

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 664 810**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.06.2015 PCT/IB2015/054200**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.12.2015 WO15189744**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.06.2015 E 15730284 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.03.2018 EP 3154979**

54 Título: **Derivados de imidazopiridazina como moduladores de la actividad del receptor GABA_A**

30 Prioridad:

12.06.2014 US 201462011137 P

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

23.04.2018

73 Titular/es:

**PFIZER LIMITED (100.0%)
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ, GB**

72 Inventor/es:

**OWEN, ROBERT MCKENZIE;
PRYDE, DAVID CAMERON;
TAKEUCHI, MIFUNE y
WATSON, CHRISTINE ANNE LOUISE**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 664 810 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 imidazopiridazina como moduladores de la actividad del receptor GABA_A

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a derivados de imidazopiridazina. Más particularmente, se refiere a derivados de 4-(bifenil-3-il)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina. Los derivados de imidazopiridazina de la presente invención modulan la actividad del receptor GABA_A. Son útiles en el tratamiento de numerosas dolencias, que incluyen dolor.

Antecedentes

10 Se ha identificado el ácido gamma-aminobutírico (GABA) como un neurotransmisor inhibitor principal, y los agentes que modulan la neurotransmisión GABAérgica se usan ampliamente en el tratamiento de dolencias tales como epilepsia, ansiedad y depresión. Se han descrito dos familias de receptores GABA, denominadas GABA_A y GABA_B.

15 El receptor GABA_A es un miembro de la superfamilia de canales iónicos dependientes de ligandos. El receptor funcional comprende generalmente numerosas subunidades. Se han caracterizado al menos 16 de dichas subunidades, incluyendo 6 subunidades alfa (α_{1-6}), 3 subunidades beta (β_{1-3}), 3 subunidades gamma (γ_{1-3}), y subunidades delta, épsilon, pi y theta ($\delta, \epsilon, \pi, \theta$). La mayoría de receptores GABA_A están constituidos por 2 subunidades alfa, 2 beta y una gamma. Se han descrito algunos sitios de unión a fármacos. Estos incluyen el sitio de unión para el ligando endógeno (GABA), y sitios de unión alostéricos. Los fármacos que se unen a los sitios de unión alostéricos pueden ser moduladores alostéricos positivos, que aumentan la sensibilidad, moduladores alostéricos negativos, que disminuyen la sensibilidad del receptor, o neutros, término que se refiere a los compuestos que se unen a los sitios de unión alostéricos sin modular la actividad del receptor. Recientes evidencias han sugerido que 20 los receptores GABA_A que comprenden tanto la subunidad α_2 como la subunidad α_3 (denominada en el presente documento receptores GABA_A $\alpha_{2/3}$) pueden estar implicados en determinados estados de dolor, y que los moduladores alostéricos positivos de estos receptores pueden ser analgésicos útiles (Mirza, N.R. y Munro, G., Drug News and Perspectives, 2010, 23(6), 351-360).

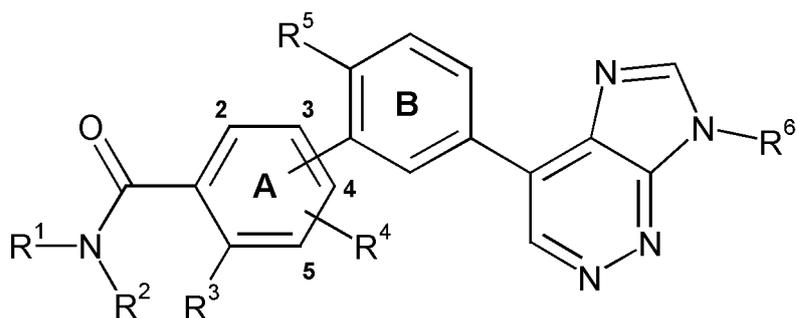
25 No se ha notificado que los derivados de 4-(bifenil-3-il)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina tengan una interacción con los receptores GABA_A $\alpha_{2/3}$. Las solicitudes de patente internacional PCT/GB01/04948 (publicada como documento WO2002/038568) y PCT/GB02/03114 (publicada como WO2003/008418) desvelan derivados de 7-fenilimidazo[1,2-b][1,2,4]triazina que tienen afinidad por las subunidades α_2, α_3 y/o α_5 . La solicitud de patente internacional PCT/US99/14935 (publicada como documento WO2000/001697) desvela *inter alia* derivados de 4-fenil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina que son antagonistas del factor de liberación de corticotropina.

30 Existe un interés continuo en descubrir nuevos compuestos que interactúen con los receptores GABA_A, y particularmente compuestos que tengan una propensión reducida a causar episodios adversos tales como somnolencia que estén asociados con los moduladores de GABA_A actualmente disponibles tales como benzodiazepinas. Se piensa que estos efectos adversos son resultado de la modulación de los receptores que contienen la subunidad α_1 y, de esta manera, los compuestos preferidos tendrán una alta afinidad por los receptores 35 que contienen la subunidad $\alpha_{2/3}$ con buena eficacia como moduladores alostéricos positivos, teniendo a la vez baja eficacia en los receptores de otras subunidades α , particularmente, los receptores que contienen la subunidad α_1 .

40 Estos fármacos candidatos deben tener adicionalmente una o más de las siguientes propiedades: ser bien absorbidos por el tracto gastrointestinal; ser metabólicamente estables; tener un buen perfil metabólico, en particular, con respecto a la toxicidad o la alergenicidad de cualquiera de los metabolitos formados; o poseer propiedades farmacocinéticas al tiempo que conservan su perfil de actividad. No deben ser tóxicos y demostrar pocos efectos secundarios. Los fármacos candidatos ideales deben existir en una forma física que sea estable, no higroscópica y formularse fácilmente.

Sumario de la invención

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que:

R¹ se selecciona entre H y alquilo (C₁-C₃):

- 5 R² se selecciona entre H y alquilo (C₁-C₃) y R³ es H; o
 R² y R³ juntos son -CH₂-;
 R⁴ se selecciona entre H, F y OCH₃;
 R⁵ se selecciona entre H y F; y
 R⁶ se selecciona entre alquilo (C₂-C₄), cicloalquilo (C₃-C₅) y cicloalquilo (C₃-C₅) sustituido con metilo,

y en el que

- 10 el anillo **B** se une al anillo **A** en una cualquiera de las posiciones 3, 4 y 5; y
 R⁴ se une al anillo **A** en una cualquiera de las posiciones 2, 3, 4 y 5,
 siempre que R⁴ y el anillo **B** no puedan unirse ambos al anillo **A** en la misma posición,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables se denominan en el presente documento como "los compuestos de la invención". La definición anterior se denomina en el presente documento como realización **E1** de este aspecto. Las realizaciones adicionales de este aspecto de la invención se describen con detalle a continuación.

- 20 En otro aspecto, la invención proporciona para un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente, o en una cualquiera de las realizaciones preferidas o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso como un medicamento. En una realización de acuerdo con este aspecto, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es para su uso en el tratamiento del dolor.

- 25 En otro aspecto, la invención proporciona para una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente, o en una cualquiera de las realizaciones preferidas o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Se describe en el presente documento un procedimiento para tratar el dolor que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente, o en una cualquiera de las realizaciones preferidas o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un individuo en necesidad de tal tratamiento. Se describe en el presente documento el uso de un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente, o en una cualquiera de las realizaciones preferidas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor. Se describe en el presente documento el uso de un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente, o en una cualquiera de las realizaciones preferidas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento del dolor.

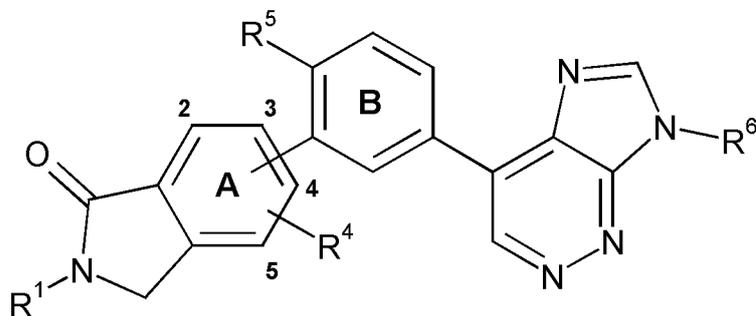
- 35 En otro aspecto, la invención proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente, o en una cualquiera de las realizaciones preferidas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un segundo agente farmacéuticamente activo.

Descripción detallada de la invención

Los grupos alquilo, que contienen el número de átomos de carbono requeridos, pueden estar sin ramificar o ramificados. El alquilo (C₁-C₄) incluye metilo, etilo, n-propilo (1-propilo) e isopropilo (2-propilo, 1-metiletilo), n-butilo (1-butilo), sec-butilo (2-butilo, 1-metilpropilo), isobutilo (2-metilpropilo) y *terc*-butilo (1,1-dimetiletilo).

- 40 El cicloalquilo (C₃-C₅) incluye ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo. El cicloalquilo (C₃-C₅) sustituido con metilo incluye 1-metilciclopropilo, 2-metilciclopropilo, 1-metilciclobutilo, 2-metilciclobutilo, 3-metilciclobutilo, 1-metilciclopentilo, 2-metilciclopentilo y 3-metilciclopentilo.

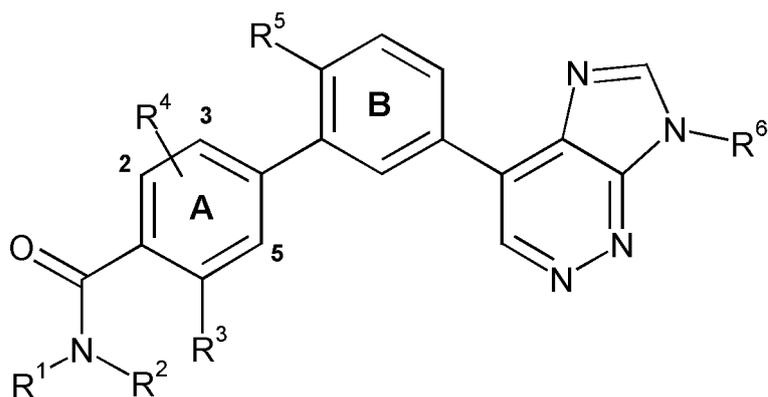
En los compuestos de fórmula (I) en la que R^2 y R^3 juntos son $-CH_2-$, debe entenderse que el compuesto de fórmula (I) es una lactama de fórmula (II). Las lactamas de fórmula (II) representan un subgénero dentro de los compuestos de fórmula (I).



