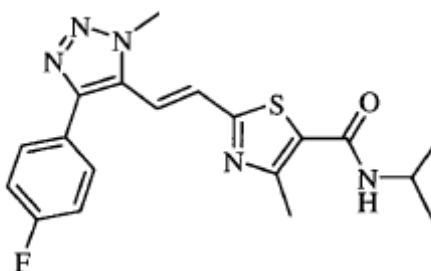
(3-metil-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico



Tal como se describe en el ejemplo 3, se convierte el ácido 5-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (85 mg, 0,26 mmoles), empleando la 3-metil-3-oxetanamina en lugar del 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto epigrafiado (98 mg, 95%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 401,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 6

isopropilamida del ácido 2-[(E)-2-[5-(4-fluor-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico



a) 4-(4-fluor-fenil)-1-trimetilsilanilmetil-1H-[1,2,3]triazol

A una suspensión del yoduro de cobre (I) (1,14 g, 20 % molar) en DMF (300 ml) se le añaden a temperatura ambiente la DIPEA (5,14 ml, 6,0 mmoles) y el 4-fluorfenilacetileno (3,60 g 30 mmoles) y después se le añade el trimetil(triazometil)silano (3,88 g, 30,0 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante resultante a temperatura ambiente durante 18 h. Se vierte la mezcla sobre agua:salmuera (1:1) y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo del 0 al 100 % en heptano) se obtiene el compuesto epigrafiado (5,96 g, 80%) en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 250,1 [M+H]⁺.

b) 4-(4-fluor-fenil)-1-metil-1H-[1,2,3]triazol

A una solución del 4-(4-fluor-fenil)-1-trimetilsilanilmetil-1H-[1,2,3]triazol (5,80 g, 23 mmoles) en THF (85 ml) se le añaden por goteo a 0 °C agua (840 µl, 47 mmoles) y después el fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, 27,9 ml, 28 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 0 °C durante 1 h. Se vierte la mezcla resultante sobre agua y después se evapora el THF. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo del 50 al 100 % en heptano) se obtiene el compuesto epigrafiado (4,0 g, 98%) en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 178,1 [M+H]⁺.

c) 5-(4-fluor-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-carbaldehído

En atmósfera de argón a una solución del 4-(4-fluor-fenil)-1-metil-1H-[1,2,3]triazol (709 mg, 4,0 mmoles) en THF (20 ml) se le añade por goteo a -75 °C el n-BuLi (1,6 M en hexano, 3,0 ml, 4,8 mmoles). Se agita la solución resultante a -75 °C durante 1 h, después se añade por goteo a -75 °C la DMF (401 µl, 5,2 mmoles) y se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h. Se vierte la mezcla sobre una solución saturada de cloruro amónico, se extrae con acetato de etilo, se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo del 0 al 100 % en heptano) se obtiene el compuesto epigrafiado (773 mg, 94%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 206,2 [M]⁺.

d) 2-{2-[5-(4-fluor-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-hidroxi-etil}-4-metil-tiazol-5-carboxilato de metilo

En atmósfera de Ar a una suspensión del ácido 2,4-dimetiltiazol-5-carboxílico (236 mg, 1,5 mmoles) en THF (12 ml) se le añade por goteo a -75 °C el n-BuLi (1,6 M en hexanos, 1,88 ml, 3,0 mmoles). Se agita la suspensión marrón a -75 °C durante 2 h, se le añade a -75 °C una solución del 5-(4-fluor-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-carbaldehído (308 mg, 1,50 mmoles) en THF (4,5 ml) y se agita la suspensión marrón a -75 °C durante 2 h. Se trata la mezcla con una solución acuosa de ácido cítrico (al 5%, 15 ml) y se deja calentar a temperatura ambiente. Se vierte la mezcla sobre una solución saturada de cloruro amónico, se extrae con acetato de etilo, se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, metanol del 0 al 30% en diclorometano) se obtiene el ácido 2-{2-[5-(4-fluor-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-hidroxi-etil}-4-metil-tiazol-5-carboxílico (417 mg, 77%) en forma de espuma amarilla. Después se disuelve el ácido en metanol (4 ml) y éter de dietilo (2 ml) y se añade por goteo el trimetilsilildiazometano (2M en éter de dietilo, 5 x 0,38 ml, 3,75 mmoles). Se trata la mezcla reaccionante con unas gotas de AcOH y se concentra. Al aceite marrón se le añade el hidróxido sódico (1 N, 20 ml) y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, metanol del 0 al 30% en diclorometano) se obtiene el compuesto epigrafiado (214 mg, 38%) en forma de espuma ligeramente marrón. EM: m/e = 377,3 [M+H]⁺.