(II)

5 Otras realizaciones específicas de los compuestos de la invención son como sigue a continuación.

En la realización **E2**, se proporciona un compuesto de acuerdo con la realización **E1** en el anillo **B** que se une al anillo **A** en la posición 4 de acuerdo con la fórmula (IA)

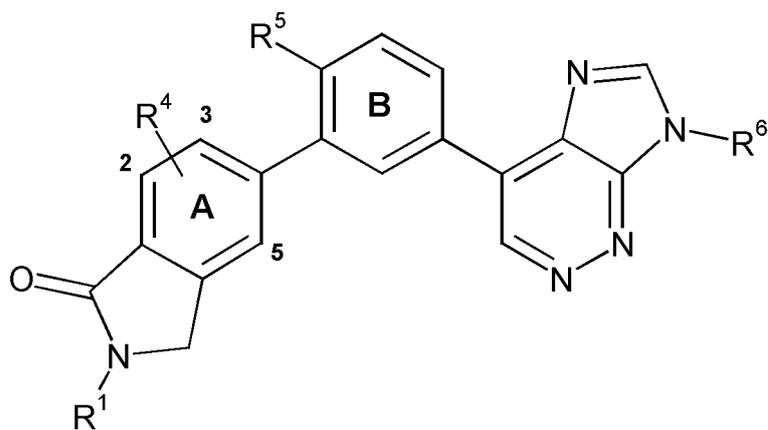


(IA)

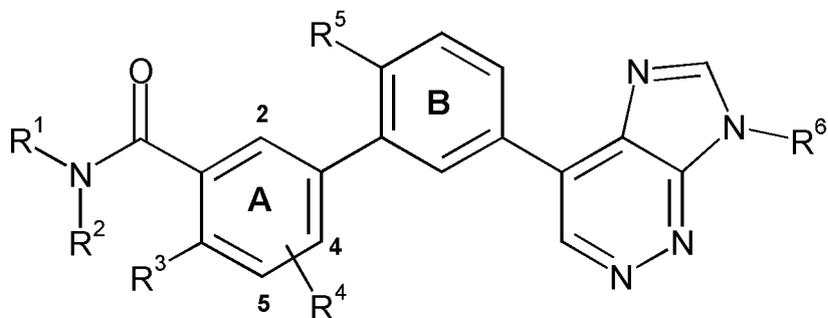
en la que

10 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definen en la realización **E1**, y en la que R^4 se une al anillo **A** en una cualquiera de las posiciones 2, 3 y 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En los compuestos de fórmula (IA) en la que R^2 y R^3 juntos son $-CH_2-$, debe entenderse que el compuesto de fórmula (IA) es una lactama de fórmula (IIA). Las lactamas de fórmula (IIA) representan un subgénero dentro de los compuestos de fórmula (IA).

(II^A)

En la realización **E3**, se proporciona un compuesto de acuerdo con la realización E1 en la que el anillo **B** se une al anillo **A** en la posición 3 de acuerdo con la fórmula (I^B)

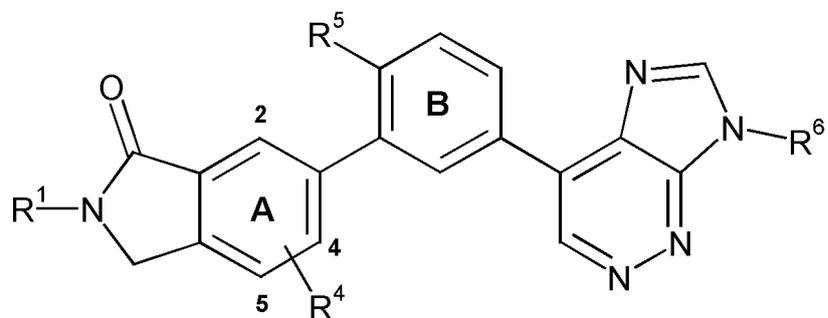
(I^B)

5 en la que

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definen en la realización **E1**, y en el que

R^4 se une al anillo **A** en una cualquiera de las posiciones 2, 4 y 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En los compuestos de fórmula (I^B) en la que R^2 y R^3 juntos son $-CH_2-$, debe entenderse que el compuesto de fórmula (I^B) es una lactama de fórmula (II^B). Las lactamas de fórmula (II^B) representan un subgénero dentro de los compuestos de fórmula (I^B).

(II^B)

En la realización **E4**, se proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones **E1**, **E2** o **E3** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^4 se selecciona entre H y OCH_3 .

15 En la realización **E5**, se proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones **E1**, **E2**, **E3** o **E4**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^5 es F.

Los compuestos preferidos de la invención incluyen:

- 5 5-[5-(7-etil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)-2-fluoro-fenil]-6-metoxi-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
5-[2-fluoro-5-(7-isopropil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)-fenil]-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
5-[5-(7-etil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)-2-fluoro-fenil]-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,
5'-(7-etil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)-2'-fluoro-bifenil-3-carboxamida, 6-[5-(7-etil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)-2-fluoro-fenil]-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y
5'-(7-etil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)-5,2'-difluoro-*N*-metil-bifenil-3-carboxamida,
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 Determinados compuestos de fórmula (I) incluyen uno o más centros estereogénicos y, por lo tanto, pueden existir como isómeros ópticos, tales como enantiómeros y diastereómeros. Todos estos isómeros y mezclas de los mismos se incluyen dentro del ámbito de la presente invención. En lo sucesivo en el presente documento, todas las referencias a los compuestos de la invención incluyen compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables. Son compuestos preferidos de la invención, compuestos de la fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 Las sales de adición de ácidos adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, nafilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato.

20 Las hemisales de ácidos y bases también pueden formarse, por ejemplo, sales de hemisulfato. El experto en la materia apreciará que las sales anteriormente mencionadas incluyen unas en las que contraíón es ópticamente activo, por ejemplo d-lactato o l-lisina, o racémica, por ejemplo dl-tartrato o dl-arginina.

25 Para una revisión sobre las sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I) pueden prepararse por uno o más de tres procedimientos:

- 30 (i) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I) con el ácido o base deseado;
(ii) retirando un grupo protector lábil de ácido o base de un precursor adecuado del compuesto de fórmula (I) utilizando el ácido o base deseado; o
(iii) convirtiendo una sal del compuesto de fórmula (I) en otra por reacción con un ácido o base adecuado o por medio de una columna de intercambio iónico adecuada.

35 Las tres reacciones se realizan típicamente en solución. La sal resultante puede eliminarse por precipitación y recogerse por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal resultante puede variar de completamente ionizada a casi no ionizada.

40 Los compuestos de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden existir en formas no solvatadas y solvatadas. El término 'solvato' se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se usa cuando el solvente es agua. Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede sustituirse isotópicamente, por ejemplo D₂O, d₆-acetona y d₆-DMSO.

45 Un sistema de clasificación de hidratos orgánicos aceptado en la actualidad es aquel que define hidratos de sitios aislados, de canales o hidratos coordinados por iones metálicos; véase Polymorphism in Pharmaceutical Solids de K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995).

Los hidratos de sitio aislado son aquellos en los que las moléculas de agua se aíslan del contacto directo entre sí mediante moléculas orgánicas intervinientes. En los hidratos de canal, las moléculas de agua se encuentran en canales en red donde están próximas a otras moléculas de agua. En los hidratos coordinados por iones metálicos, las moléculas de agua se unen al ion metálico.

50 Cuando el disolvente o el agua están fuertemente unidos, el complejo tendrá una esteoquímica bien definida independientemente de la humedad. Cuando, sin embargo, el disolvente o el agua están unidos débilmente, como en los solvatos de canal y en los compuestos higroscópicos, el contenido en agua/disolvente dependerá de la humedad y de las condiciones de secado. En tales casos, la no estequiometría será lo habitual.

55 Los compuestos de la invención pueden existir un continuo de estados sólidos que varían de completamente amorfo a completamente cristalino. El término "amorfo" se refiere a un estado en el que el material carece de un orden de

largo alcance a nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede mostrar las propiedades físicas de un sólido o un líquido. Típicamente, tales materiales no dan patrones de difracción de rayos X distintivos y, pese a que muestran las propiedades de un sólido, se describen más formalmente como un líquido. Tras el calentamiento, se produce un cambio de propiedades de sólido a líquido que está caracterizado por un cambio de estado, típicamente de segundo orden ("transición vítrea"). El término "cristalino" se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna ordenada regular a nivel molecular y da un patrón de difracción de rayos X en polvo característico con picos definidos. Cuando se calientan lo suficiente, esos materiales también exhiben las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, típicamente de primer orden ("punto de fusión"). Se describen en el presente documento complejos multicomponente (diferentes de sales y solvatos) de compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que el fármaco y al menos un componente diferente están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos de este tipo incluyen clatratos (complejos de inclusión de fármaco-hospedador) y cocristales. Los últimos se definen normalmente como complejos cristalinos de constituyentes moleculares neutros que se unen juntos mediante interacciones no covalentes, pero también podría ser un complejo de una molécula neutra con una sal. Los cocristales pueden prepararse por cristalización en estado fundido, mediante recristalización en disolventes, o por trituración física de los componentes juntos -véase Chem Commun, 17, 1889-1896, de O. Almarsson y M. J. Zaworotko (2004). Para una revisión general de complejos multicomponente, véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, de Halebian (agosto de 1975). Los compuestos de la invención también pueden existir en estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido) cuando se someten a condiciones adecuadas. El estado mesomórfico es intermedio entre el verdadero estado cristalino y el verdadero estado líquido (ya sea en masa fundida o en solución). El mesomorfismo que surge como resultado de un cambio de temperatura se describe como "termotrópico", y el que resulta de la adición de un segundo componente, tal como agua u otro disolvente, se describe como "liotrópico". Los compuestos que tienen el potencial de formar mesofases liotrópicas se describen como 'anfífilicos' y consisten en moléculas que poseen un grupo de cabeza polar iónico (tal como $-\text{COO}^-\text{Na}^+$, $-\text{COO}^-\text{K}^+$, o $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$) o un grupo de cabeza polar no-iónico (tal como $-\text{N}^+\text{(CH}_3)_3$). Para más información, véase Crystals and the Polarizing Microscope de N. H. Hartshorne y A. Stuart, 4ª Edición (Edward Arnold, 1970). Los compuestos de la invención pueden administrarse como profármacos. Por tanto, determinados derivados de los compuestos de fórmula (I) que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica pueden, cuando se administran a o sobre el cuerpo, convertirse en compuestos de fórmula (I) que tienen la actividad deseada, por ejemplo, por escisión hidrolítica. Tales derivados se denominan como 'profármacos'. Se puede encontrar más información sobre el uso de profármacos en 'Pro-drugs as Novel Delivery Systems', Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi y W Stella) y 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association).

Los profármacos pueden, por ejemplo, producirse sustituyendo las funcionalidades adecuadas presentes en los compuestos de fórmula (I) con determinados restos conocidos por los expertos en la materia como "prorrestos" como se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" de H Bundgaard (Elsevier, 1985).

Los ejemplos de profármacos incluyen profármacos de fosfatos, tales como profármacos de fosfato de dihidrógeno o dialquilo (por ejemplo, di-terc-butilo). Pueden encontrarse ejemplos adicionales de grupos de sustitución de acuerdo con los ejemplos anteriores y ejemplos de otros tipos de profármacos en las referencias mencionadas anteriormente.

Los compuestos de la invención que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. Incluidos en el ámbito de la invención están todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención y las mezclas de uno o más de los mismos.

Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida quiral a alta presión (HPLC).

Como alternativa, el racemato (o un precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso en el que el compuesto de fórmula (I) contenga un resto ácido o básico, una base o ácido tal como 1-feniletilamina o ácido tartárico. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse por cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o los dos diastereoisómeros convertirse en el enantiómero o enantiómeros puros por medios bien conocidos por un experto.

Los compuestos quirales de la invención (y sus precursores quirales) pueden obtenerse en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, típicamente HPLC, sobre una resina asimétrica como fase móvil que consiste en un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene de 0 a 50% en volumen de isopropanol, típicamente de 2% al 20%, y del 0 al 5% en volumen de una alquilamina, típicamente dietilamina al 0,1%. La concentración del eluato proporciona la mezcla enriquecida.

Las mezclas de estereoisómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia; véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" de E. L. Eliel y S. H. Wilen (Wiley, Nueva York, 1994).

El ámbito de la invención incluye todas las formas cristalinas de los compuestos de la invención, incluyendo los racematos y las mezclas racémicas (conglomerados) de los mismos. Los conglomerados estereoisoméricos pueden

separarse también mediante las técnicas convencionales descritas en el presente documento justo anteriormente.

El alcance de la invención incluye todos los compuestos marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables de la invención en el que uno o más átomos están sustituidos por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que predomina en la naturaleza.

- 5 Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tal como ^{36}Cl , flúor, tal como ^{18}F , yodo, tal como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tal como ^{32}P , y azufre, tal como ^{35}S .

- 10 Algunos compuestos marcados con isótopos de la invención, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución en tejidos del fármaco y/o sustrato. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este fin en vista de su facilidad de incorporación y sencillos medios de detección. La sustitución con isótopos tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la semivida in vivo o menores requisitos de dosificación y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor en el sustrato.

- 15 Los compuestos marcados con isótopos de fórmula (I) pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos usando un reactivo marcado isotópicamente adecuado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante un procedimiento conocido en la técnica para la preparación de compuestos de estructura análoga. En particular, los compuestos de la invención pueden prepararse mediante los procedimientos descritos por referencia a los Esquemas siguientes, o mediante los procedimientos específicos descritos en los Ejemplos, o mediante procesos similares para ambos.

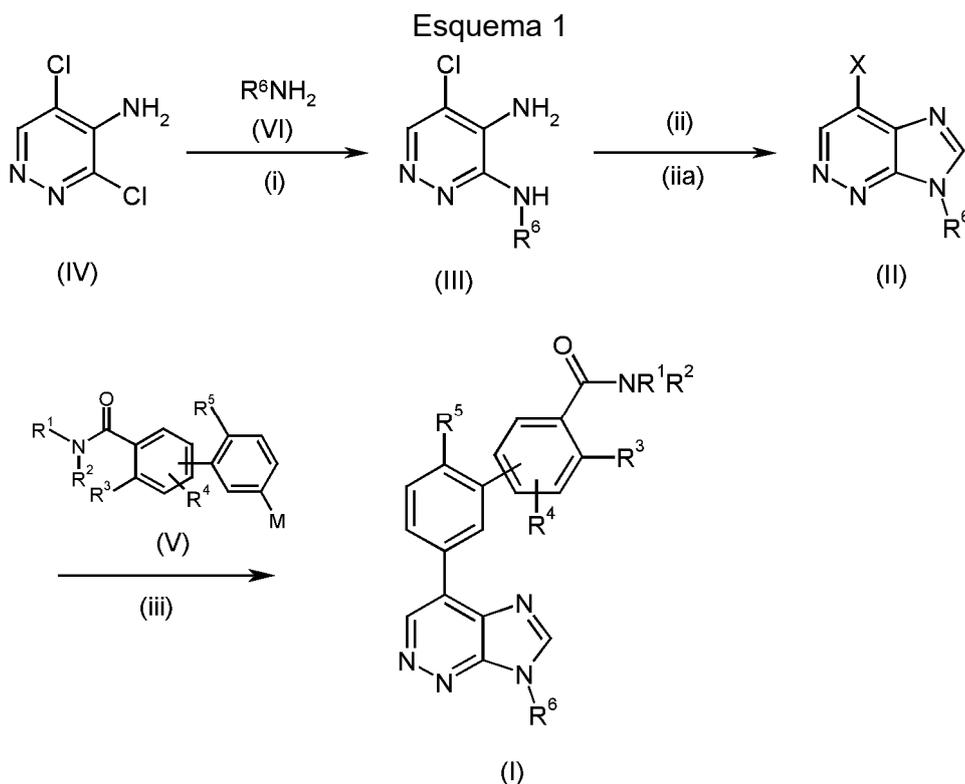
- 25 El experto apreciará que las condiciones experimentales establecidas en los esquemas siguientes son ilustrativas de las condiciones adecuadas para efectuar las transformaciones mostradas, y que puede ser necesario o deseable variar las condiciones precisas empleadas para la preparación de compuestos de fórmula (I). Se apreciará adicionalmente que puede ser necesario o deseable realizar las transformaciones en un orden diferente de aquel descrito en los esquemas, o modificar una o más de las transformaciones, para proporcionar el compuesto deseado de la invención.

- 30 Además, el experto apreciará que puede ser necesario o deseable en cualquier etapa en la síntesis de compuestos de la invención proteger uno o más grupos sensibles, de manera que se prevengan reacciones secundarias indeseables. En particular, puede ser necesario o deseable proteger grupos amino o de ácido carboxílico. Los grupos protectores usados en la preparación de los compuestos de la invención pueden usarse de la manera convencional. Véase, por ejemplo, los descritos en 'Greene's Protective Groups in Organic Synthesis' de Theodora W Greene y Peter G M Wuts, tercera edición, (John Wiley and Sons, 1999), en particular los capítulos 7 ("Protection for the Amino Group") y 5 ("Protection for the Carboxil Group"), que también describen procedimientos para la eliminación de dichos grupos.

- 40 Todos los derivados de imidazopiridina de fórmula (I) pueden prepararse mediante los procedimientos descritos en los procedimientos generales que se presentan a continuación o mediante modificaciones rutinarias de los mismos. La presente invención abarca también uno cualquiera o más de estos procesos para preparar los derivados de imidazopiridina de fórmula (I), además de cualquiera de los novedosos intermedios usados en los mismos.

De acuerdo con un primer procedimiento, pueden prepararse compuestos de fórmula (I) a partir de compuestos de fórmula (IV) y (VI), como se ilustra mediante el Esquema 1.

45



en el que X es Cl, Br, I; y M es un ácido o éster borónico

5 Los compuestos de las fórmulas (IV), (V) y (VI) están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse por los expertos en la materia de acuerdo con la bibliografía o preparaciones descritas en el presente documento.

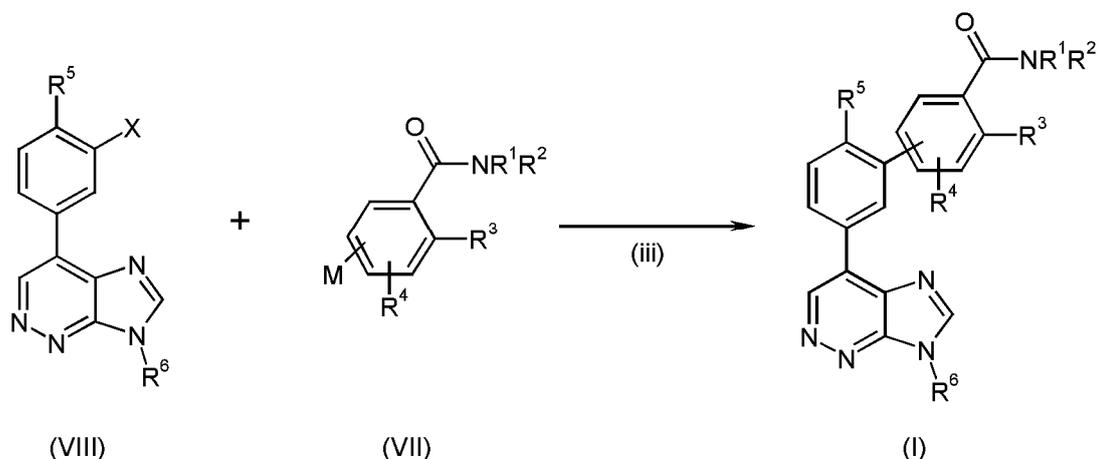
10 Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (II) de acuerdo con la etapa (iii) del procedimiento, una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki con compuestos de fórmula (V). El acoplamiento cruzado de Suzuki se efectúa de manera conveniente en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo: paladio o níquel y una base. Las condiciones típicas comprenden un ácido o éster borónico, un catalizador de paladio con ligandos de fosfina en un disolvente orgánico a temperaturas elevadas. las condiciones de Suzuki preferidas comprenden [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio (II), [1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfina)ferroceno]dicloropaladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), bis-(tri-*tert*-butilfosfina)paladio (0) o acetato de paladio con carbonato de cesio, carbonato sódico, carbonato potásico o dietilisopropilamina en dioxano, DMF o 2-metil-2-butanol en agua a temperatura elevadas a partir de 80-120 °C. En el que se usó acetato de paladio, se requiere un ligando fosfina, tal como 2-diciclohexilfosfina-2,4,6-triisopropilbifenilo.