e) ácido 2-{(E)-2-[5-(4-fluor-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-vinil}-4-metil-tiazol-5-carboxílico

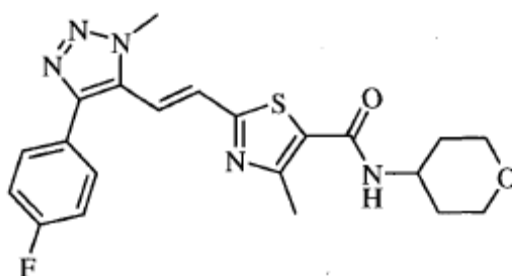
En atmósfera de Ar se calienta a 160 °C durante 2 h una suspensión del 2-{2-[5-(4-fluor-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-hidroxi-etil}-4-metil-tiazol-5-carboxilato de metilo (204 mg, 0,54 mmoles) en ácido sulfúrico (conc., 3,19 ml). Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se vierte sobre hielo, se extrae con acetato de etilo, se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado (165 mg, 88%) en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 343,0 [M-H]⁻.

f) isopropilamida del ácido 2-{(E)-2-[5-(4-fluor-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-vinil}-4-metil-tiazol-5-carboxílico

A una solución del ácido 2-{(E)-2-[5-(4-fluor-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-vinil}-4-metil-tiazol-5-carboxílico (75 mg, 0,22 mmoles) y el TBTU (77 mg, 0,24 mmoles) en DMF (0,4 ml) se le añade la DIPEA (186 µl, 1,09 mmoles). Después se añade la isopropilamina (21 µl, 0,24 mmoles) y en atmósfera de Ar se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentra la mezcla y por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, metanol del 1 al 5% en diclorometano) se obtiene el compuesto epigrafiado (28 mg, 33%) en forma de sólido blanco mate después de realizar la recristalización en acetato de etilo y heptano. EM: m/e = 386,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 7

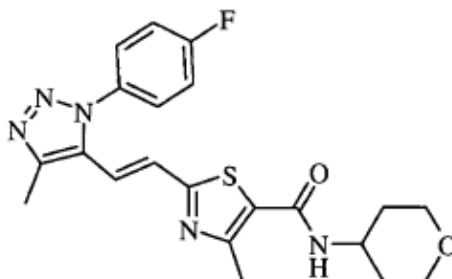
(tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 2-{(E)-2-[5-(4-fluor-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-vinil}-4-metil-tiazol-5-carboxílico



Tal como se describe en el ejemplo 6f, se convierte el ácido 2-{(E)-2-[5-(4-fluor-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-vinil}-4-metil-tiazol-5-carboxílico (75 mg, 0,22 mmoles), empleando el 4-aminotetrahidropirano en lugar de la isopropilamina, en el compuesto epigrafiado (63 mg, 68%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 428,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 8

(tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 2-{(E)-2-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-vinil}-4-metil-tiazol-5-carboxílico



a) 2-{2-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-hidroxi-etil}-4-metil-tiazol-5-carboxilato de metilo

- 5 Tal como se describe en el ejemplo 7d, se convierte el 3-(4-fluor-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-carbaldehído (630 mg, 3,1 mmoles), en lugar del 5-(4-fluor-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-carbaldehído, en el compuesto epigrafiado (392 mg, 34%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente marrón. EM: m/c = 377,3 [M+H]⁺.