15 Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (III) de acuerdo con la etapa (ii) del procedimiento, una reacción de ciclación con trietilortoformiato. Las condiciones preferidas comprenden calentamiento de los compuestos de fórmula (III) con trietilortoformiato a reflujo. Para compuestos de fórmula (II) en la que X es yodo, el intercambio de halógeno puede efectuarse a partir de compuestos de fórmula (II) en la que X es cloro de acuerdo con la etapa (iia) de reacción, una reacción de Finklestein usando yoduro sódico en ácido yodhídrico a 70 °C.

20 Los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (IV) de acuerdo con la etapa (i) del procedimiento, una reacción de sustitución nucleófila aromática. Las condiciones típicas comprenden calentamiento puro con aminas de fórmula (VI) a 120-150 °C durante 12-48 horas.

25 De acuerdo con un segundo procedimiento, pueden prepararse compuestos de fórmula (I) a partir de compuestos de fórmula (VII) y (VIII), como se ilustra mediante el Esquema 2.

Esquema 2



en el que X es Cl, Br, I; y M es ácido o éster borónico.

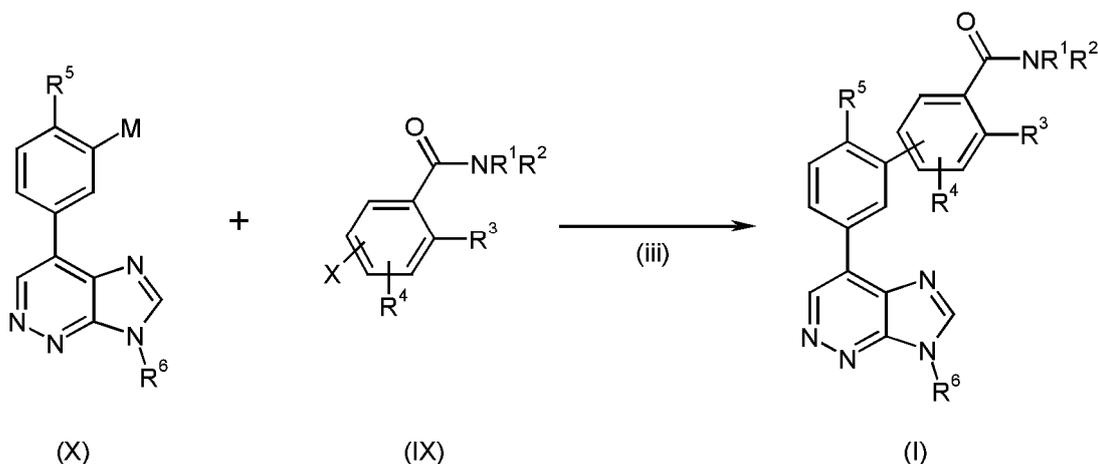
5 Los compuestos de fórmula (VII) están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse por el experto en la materia de acuerdo con el procedimiento mostrado en el Esquema 6, o a la bibliografía o preparaciones descritas en el presente documento.

Los compuestos de fórmula (VIII) se describen en el Esquema 5.

10 Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (II) de acuerdo con la etapa (iii) del procedimiento, una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki con compuestos de fórmula (VII) como se describe en el Esquema 1.

De acuerdo con un tercer procedimiento, pueden prepararse compuestos de fórmula (I) a partir de compuestos de fórmula (X) y (IX), como se ilustra mediante el Esquema 3.

Esquema 3



15 en el que X es Cl, Br, I; y M es ácido o éster borónico.

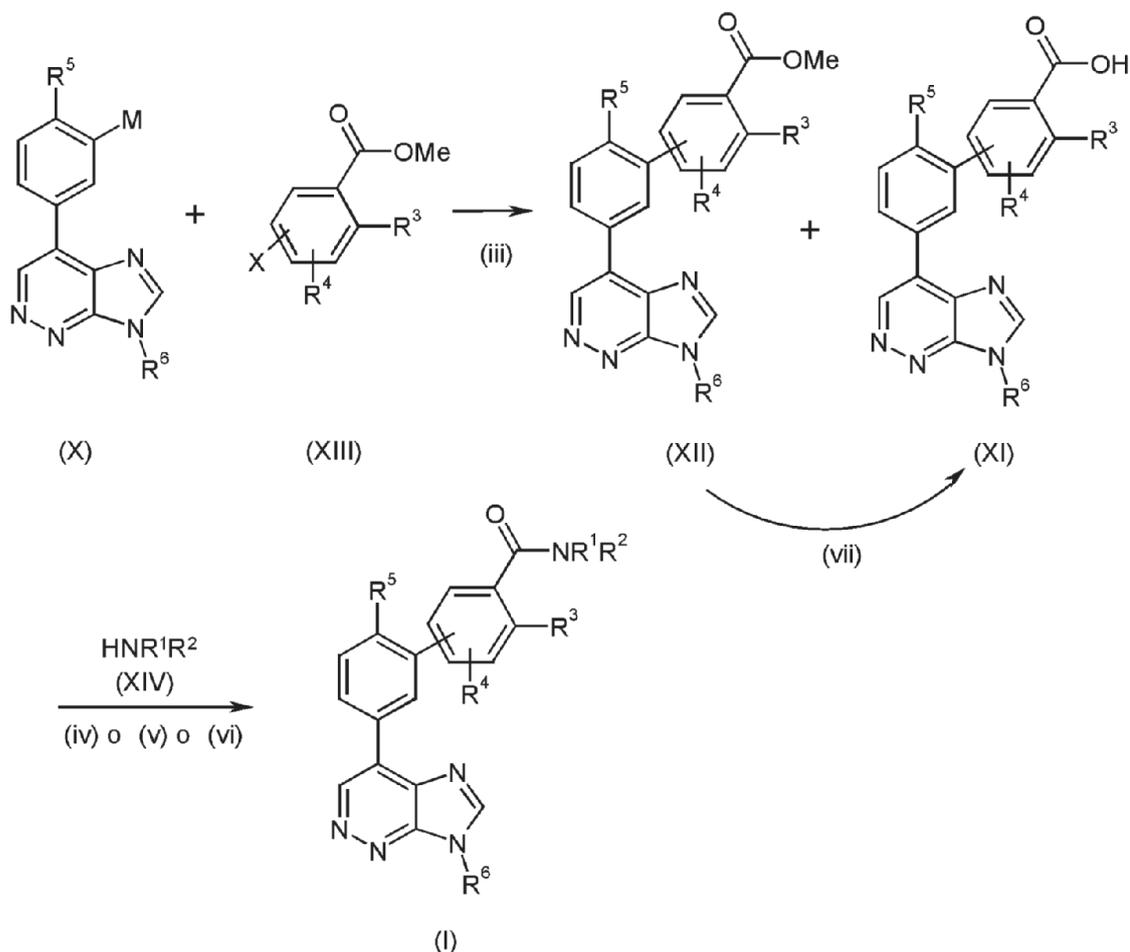
Los compuestos de fórmula (IX) están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse por el experto en la materia de acuerdo con el procedimiento mostrado en el Esquema 7, o a la bibliografía o preparaciones descritas en el presente documento.

Se describen compuestos de fórmula (X) en el Esquema 5.

20 Pueden prepararse compuestos de fórmula (I) a partir de compuestos de fórmula (X) de acuerdo con la etapa (iii) del procedimiento, una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki con compuestos de fórmula (IX) como se describe en el Esquema 1.

De acuerdo con un cuarto procedimiento, pueden prepararse compuestos de fórmula (I) a partir de compuestos de fórmula (X) y (XIII), como se ilustra mediante el Esquema 4.

Esquema 4



en el que X es Cl, Br, I; y M es ácido o éster borónico.

5 Compuestos de fórmulas (XIII) y (XIV) están disponibles en el mercado pueden sintetizarse por los expertos en la materia de acuerdo con la bibliografía o preparaciones descritas en el presente documento.

Se describen compuestos de fórmula (X) en el Esquema 5.

10 Pueden prepararse compuestos de fórmula (I) a partir compuestos de fórmula (XII) de acuerdo con la etapa (iv) del procedimiento, una etapa de formación de enlace de amida a través de un desplazamiento directo de un éster. Las condiciones preferidas comprenden calentamiento de compuestos de fórmula (XII) con aminas de fórmula (XIV) en metanol a temperatura elevadas en un Reactival™.

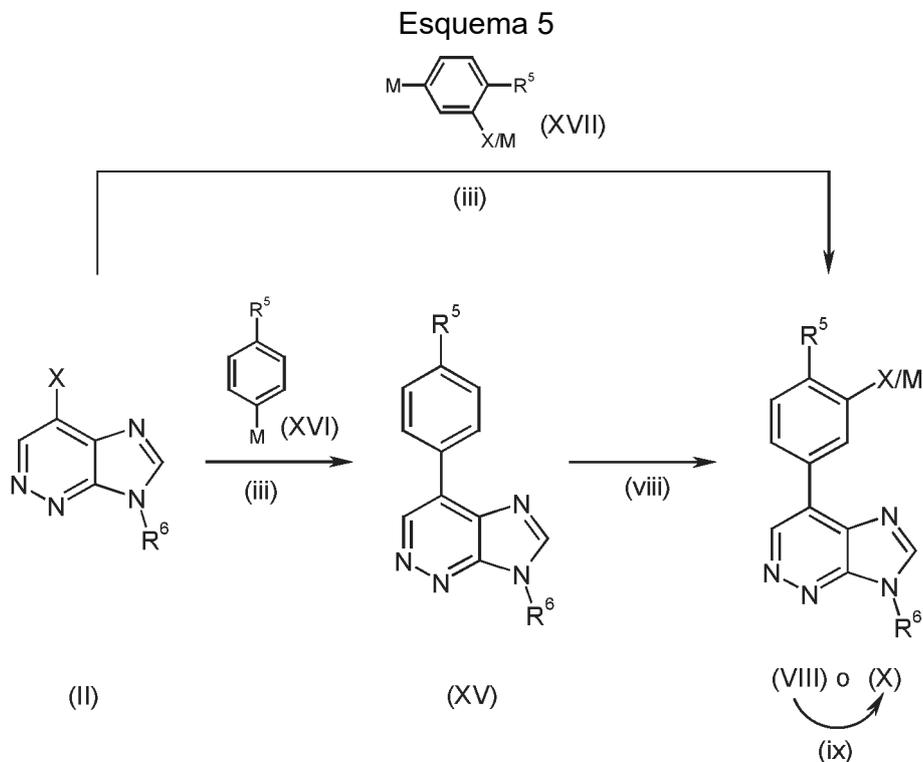
15 También pueden prepararse compuestos de fórmula (I) a partir de compuestos de fórmula (XI) de acuerdo con la etapa (v) del procedimiento, una formación de enlace de amida usando una base adecuada, tal como DIPEA, un agente de acoplamiento adecuado, tal como HATU, HBTU o EDCI con HOBt y una amina adecuada de fórmula general (XIV). Las condiciones preferidas comprenden EDCI con HOBt y NMM en dioxano a temperatura ambiente. Como alternativa, pueden prepararse compuestos de fórmula (I) a partir de compuestos de fórmula (XI) de acuerdo con la etapa (vi) del procedimiento, una etapa de formación de enlace de amida a través de un intermedio de cloruro de ácido. Las condiciones típicas comprenden cloruro de oxalilo en DCM con DMF catalítica seguido de aminas de fórmula general (XIV) en DCM a temperatura ambiente.

20 Pueden prepararse compuestos de fórmula (XI) a partir de compuestos de fórmula (XII) de acuerdo con la etapa (vii) del procedimiento, una reacción de hidrólisis usando una base adecuada, tal como hidróxido sódico o de litio en una combinación disolvente adecuada, tal como THF o dioxano en agua. Las condiciones preferidas comprenden LiOH en THF y agua a temperatura ambiente. También pueden prepararse compuestos de fórmula (XI) a partir de compuestos de las fórmulas (X) y (XIII) de acuerdo con la etapa (iii) del procedimiento como se describe en el Esquema 1 en el que la hidrólisis sucede durante la reacción de Suzuki.

25 Pueden prepararse compuestos de fórmula (XII), a partir de compuestos de las fórmulas (X) y (XIII) de acuerdo con

la etapa (iii) del procedimiento como se describe en el Esquema 1.

De acuerdo con un quinto procedimiento, pueden prepararse compuestos de las fórmulas (VIII) y (X) a partir de compuestos de fórmula (II), (XVI) o (XVII) como se ilustra mediante el Esquema 5.



5

en el que X es Cl, Br, I; y M es éster, ácido borónico o diazaborina.

Compuestos de fórmulas (XVI) y (XVII) están disponibles en el mercado pueden sintetizarse por los expertos en la materia de acuerdo con la bibliografía o preparaciones descritas en el presente documento.

Los compuestos de fórmula (II) se describen en el Esquema 1.

10 Pueden prepararse compuestos de fórmula (VIII) a partir de compuestos de fórmula (XV) de acuerdo con la etapa (viii) del procedimiento, una reacción de halogenación electrófila. Las condiciones típicas comprenden 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína o 1,3-diiodo-5,5-dimetilhidantoína en ácido sulfúrico concentrado a 0 °C.

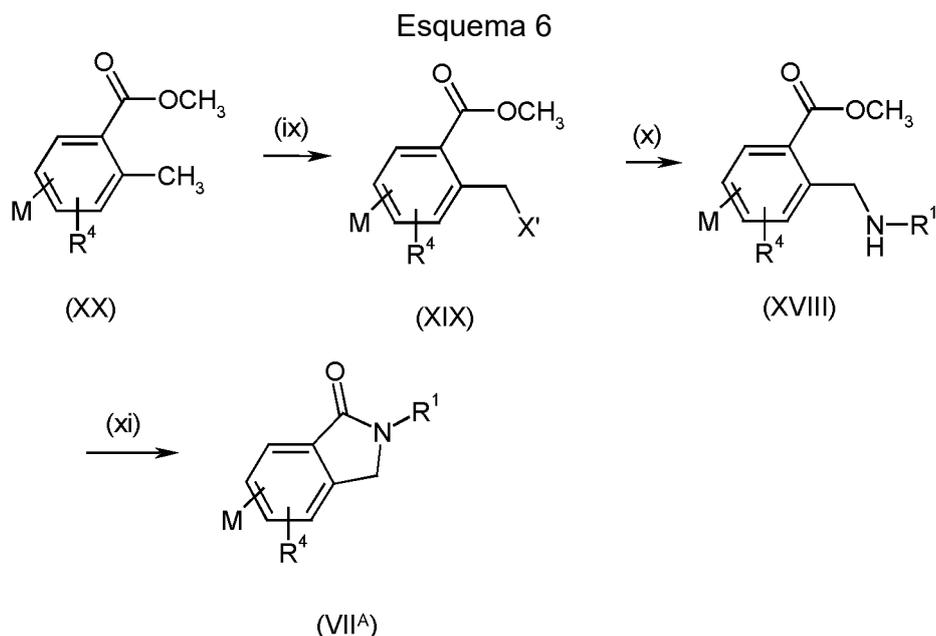
15 Pueden prepararse compuestos de fórmula (X) a partir de compuestos de fórmula (VIII) de acuerdo con la etapa (ix) del procedimiento, una reacción de borilación catalizada con paladio. Las condiciones típicas comprenden bispinacolatodiboro y acetato potásico en dioxano con dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) a 100 °C.

También pueden prepararse compuestos de fórmulas (VIII) o (X) a partir de compuestos de fórmula (II) de acuerdo con la etapa (iii) del procedimiento, con compuestos de fórmula (XVII) como se describe en el Esquema 1.

20 Pueden prepararse compuestos de fórmula (XV) a partir de compuestos de fórmula (II) de acuerdo con la etapa (iii) del procedimiento con compuestos de fórmula (XVI) como se describe en el Esquema 1.

Cuando M es diazaborina, el ácido borónico puede desenmascarse usando un ácido inorgánico adecuado en presencia de un disolvente orgánico adecuado. Las condiciones preferidas comprenden HCl acuoso 5 N en THF a reflujo durante 16 horas.

25 De acuerdo con un sexto procedimiento, pueden prepararse compuestos de fórmula (VII^A) (es decir compuestos de fórmula (VII) en la que R² y R³ juntos son -CH₂-) a partir de los compuestos de fórmula (XX) como se ilustra mediante el Esquema 6.



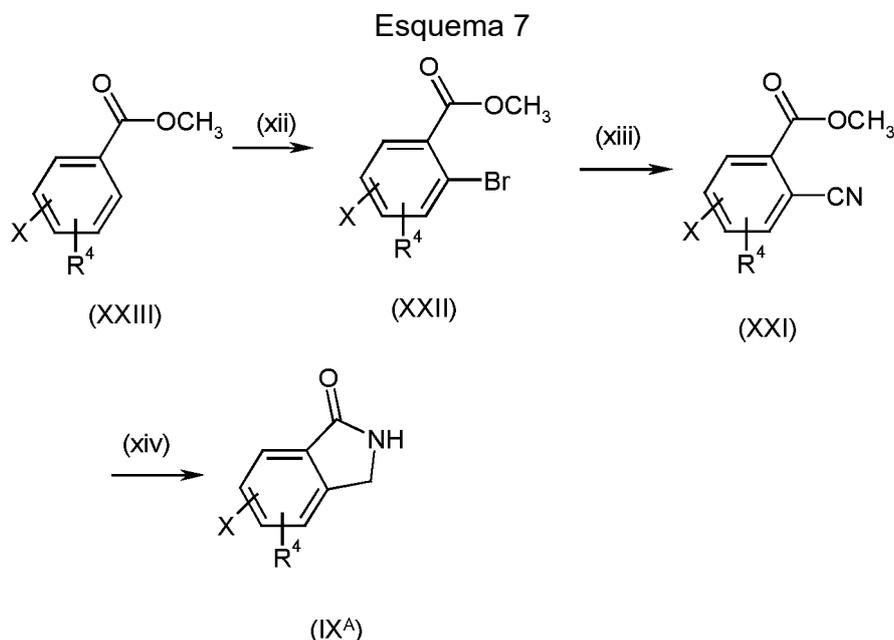
en el que M es ácido o éster borónico, y X' es Cl, Br o I

5 Pueden prepararse compuestos de fórmula (VII^A) a partir de compuestos de fórmula (XVIII) de acuerdo con la etapa (xi) del procedimiento, que es una reacción de ciclación térmica. El compuesto de fórmula (XVIII) se calienta en un disolvente adecuado, tal como metanol o acetonitrilo, preferentemente a reflujo.

Pueden prepararse compuestos de fórmula (XVIII) a partir de compuestos de fórmula (XIX) de acuerdo con la etapa (x) del procedimiento, que es una reacción de alquilación de amina. El compuesto de fórmula (XIX) se trata con amoniaco (R¹ = H) o una amina primaria (R¹ = alquilo) en un disolvente adecuado tal como metanol.

10 Pueden prepararse compuestos de fórmula (XIX) a partir de compuestos de fórmula (XX) de acuerdo con la etapa (ix) del procedimiento, que es una reacción de halogenación libre de radical. Las condiciones preferidas comprenden el tratamiento del compuesto de fórmula (XX) con *N*-bromosuccinimida y un iniciador de radical, tal como peróxido de benzoílo en un disolvente adecuado, tal como tetracloruro de carbono.

15 De acuerdo con un séptimo procedimiento, pueden prepararse compuestos de fórmula (IX^A) (es decir compuestos de fórmula (IX) en la que R¹ es H y R² y R³ juntos son -CH₂-) a partir de compuestos de fórmula (XXIII) como se ilustra mediante el Esquema 7.