b) ácido 2-[(E)-2-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico

- 10 En atmósfera de Ar se calienta a 160 °C durante 30 min una suspensión del 2-{2-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-hidroxi-etil}-4-metil-tiazol-carboxilato de metilo (355 mg, 0,94 mmoles) en ácido sulfúrico (conc., 5,9 ml). Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se vierte sobre hielo, se extrae con acetato de etilo, se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado (249 mg, 77%) en forma de sólido gris. EM: m/e = 345,1 [M+H]⁺.

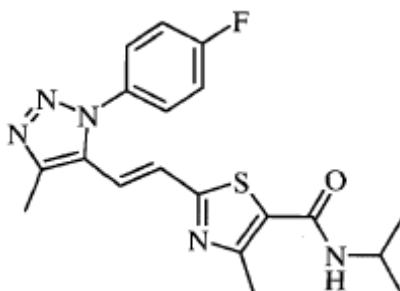
c) (tetrahidropiran-4-il)-amida del ácido 2-[(E)-2-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico

- 20 A una solución del ácido 2-[(E)-2-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico (72 mg, 0,21 mmoles) y el TBTU (74 mg, 0,23 mmoles) en DMF (3 ml) se le añade la DIPEA (178 µl, 1,05 mmoles). Después se añade el 4-aminotetrahidropirano (23 mg, 0,23 mmoles) y en atmósfera de Ar se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentra la mezcla y por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo del 30 al 80% en heptano) se obtiene el compuesto epigrafiado (68 mg, 76%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 428,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 9

isopropilamida del ácido 2-[(E)-2-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico

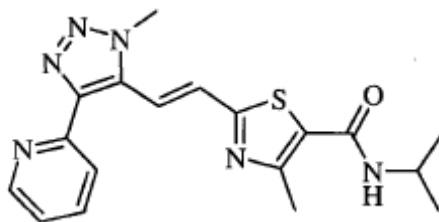
30



- 35 Tal como se describe en el ejemplo 8c, se convierte el ácido 2-[(E)-2-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico (72 mg, 0,21 mmoles), empleando la isopropilamina en lugar del 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto epigrafiado (57 mg, 71%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 386,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 10

- 40 isopropilamida del ácido 4-metil-2-[(E)-2-(3-metil-5-piridin-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-il)-vinil]-tiazol-5-carboxílico



a) 2-etinil-piridina

- 5 A una mezcla de 2-piridinacetaldehído (0,96 ml, 10 mmoles) en MeOH (43 ml) se le añade a temperatura ambiente el carbonato potásico (2,76 g, 20 mmoles) y después una solución del (1-diazo-2-oxo-propil)-fosfonato de dimetilo (2,14 g, 11 mmoles) en MeOH (14 ml) y se agita la mezcla resultante durante 1,5 h. Se vierte la mezcla sobre una solución de carbonato sódico (1 M), se extrae con acetato de etilo, se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, éter de dietilo) se obtiene el compuesto epigrafiado (728 mg, 71%) en forma de líquido amarillo. EM: m/e = 103,0 [M]⁺.

b) 2-(1-trimetilsilanilmetil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-piridina

- 15 A una suspensión del yoduro de cobre (I) (1,36 g, 20 % molar) en DMF (360 ml) se le añade a temperatura ambiente la DIPEA (6,31 ml, 36 mmoles) y la 2-etinil-piridina (110 µl, 1,00 mmoles) y después se le añade el trimetil(triazometil)silano (3,69 g, 36 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante resultante a temperatura ambiente durante 18 h. Se vierte la mezcla sobre agua:salmuera (1:1) y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo del 0 al 50 % en heptano) se obtiene el compuesto epigrafiado (6,05 g, 73%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 233,1 [M+H]⁺.