- 5 Los compuestos de fórmula (IX^A) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXI) de acuerdo con la etapa del procedimiento (xiv), que es una reacción de reducción / ciclación. El compuesto de fórmula (XXI) está hidrogenado en presencia de un catalizador de níquel Raney y una solución acuosa de amoníaco en un disolvente adecuado, tal como metanol. La amina primaria producida de esta manera se cicla espontáneamente para dar la lactama de fórmula (IX^A).
- Los compuestos de fórmula (XXI) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXII) de acuerdo con la etapa del procedimiento (xiii), que es una reacción de cianación. El compuesto de fórmula (XXII) se trata con cianuro de cobre (I) en un disolvente adecuado tal como dimetilformamida a una temperatura elevada.
- 10 Los compuestos de fórmula (XXII) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXIII) de acuerdo con la etapa del procedimiento (xii), que es una reacción de halogenación electrofílica. El compuesto de fórmula (XX) se trata con bromo en un disolvente adecuado tal como una mezcla de ácido acético en agua.
- 15 Los compuestos de la invención previstos para uso farmacéutico pueden administrarse como productos cristalinos o amorfos, o pueden existir en un continuum de estados sólidos que varían de completamente amorfo a completamente cristalino. Pueden obtenerse, por ejemplo, en forma de tampones sólidos, polvos o películas por procedimientos, tales como precipitación, cristalización, criodesecación, secado mediante pulverización o secado evaporativo. Para este fin, puede usarse secado por microondas o radiofrecuencia.
- 20 Pueden administrarse solos o junto con uno o más compuestos distintos de la invención o junto con uno o más fármacos (o como combinación de los mismos). Generalmente, se administrarán como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término 'excipiente' se usa en el presente documento para describir cualquier ingrediente distinto del de los compuesto(s) de la invención. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad y la naturaleza de la forma de dosificación.
- 25 En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de compuestos de la presente invención y los procedimientos para su preparación serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia. Tales composiciones y procedimientos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19^a Edición (Mack Publishing Company, 1995).
- 30 Las modos adecuados de administración incluyen la administración intramuscular, parenteral, tópica, inhalada/intranasal, rectal/intravaginal, y ocular/aural.
- Las formulaciones adecuadas para los modos de administración anteriormente mencionados pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen formulaciones de liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.
- 35 Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral. La administración oral puede incluir deglución, de manera que el compuesto entra en el tracto gastrointestinal, o se puede emplear la administración bucal o sublingual mediante la cual, el compuesto entra en el torrente sanguíneo directamente desde la boca. Las formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas que contienen partículas, líquidos o polvos, pastillas para chupar (incluyendo las rellenas de líquido), gomas de mascar, multi y nanopartículas, geles, solución sólida, liposoma, películas, óvulos, pulverizaciones, formulaciones líquidas y parches bucales/mucoadhesivos.
- 40 Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Dichas formulaciones pueden emplearse como cargas en cápsulas blandas o duras y normalmente comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, de un sobrecito.
- 45 Los compuestos de la invención también pueden usarse en disolución rápida, formas de dosificación de desintegración rápida tales como las descritas en Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, de Liang y Chen (2001).
- 50 Para las formas de dosificación en comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede suponer desde un 1 % en peso hasta un 80 % en peso de la forma de dosificación, más típicamente, desde un 5 % en peso hasta un 60 % en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos contienen generalmente un disgregante. Los ejemplos de disgregantes incluyen almidón glicolato sódico, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico.
- 55 Generalmente, el disgregante comprenderá de 1 % en peso a 25 % en peso, preferentemente de 5 % en peso a 20 % en peso de la forma de dosificación.

Los aglutinantes generalmente se usan para impartir cualidades cohesivas a una formulación de comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidrato, monohidrato seco mediante pulverización, anhidro y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato de calcio dibásico dihidrato.

Los comprimidos también pueden comprender opcionalmente agentes tensioactivos, tales como lauril sulfato sódico y polisorbato 80, y emolientes, tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender del 0,2 % en peso al 5 % en peso del comprimido, y los emolientes pueden comprender del 0,2 % en peso al 1 % en peso del comprimido.

Los comprimidos generalmente también contienen lubricantes, tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, estearil fumarato sódico y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato sódico. Los lubricantes generalmente comprenden del 0,25 % en peso al 10 % en peso, preferentemente de 0,5 % en peso a 3 % en peso del comprimido. Otros posibles ingredientes incluyen anti-oxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes enmascarantes del sabor.

Los comprimidos ilustrativos contienen hasta aproximadamente el 80 % de fármaco, de aproximadamente el 10 % en peso a aproximadamente el 90 % en peso de aglutinante, de aproximadamente el 0 % en peso a aproximadamente el 85 % en peso de diluyente, de aproximadamente el 2 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso de disgregante y de aproximadamente el 0,25 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso de lubricante. Las mezclas de comprimidos pueden comprimirse directamente o con un rodillo para formar comprimidos. Las mezclas de comprimidos o porciones de mezclas pueden, como alternativa, granularse en húmedo, en seco o en forma de masa fundida, espesarse en fundido, o extruirse antes de la formación del comprimido. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar revestida o sin revestir; puede incluso estar encapsulada. La formulación de comprimidos se describe en *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Vol. 1, de H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).

Las formulaciones de liberación modificada adecuadas para los fines de la invención se describen en la Patente de Estados Unidos n.º 6.106.864. Los detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas, tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y revestidas se encuentran en "Pharmaceutical Technology On-line", 25(2), 1-14, de Verma y col (2001). El uso de goma de mascar para lograr una liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el torrente sanguíneo, dentro del músculo, o en un órgano interno. Los medios adecuados para administración parenteral incluyen la administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microagujas), inyectores sin agujas y técnicas de infusión.

Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes tamponantes (preferentemente a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse más adecuadamente como una solución no acuosa estéril o como una forma seca para usar junto con un vehículo adecuado, tal como agua estéril exenta de pirógenos.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, mediante liofilización, puede realizarse fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia.

La solubilidad de los compuestos de fórmula (I) usados en la preparación de soluciones parenterales puede aumentarse mediante el uso de técnicas de formulación adecuadas, tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad. Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen formulaciones de liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada. Por lo tanto, los compuestos de la invención se pueden formular como un sólido, un semisólido, o un líquido tixotrópico para su administración como un depósito implantado que proporciona la liberación modificada del principio activo. Los ejemplos de dichas formulaciones incluyen prótesis endovasculares exentas de fármacos y microsferas de ácido poli(di-láctico-coglicólico) (PGLA).

Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía tópica a la piel o mucosa, es decir, por vía dérmica o transdérmica. Las formulaciones típicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos para espolvorear, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración - véase por ejemplo, *J Pharm Sci*, 88 (10), 955-958, de Finnin y Morgan (octubre de 1999).

Otros medios de administración tópica incluyen la administración por electroporación, iontoforesis, fonoforesis,

sonoforesis e inyección mediante microagujas o sin agujas (por ejemplo, Powderject™, Bioject™, etc.).

- Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía intranasal o por inhalación, típicamente en forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como partículas de componentes mezclados, por ejemplo, mezclados con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) desde un inhalador de polvo seco o como un pulverizador de aerosol desde un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferentemente, un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una niebla fina) o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.
- 5 El recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión de compuesto o compuesto(s) de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o prolongar la liberación del principio activo, un propulsor (o propulsores) como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico o ácido oligoláctico.
- 10 Antes del uso en una formulación de polvo seco o en suspensión, el producto farmacéutico se microniza a un tamaño adecuado para la administración por inhalación (típicamente menos de 5 micrómetros). Esto puede lograrse mediante cualquier procedimiento de triturado apropiado, tal como molienda de chorro en espiral, molienda por chorro de lecho fluido, procesamiento de fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión, o secado por pulverización.
- 15 Las cápsulas (preparadas, por ejemplo, a partir de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), ampollas y cartuchos para su uso en un inhalador o un insuflador pueden formularse para que contengan una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base de polvo adecuado, tal como lactosa o almidón y un modificador del comportamiento, tal como l-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o estar en forma de monohidrato, preferentemente lo último. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.
- 20 Una formulación en solución adecuada para su uso en un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una neblina fina puede contener de 1 µg a 20 mg del compuesto de la invención por accionamiento y el volumen de accionamiento puede variar de 1 µl a 100 µl. Una formulación típica puede comprender un compuesto de fórmula (I), propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro sódico. Los disolventes alternativos que se pueden usar en lugar del propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.
- 25 Aromatizantes adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica, pueden añadirse a estas formulaciones de la invención destinadas a la administración inhalada/intranasal.
- En el caso de los inhaladores y aerosoles de polvo seco, la unidad de dosificación se determina por medio de una válvula que suministra una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención se disponen normalmente para administrar una dosis medida o "inhalación" que contiene de 1 µg a 100 mg del compuesto de fórmula (I). La dosis diaria global estará normalmente en el intervalo de 1 µg a 200 mg que se pueden administrar en una única dosis o, más habitualmente, como dosis divididas a lo largo del día.
- 30 Los compuestos de la invención pueden administrarse rectal o vaginalmente, por ejemplo, en la forma de un supositorio, pesario, microbicida, anillo vaginal o enema. La manteca de cacao es una base tradicional para supositorios, pero se pueden usar diversas alternativas, según sea necesario.
- Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente al ojo u oído, normalmente en la forma de gotas de suspensión o solución micronizada en una solución salina, isotónica de pH ajustado. Otras formulaciones para administración ocular o aural incluyen pomadas, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbible, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas en partículas o vesículas, tales como niosomas o liposomas. Un polímero, tal como un ácido poliacrílico reticulado, alcohol de polivinilo, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo, goma gellan, se puede incorporar junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Dichas formulaciones también se pueden administrar mediante iontoforesis.
- 45 Los compuestos de la invención pueden combinarse con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y sus derivados adecuados o polímeros que contienen polietilenglicol, con el fin de mejorar su solubilidad, tasa de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para su uso en cualquiera de los modos de administración anteriormente mencionados.
- Los complejos de fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, resultan generalmente útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Se pueden usar tanto complejos de inclusión como de no inclusión. Como alternativa a la complejación directa con el fármaco, la ciclodextrina puede usarse como un aditivo auxiliar, es decir, como un vehículo, diluyente, o solubilizante. Las más comúnmente usadas para estos fines son las alfa, beta y
- 55

gamma ciclodextrinas, cuyos ejemplos pueden encontrarse en las solicitudes de patente internacional números WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

5 Para su administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención está normalmente en el intervalo de 0,1 mg a 10 g tal como de 1 mg a 1 g, por ejemplo, 2,5 mg a 500 mg, dependiendo, por supuesto, del modo de administración y la eficacia. Por ejemplo, la administración oral puede requerir una dosis
 10 diaria total de 5 mg a 100 mg. La dosis diaria total puede administrarse en monodosis o en dosis divididas y puede, a criterio del médico, no estar comprendida en el intervalo típico proporcionado en el presente documento. Estas dosificaciones se basan en un sujeto humano promedio que tiene un peso de aproximadamente 60 kg a 70 kg. El médico podrá determinar fácilmente las dosis para sujetos cuyo peso no esté comprendido en dicho intervalo, tales como bebés y personas mayores.

Los compuestos de la invención son útiles ya que presentan actividad farmacológica, es decir, modulación del canal de GABA_A. Más particularmente, los compuestos de la invención son moduladores alostéricos positivos del canal de GABA_A. Los compuestos preferidos de la invención son moduladores selectivos de los subtipos α_2 , α_3 y/o α_5 , con eficacia y afinidad más bajas en los subtipos α_1 , α_4 y/o α_6 . Los compuestos de la invención son por tanto de utilidad
 15 en el tratamiento de trastornos en animales para los cuales está indicado un modulador alostérico positivo de GABA_A. preferentemente, el animal es un mamífero, más preferentemente un ser humano.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto para su uso como un medicamento.

En un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad para la cual se indica un modulador alostérico positivo de GABA_A. Se describe en el presente documento el uso de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno para el cual se indica un modulador alostérico positivo de GABA_A. Se describe también en el presente documento un procedimiento de tratar un trastorno en un animal (preferentemente un mamífero, más preferentemente un ser humano) para el cual se indica un modulador alostérico positivo de GABA_A, que comprende administrar a dicho animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

25 Los moduladores alostéricos positivos de GABA_A de fórmula (I) se pueden usar:

- como analgésicos, por ejemplo, para el tratamiento del dolor, incluyendo dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor nociceptivo (incluyendo inflamatorio), dolor somático, dolor visceral y dolor disfuncional, como se describe adicionalmente a continuación, y en particular para los estados de dolor en los que existe un componente cerebral o espinal al mecanismo subyacente;
- 30 • como anticonvulsivos, por ejemplo, para el tratamiento de la epilepsia y los trastornos asociados a epilepsia, incluyendo el síndrome de Lennox-Gastaut, la enfermedad de Dravet, y la epilepsia generalizada con ataques febriles más (GEFS+);
- como agentes ansiolíticos, por ejemplo, para el tratamiento del trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada, trastornos de estrés tales como trastorno de estrés postraumático, trastorno de estrés agudo y trastorno de estrés inducido por sustancias, fobias tales como agorafobia, fobia social y fobias animales, y trastorno obsesivo-compulsivo; y
- 35 • como relajantes musculares, por ejemplo, para el tratamiento de espasmos musculares, distonía, espasticidad (incluyendo espasticidad generalizada y focal) y temblores esenciales.

Los moduladores alostéricos positivos de GABA_A de fórmula (I) pueden utilizarse también para el tratamiento del autismo, o como agentes antipsicóticos, por ejemplo, para el tratamiento de la esquizofrenia.

Otras indicaciones terapéuticas para los moduladores alostéricos positivos de GABA_A de fórmula (I) incluyen el uso como agentes antidepresivos, por ejemplo, para el tratamiento de trastornos depresivos y bipolares y ciclotimia; como agentes antieméticos, por ejemplo, para el tratamiento de quimioterapia- o la emesis inducida por radiación, náuseas posteriores a operación y vómitos, y cinetosis; como agentes potenciadores de la cognición, por ejemplo, para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos, tales como enfermedad de Alzheimer, e isquemia cerebral; como agentes mejoradores del sueño, por ejemplo, para el tratamiento de trastornos del sueño tales como insomnio y trastornos del ritmo circadiano tales como jet-lag, o para su uso como medicación previa antes de anestesia o endoscopia; y uso en el tratamiento de fenotipos de adicción tales como alcoholismo, síndrome de Angelman, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, tenesmo vesical, anomalías en el intestino, trastornos de alimentación tales como anorexia nerviosa y bulimia nerviosa, síndrome del X frágil, trastornos de la audición tales como tinnitus y deterioro de la audición relacionado con la edad, esclerosis múltiple, neurosis, vejiga hiperactiva con trastorno sensorial, síndrome premenstrual, síndrome de piernas inquietas, e incontinencia urinaria.

Un uso preferido para los compuestos de fórmula (I) es el tratamiento del dolor. El dolor puede ser tanto agudo como crónico y adicionalmente puede ser de origen central y/o periférico. El dolor puede ser de naturaleza neuropática y/o nociceptiva y/o inflamatoria, tal como un dolor que afecta tanto a los sistemas somáticos como viscerales, así como un dolor disfuncional que afecta múltiples sistemas.

El dolor fisiológico es un importante mecanismo protector diseñado para advertir del peligro de estímulos potencialmente perjudiciales procedentes del ambiente externo. El sistema funciona a través de un conjunto

- específico de neuronas sensoriales primarias y se activa por estímulos nocivos mediante mecanismos de transducción periféricos (véase Meyer y col., 2006, Wall and Melzack's Textbook of Pain (5ª Ed), capítulo 1). Estas fibras sensoriales se conocen como nociceptores y son axones de diámetro característicamente pequeño con velocidades de conducción lentas, de los cuales existen dos tipos principales, fibras A-delta (mielínicas) y fibras C (amielínicas). Los nociceptores codifican la intensidad, la duración y la calidad del estímulo nocivo y en virtud de su proyección organizada topográficamente en la médula espinal, la localización del estímulo. La actividad generada por la entrada nociceptora se transfiere, tras un procesamiento complejo en el cuerno dorsal, tanto directamente, como mediante los núcleos de transmisión del pedúnculo cerebral, al tálamo ventrobasal y a continuación sobre la corteza, donde se genera la sensación de dolor.
- El dolor puede generalmente clasificarse como agudo o crónico. El dolor agudo comienza repentinamente y es efímero (usualmente doce semanas o menos). Usualmente, aunque no siempre, se asocia con una causa específica tal como una lesión definida, a menudo es agudo y grave y puede ser el resultado de numerosos orígenes, tales como cirugía, procedimientos dentales, una tensión o un esguince. El dolor agudo no da como resultado generalmente ninguna respuesta psicológica persistente. Cuando se produce una lesión sustancial en el tejido corporal, debida a enfermedad o traumatismo, las características de la activación nociceptora pueden alterarse de tal manera que exista una sensibilización en la periferia, localmente alrededor de la lesión y centralmente donde terminan los nociceptores. Estos efectos conducen a un aumento en la sensación de dolor. En el dolor agudo, estos mecanismos pueden ser útiles, en promover comportamientos protectores que pueden permitir reparar mejor los procesos que tienen lugar. La expectativa normal sería que la sensibilidad vuelve a la normalidad una vez que se ha curado la lesión. Sin embargo, en muchos estados de dolor crónico, la hipersensibilidad dura mucho más que el proceso de curación y se debe a menudo a una lesión o alteración del sistema nervioso que se puede asociar con una mala adaptación y una actividad anómala (Woolf & Salter, 2000, Science, 288, 1765-1768). De esta forma, el dolor crónico es un dolor prolongado, normalmente persistente durante más de tres meses y que conduce a problemas psicológicos y emocionales significativos. Los ejemplos comunes de dolor crónico son dolor neuropático (por ejemplo, neuropatía diabética dolorosa o neuralgia posterior a herpes), síndrome del túnel carpiano, dolor de espalda, cefalea, dolor de cáncer, dolor artrítico y dolor crónico posterior a cirugía, pero pueden incluir cualquier dolencia crónica dolorosa que afecta a cualquier sistema, tal como las descritas por la International Association for the Study of Pain (Classification of Chronic Pain, una publicación públicamente disponible para descarga en <http://www.iasp-pain.org>).
- La manifestación clínica del dolor está presente cuando aparece la incomodidad y la característica sensibilidad anómala entre los síntomas del paciente. Los pacientes tienden a ser bastante heterogéneos y pueden presentar diversos síntomas de dolor. Dichos síntomas pueden incluir: 1) dolor espontáneo, que puede ser sordo, ardiente o punzante; 2) respuestas de dolor exageradas a estímulos nocivos (hiperalgesia); y 3) dolor producido por estímulos normalmente inocuos (alodinia) (Meyer y col., 2006, Wall and Melzack's Textbook of Pain (5ª Ed), capítulo 1). Aunque los pacientes que padecen de diversas formas de dolor agudo y crónico pueden tener síntomas similares, los mecanismos subyacentes pueden ser diferentes y pueden, por lo tanto, requerir diferentes estrategias de tratamiento. Además del dolor agudo o crónico, el dolor puede también clasificarse ampliamente en: dolor nociceptivo, que afecta tanto a los sistemas somáticos como viscerales, que pueden ser de tipo inflamatorios (asociados con daño en el tejido y la infiltración de células inmunitarias); o dolor neuropático.
- El dolor nociceptivo puede definirse como el proceso por el cual se detectan estímulos térmicos, mecánicos, o químicos intensos por una subpoblación de fibras de nervios periféricos, denominados nociceptores, y se puede inducir por una lesión en el tejido o por estímulos intensos con el potencial de producir lesión. Los aferentes del dolor se activan mediante la transducción de estímulos por los nociceptores en el sitio de la lesión y activan las neuronas en la médula espinal al nivel de sus terminaciones. Esto se transmite hasta los tractos espinales al cerebro, donde se percibe el dolor (Meyer y col., 2006, Wall and Melzack's Textbook of Pain (5ª Ed), capítulo 1). Las fibras A-delta mielínicas transmiten rápidamente y son responsables de las sensaciones de dolor intenso y dolor punzante, mientras que las fibras amielínicas transmiten a una velocidad más lenta y transmiten un dolor sordo o agudo. Moderar el dolor nociceptivo agudo grave es una característica destacada del dolor por distensiones/esguinces, quemaduras, infarto de miocardio y pancreatitis aguda, dolor posterior a operaciones (dolor tras cualquier tipo de procedimiento quirúrgico), dolor posterior a trauma, dolor asociado con gota, dolor de cáncer y dolor de espalda. El dolor de cáncer puede ser un dolor crónico tal como un dolor relacionado con tumor (por ejemplo, dolor de hueso, cefalea, dolor facial o dolor visceral) o dolor asociado con tratamiento contra el cáncer (por ejemplo, en respuesta a quimioterapia, inmunoterapia, terapia hormonal o radioterapia). El dolor de espalda puede ser debido a discos intervertebrales herniados o rotos o anomalías de las articulaciones facetarias lumbares, articulaciones sacroilíacas, músculos para espinales o el ligamento longitudinal posterior. El dolor de espalda puede resolverse naturalmente, pero en algunos pacientes, cuando perdura más de 12 semanas, llega a ser una dolencia crónica que puede ser particularmente debilitante.
- El dolor nociceptivo puede estar relacionado también con estados inflamatorios. El proceso inflamatorio es una serie compleja de acontecimientos bioquímicos y celulares, activados en respuesta a una lesión en el tejido o la presencia de sustancias extrañas, que da como resultado hinchazón y dolor (McMahon y col., 2006, Wall and Melzack's Textbook of Pain (5ª Ed), Capítulo 3). Una dolencia inflamatoria común asociada con el dolor es la artritis. Se ha estimado que casi 27 millones de americanos tienen artrosis sintomática (OA) o enfermedad degenerativa de las articulaciones (Lawrence y col., 2008, Arthritis Rheum, 58, 15-35); la mayoría de pacientes con artrosis busca

atención médica debido al dolor asociado. La artritis tiene un significativo impacto en la función psicosocial y física y se sabe que es la principal causa de discapacidad en la vida posterior. La artritis reumatoide es una enfermedad inmunomediada de poliartritis inflamatoria crónica, que afecta principalmente las articulaciones sinoviales periféricas. Es una de las dolencias inflamatorias crónicas más comunes en los países desarrollados y es la causa principal del dolor.