c) 2-(1-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-piridina

- 25 A una solución de la 2-(1-trimetilsilanilmetil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-piridina (6,05 g, 26 mmoles) en THF (435 ml) se le añade agua (0,94 ml, 52 mmoles) y después por goteo a 0 °C el fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, 31,2 ml, 31 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 0 °C durante 1 h. Se vierte la mezcla resultante sobre agua y se evapora el THF. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo del 0 al 100 % en heptano) se obtiene el compuesto epigrafiado (3,53 g, 85%) en forma de sólido ligeramente marrón. EM: m/e = 161,2 [M+H]⁺.

d) 3-metil-5-piridin-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-carbaldehído

- 35 En atmósfera de Ar a una solución de la 2-(1-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-piridina (3,52 g, 22 mmoles) en THF (112 ml) se le añade por goteo a -75 °C el n-BuLi (1,6 M en hexano, 16,5 ml, 4,96 mmoles). Se agita la suspensión ligeramente marrón resultante a -75 °C durante 1 h. Después se añade por goteo a -75 °C la DMF (2,20 ml, 29 mmoles) y se deja calentar la solución amarilla a temperatura ambiente durante 1 h. Se vierte la mezcla sobre una solución saturada de cloruro amónico, se extrae con acetato de etilo, se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo del 0 al 100 % en heptano) se obtiene el compuesto epigrafiado (3,75 g, 91%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 188,0 [M]⁺.

e) ácido 2-[2-hidroxi-2-(3-metil-5-piridin-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-il)-etil]-4-metiltiazol-5-carboxílico

- 45 En atmósfera de Ar a una suspensión del ácido 2,4-dimetiltiazol-5-carboxílico (157 mg, 1,0 mmoles) en THF (8 ml) se le añade por goteo a -75 °C el n-BuLi (1,6 M en hexano, 1,25 ml, 2,0 mmoles). Se agita la suspensión marrón a -75 °C durante 2 h, se le añade a -75 °C una solución del 3-metil-5-piridin-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-carbaldehído (188 mg, 1,0 mmoles) en THF (3 ml) y se agita la suspensión marrón a -75 °C durante 2 h. Se trata la mezcla con una solución acuosa de ácido cítrico (5%, 10 ml) y se deja calentar a temperatura ambiente. Se vierte la mezcla sobre una solución saturada de cloruro amónico, se extrae con acetato de etilo, se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Purificación mediante recristalización en acetato de etilo-heptano se obtiene el compuesto epigrafiado (288 mg, 83%) en forma de sólido ligeramente rojo. EM: m/e = 344,0 [M-H]⁻.

f) ácido 4-metil-2-[(E)-2-(3-metil-5-piridin-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-il)-vinil]-tiazol-5-carboxílico

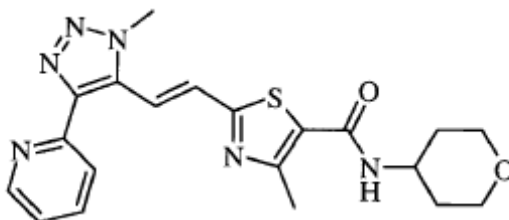
En atmósfera de Ar se calienta a 160 °C durante 7 h una suspensión del ácido 2-[2-hidroxi-2-(3-metil-5-piridin-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-il)-etil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico (152 mg, 0,44 mmoles) en ácido sulfúrico (conc., 2,59 ml, 48,4 mmoles). Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se vierte sobre hielo, se ajusta a pH 4 con NaOH (6 N), se extrae con acetato de etilo, se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado (114 mg, 79%) en forma de sólido amarillo después de la trituración en metanol-agua. EM: m/e = 326,2 [M-H]⁻.

g) isopropilamida del ácido 4-metil-2-[(E)-2-(3-metil-5-piridin-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-il)-vinil]-tiazol-5-carboxílico

A una solución del ácido 4-metil-2-[(E)-2-(3-metil-5-piridin-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-il)-vinil]-tiazol-5-carboxílico (56 mg, 0,17 mmoles) y el TBTU (60 mg, 0,19 mmoles) en DMF (0,9 ml) se le añade la DIPEA (146 µl, 0,86 mmoles). Después se añade la isopropilamina (16 µl, 0,24 mmoles) y en atmósfera de Ar se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentra la mezcla y por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, metanol del 1 al 10% en diclorometano) se obtiene el compuesto epigrafiado (36 mg, 57%) en forma de sólido ligeramente amarillo después de realizar la recristalización en metanol - agua. EM: m/e = 369,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 11

(tetrahidropirán-4-il)-amida del ácido 4-metil-2-[(E)-2-(3-metil-5-piridin-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-il)-vinil]-tiazol-5-carboxílico



Tal como se describe en el ejemplo 10g, se convierte el ácido 4-metil-2-[(E)-2-(3-metil-5-piridin-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-il)-vinil]-tiazol-5-carboxílico (56 mg, 0,17 mmoles), empleando el 4-aminotetrahidropirano en lugar de la isopropilamina, en el compuesto epigrafiado (46 mg, 66%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 411,2 [M+H]⁺.

Ensayo bioquímico

Se determina la afinidad de los compuestos con los subtipos de receptores GABA A por competición por la fijación del flumazenilo[H³] (85 Ci/mmol; Roche) sobre células HEK293 que expresan receptores de rata (transfectados de modo estable) o humanos (transfectados de forma provisional) de composición α1β2/3γ2, α2β3γ2, α3β3γ2 y α5β3γ2.

Preparación de membrana

Se suspenden los culotes de células en tampón Krebs-tris (4,8 mM KCl, 1,2 mM CaCl₂, 1,2 mM MgCl₂, 120 mM NaCl, 15 mM Tris; pH 7,5; tampón de ensayo de fijación), se homogeneizan en el Polytron durante unos 20 s sobre hielo y se centrifugan durante 60 min a 4°C (50.000 g; Sorvall, rotor: SM24 = 20.000 rpm). Se suspenden de nuevo los culotes de las células en tampón Krebs-tris y se homogeneizan en el Polytron durante unos 15 s sobre hielo. Se determina la proteína (método Bradford, Bio-Rad) y se preparan partes alícuotas de 1 ml de que se almacenan a -80°C.

Ensayo de fijación a radioligando

Se llevan a cabo los ensayos de fijación de radioligando en un volumen de 200 µl (placas de 96 hoyos) que contienen 100 µl de membranas celulares, flumazenilo[H³] en una concentración de 1 nM para las subunidades α1, α2 y α3 y 0,5 nM para las subunidades α5 y el compuesto a ensayar en un intervalo de 10⁻³ x 10⁻⁶ M. Se define la fijación no específica con diazepam 10⁻⁵ M y representa típicamente menos de un 5 % de la fijación total. Las muestras a ensayar se incuban hasta el equilibrio durante 1 hora a 4°C y se recoge sobre filtro GF/C Uni (Packard) por filtración empleando un recolector Packard y lavando con tampón de lavado enfriado con hielo (50 mM Tris; pH 7,5). Después de secar se detecta la radiactividad retenida en el filtro mediante recuento de centelleo en fase líquida.

Cálculo de los datos

Los valores K_i se calculan empleando el programa Excel-Fit (Microsoft) y son el promedio de dos determinaciones.

Los compuestos de los ejemplos adjuntos se ensayan en el método recién descrito y todos ellos poseen un valor K_i de desplazamiento de flumazenilo [H^3] de las subunidades $\alpha 5$ del receptor GABA A de la rata de 100 nM o menos. Una forma de ejecución particular abarca los compuestos que tienen un valor K_i de 35 nM o menos. En una forma preferida de ejecución, los compuestos de la invención son selectivos para la fijación de la subunidad $\alpha 5$ frente a las subunidades $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$.

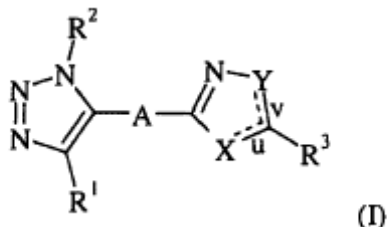
En la tabla siguiente se recogen los resultados representativos de este ensayo, obtenidos por el ensayo recién descrito que permite medir la afinidad de fijación de las células HEK293 que se expresan en receptores humanos (h).

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

ej.	hK_i GABA A $\alpha 5$ [nM]	ej.	hK_i GABA A $\alpha 5$ [nM]
1	28,8	7	6,2
2	45,3	8	2,6
3	15,7	9	6,8
4	22,2	10	20,7
5	43,2	11	12,7
6	11,3		

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



en la que:

A es $-\text{CH}_2-\text{O}-$, o $-\text{CH}=\text{CH}-$;

X es S o CH;

Y es O, NR^9 o CR^9 , con la condición de que si X es S, entonces Y sea CR^9 y si X es CH, entonces Y sea O o NR^9 ;

u, v representan en cada caso un enlace sencillo o un doble enlace, con la condición de que u y v no sean ambos dobles enlaces y no sean ambos enlaces sencillos;

R^1 , R^2 son alquilo, arilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 halógenos o heteroarilo opcionalmente sustituido por 1 ó 2 halógenos, en los que uno de R^1 y R^2 es alquilo;

R^3 es halógeno, ciano, alquilo, haloalquilo, nitro, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ o $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$;

R^4 es H, alquilo, arilo, hidroxilo, alcoxi o ariloxi;

R^5 es H, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, $-(\text{CH}_2)_n$ -cicloalquilo, $-(\text{CH}_2)_n$ -heterocicloalquilo, $-(\text{CH}_2)_n$ -arilo, $-(\text{CH}_2)_n$ -heteroarilo, $-(\text{CH}_2)_m$ - NR^7R^8 , o $-(\text{CH}_2)_m$ - OR^7 , dichos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, o alcoxi;

R^6 es H, alquilo, o es alquileo junto con R^9 ;

o R^5 y R^6 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo;

R^7 , R^8 son con independencia H, alquilo o arilo;

R^9 es H, alquilo, o R^9 es alquileo junto con R^6 ;

n es un número entero de 0 a 6;

m es un número entero de 2 a 6;

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que X es S, Y es CR^9 , u es un enlace sencillo y v es un doble enlace; o X es CH, Y es O, u es un doble enlace y v es un enlace sencillo; o X es CH, Y es NR^9 , u es un doble enlace y v es un enlace sencillo.

3. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 2, en los que R^1 es alquilo; y R^2 es arilo o arilo sustituido por un halógeno.

4. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 2, en los que R^2 es alquilo; y R^1 es arilo, arilo sustituido por un halógeno, heteroarilo o heteroarilo sustituido por un halógeno.

5. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, en los que R^3 es $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$.

6. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, en los que R^5 es alquilo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por alquilo.

7. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, en los que R^6 es H.

8. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7, en los que R^9 es H o metilo.

9. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, elegidos entre el grupo formado por:

(tetrahidropiran-4-il)-amida del ácido 3-[5-(4-fluor-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-isoxazol-5-carboxílico;

(tetrahidropiran-4-il)-amida del ácido 5-[5-(4-fluor-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico;

(tetrahidropiran-4-il)-amida del ácido 5-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico;

morfolin-4-ilamida del ácido 5-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico;

(3-metiloxetan-3-il)-amida del ácido 5-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico;

isopropilamida del ácido 2-(((E)-2-[5-(4-fluor-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-vinil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico;

(tetrahidropiran-4-il)-amida del ácido 2-((E)-2-[5-(4-fluor-fenil)-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-vinil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico;

(tetrahidro-

piran-4-il)-amida del ácido 2-((E)-2-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-vinil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico;

isopropilamida del ácido 2-((E)-2-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-vinil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico;

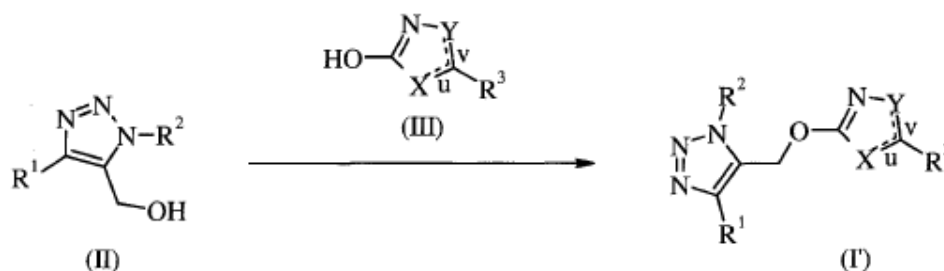
isopropilamida del ácido 4-metil-2-[(E)-2-(3-metil-5-piridin-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-il)-vinil]-tiazol-5-carboxílico;

(tetrahidropiran-4-il)-amida del ácido 4-metil-2-[(E)-2-(3-metil-5-piridin-2-il-3H-[1,2,3]triazol-4-il)-vinil]-tiazol-5-carboxílico; y

las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

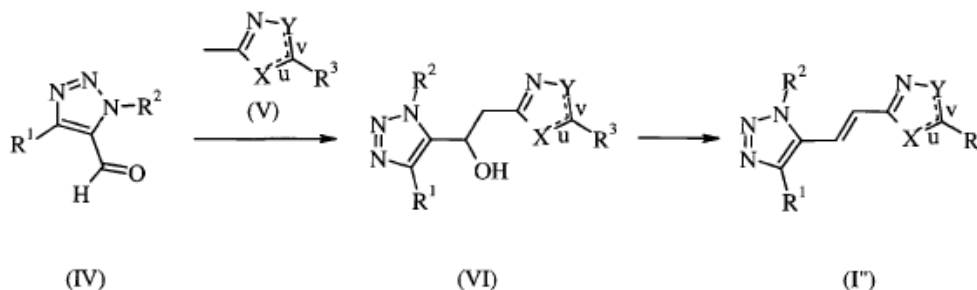
10. Un proceso de obtención de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9, que consiste en:

a) la reacción de un compuesto de la fórmula (II) con un compuesto de la fórmula (III) para formar un compuesto de la fórmula (I'), en la que A es -CH₂-O-



o

b) la reacción de un compuesto de la fórmula (IV) con un compuesto de la fórmula (V) para generar un compuesto de la fórmula (VI) y la posterior reacción de un compuesto de la fórmula (VI) para formar un compuesto de la fórmula (I'') en la que A es -CH=CH-



en las que X, Y, u, v, R¹, R² y R³ tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9.

11. Composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

12. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9 para el uso de sustancias terapéuticamente activas.

13. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9 para el tratamiento o la prevención de los trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, los trastornos cognitivos, la enfermedad de Alzheimer, los déficits de memoria, la esquizofrenia, los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, los trastornos bipolares, el autismo, el síndrome de Down, la neurofibromatosis de tipo I, los trastornos del sueño, los trastornos del ritmo circadiano, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la demencia causada por el SIDA, los trastornos psicóticos, el trastorno psicótico inducido por las drogas, los trastornos de ansiedad, el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de pánico, el trastorno de la alucinación, los trastornos obsesivo/compulsivos, el trastorno de estrés agudo, las adicciones a las drogas, los trastornos locomotores, la enfermedad de Parkinson, el síndrome de piernas inquietas, los trastornos de deficiencia cognitiva, la demencia de infarto múltiple, los trastornos del humor, la depresión, los estados patológicos neuropsiquiátricos, la psicosis, el trastorno de déficit de atención/hiperactividad, el dolor neuropático, la apoplejía y los trastornos de atención o para el uso de intensificadores cognitivos.