Con respecto al dolor nociceptivo de origen visceral, el dolor visceral es el resultado de la activación de nociceptores de los órganos torácicos, pélvicos, o abdominales (Bielefeldt y Gebhart, 2006, Wall and Melzack's Textbook of Pain (5ª Ed), Capítulo 48). Esto incluye los órganos reproductores, bazo, hígado, tractos gastrointestinal y urinario, las estructuras de las vías aéreas, el sistema cardiovascular y otros órganos contenidos en la cavidad abdominal. Ya que dicho dolor visceral se refiere a un dolor asociado con las dolencias de dichos órganos, tal como síndrome de vejiga dolorosa, cistitis intersticial, prostatitis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, cólico renal, síndrome del intestino irritable, endometriosis y dismenorrea (Clasificación del dolor crónico, disponible en la <http://www.iasp-pain.org>). Actualmente, el potencial para una contribución neuropática (tanto a través de cambios centrales como lesiones/daños nerviosos) a los estados de dolor visceral está mal comprendido, pero juega un importante papel en determinadas dolencias (Aziz y col., 2009, Dig Dis 27, Supl 1, 31-41)

El dolor neuropático se define actualmente como un dolor que surge como una consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial. El daño nervioso puede producirse por traumatismo y enfermedad y, por tanto, la expresión 'dolor neuropático' abarca muchos trastornos con diversas etiologías. Estos incluyen, aunque no de forma limitativa, neuropatía periférica, neuropatía diabética, neuralgia posterior a herpes, neuralgia del trigémino, dolor de espalda, neuropatía producida por cáncer, neuropatía producida por VIH, dolor del miembro fantasma, síndrome del túnel carpiano, dolor central posterior a ictus y dolor asociado con alcoholismo crónico, hipotiroidismo, uremia, esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal, enfermedad de Parkinson, epilepsia y deficiencia de vitamina. El dolor neuropático es patológico ya que no tiene papel protector. Está a menudo también presente después que se ha disipado la causa original, perdurando comúnmente durante años, disminuyendo significativamente la calidad de vida de un paciente (Dworkin, 2009, Am J Med, 122, S1-S2; Geber y col., 2009, Am J Med, 122, S3-S12; Haanpaa y col., 2009, Am J Med, 122, S13-S21). Los síntomas del dolor neuropático son difíciles de tratar, ya que son a menudo heterogéneos incluso entre pacientes con la misma enfermedad (Dworkin, 2009, Am J Med, 122, S1-S2; Geber y col., 2009, Am J Med, 122, S3-S12; Haanpaa y col., 2009, Am J Med, 122, S13-S21). Incluyen dolor espontáneo, que puede ser continuo, y paroxístico o dolor evocado anómalo, tal como hiperalgesia (sensibilidad aumentada a estímulos nocivos) y alodinia (sensibilidad a estímulos normalmente inocuos).

Debe señalarse que algunos tipos de dolor tienen múltiples etiologías y se pueden clasificar, por tanto, en más de un área, por ejemplo, dolor de espalda, dolor producido por cáncer e incluso migrañas pueden incluir componentes nociceptivos y neuropáticos.

de manera similar, otros tipos de dolor crónico, que quizás se entiendan menos bien, no se definen fácilmente mediante las definiciones simplistas de nociceptivo o neuropático. Dichas dolencias incluyen en particular fibromialgia y síndrome de dolor regional crónico, que se describen a menudo como estados de dolor disfuncionales, por ejemplo, fibromialgia o síndrome de dolor regional complejo (Woolf, 2010, J. Clin Invest, 120, 3742-3744), pero que se incluyen en clasificaciones de estados de dolor crónicos (Clasificación del dolor crónico disponible en la <http://www.iasp-pain.org>).

Un modulador alostérico positivo de GABA_A puede combinarse de manera útil con otro compuesto farmacológicamente activo, o con dos o más compuestos diferentes farmacológicamente activos, en particular en el tratamiento del dolor. Dichas combinaciones ofrecen la posibilidad de ventajas significativas, incluyendo el cumplimiento terapéutico del paciente, facilidad de dosificación y actividad sinérgica.

En las combinaciones que siguen, el compuesto de la invención puede administrarse de forma simultánea, secuencial o por separado en combinación con el otro agente o agentes terapéuticos.

Para el tratamiento del dolor, un modulador alostérico positivo de GABA_A de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente, puede administrarse en combinación con uno o más agentes seleccionados entre:

- un modulador selectivo del canal Nav1.3, tal como un compuesto desvelado en el documento WO2008/118758;
- un modulador selectivo del canal Nav1.7, tal como un compuesto desvelado en el documento WO2010/079443, por ejemplo, 4-[2-(5-amino-1H-pirazol-4-il)-4-clorofenoxi]-5-cloro-2-fluoro-N-1,3-tiazol-4-ilbencenosulfonamida o 4-[2-(3-amino-1H-pirazol-4-il)-4-(trifluorometil)fenoxi]-5-cloro-2-fluoro-N-1,3-tiazol-4-ilbencenosulfonamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera;
- un modulador selectivo del canal Nav1.8;
- un modulador selectivo del canal Nav1.9;
- un compuesto que modula la actividad en más de un canal Nav, incluyendo un modulador no selectivo tal como bupivacaína, carbamazepina, lamotrigina, lidocaína, mexiletina o fenitoína;
- cualquier inhibidor de la señalización del factor de crecimiento (NGF), tal como: un agente que se une a NGF e inhibe la actividad biológica de NGF y/o la(s) ruta(s) posterior mediada por la señalización de NGF (por ejemplo,

- tanezumab), un antagonista de TrkA o un antagonista de p75, o un agente que inhibe la señalización corriente abajo con respecto a NGF estimulado por la señalización de TrkA o P75;
- un inhibidor de las rutas neurotróficas, donde dicha inhibición se consigue mediante: (a) un agente que se une al factor de crecimiento nervioso (NGF) (por ejemplo, tanezumab, fasinumab o fulranumab), factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF), neurotrofina-3 (NT-3) o neurotrofina-4 (NT-4), o a más de una de las neurotrofinas anteriormente mencionadas (por ejemplo, P75 soluble); o (b) un agente que inhibe la función receptora en uno o más de TrkA, TrkB, TrKC o P75, tanto en el sitio ortostérico, un sitio alostérico o mediante inhibición de la actividad catalítica del(de los) receptor(es);
 - un compuesto que aumenta los niveles de endocannabinoides, tal como un compuesto con actividad de amida de ácido graso hidrolasa (FAAH) o monoacilglicerol lipasa (MAGL);
 - un analgésico, en particular paracetamol;
 - un analgésico opioide, tal como: buprenorfina, butorfanol, cocaína, codeína, dihidrocodeína, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, levalorfan levorfanol, meperidina, metadona, morfina, nalmeveno, nalorfina, naloxona, naltrexona, nalbufina, oxicodona, oximorfona, propoxifeno o pentazocina;
 - un analgésico opioide que estimula preferentemente una ruta intracelular específica, por ejemplo, la proteína G al contrario que el reclutamiento de la beta arrestina, tal como TRV130; un analgésico opioide con farmacología adicional, tal como: la actividad inhibidora de la recaptación de la noradrenalina (norepinefrina) (NRI), por ejemplo, tapentadol; la actividad inhibidora de la recaptación de serotonina y norepinefrina (SNRI), por ejemplo, tramadol; o la actividad agonista del receptor de la nociceptina (NOP), tal como GRT6005;
 - un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), tal como un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa (COX), por ejemplo, aspirina, diclofenaco, diflusal, etodolaco, fenbufeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, ketorolaco, ácido meclufenámico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, sulindaco, tolmetina o zomepiraco; o un inhibidor selectivo de COX-2, por ejemplo, celecoxib, deracoxib, etoricoxib, mavacoxib o parecoxib;
 - un antagonista de la prostaglandina E₂ subtipo 4 (EP4);
 - un inhibidor microsomal de la prostaglandina E sintasa de tipo 1 (mPGES-1);
 - un sedante, tal como glutetimida, meprobamato, metacualona o dicloralfenazona;
 - un modulador de GABA_A con amplios efectos moduladores de subtipos mediado por el sitio de unión a la benzodiazepina, tal como clordiazepóxido, alprazolam, diazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam, triazolam, clonazepam o clobazam;
 - un modulador de GABA_A con efectos moduladores selectivos de subtipos mediados por el sitio de unión a la benzodiazepina con efectos adversos reducidos, por ejemplo, sedación, tal como TPA023, TPA023B, L-838.417, CTP354 o NSD72;
 - un modulador de GABA_A que actúa mediante sitios de unión alternativos sobre el receptor, tal como barbituratos, por ejemplo, amobarbital, aprobarbital, butabital, mefobarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, o tiopental; neuroesteroides tales como alfaxalona, alfadolona o ganaxolona; ligandos de la subunidad β, tales como etifoxina; o ligandos que prefieren δ, tales como gaboxadol;
 - un agonista de GlyR3 o un modulador alostérico positivo;
 - un relajante del músculo esquelético, por ejemplo baclofeno, carisoprodol, cloroxazona, ciclobenzaprina, metaxolona, metocarbamol u orfenadina;
 - un antagonista del receptor de glutamato o un modulador alostérico negativo, tal como un antagonista del receptor de NMDA, por ejemplo dextrometorfano, dextrorfano, ketamina o, memantina; o un antagonista o modulador de mGluR;
 - un alfa-adrenérgico, tal como clonidina, guanfacina o dexmetatomidina;
 - un beta-adrenérgico tal como propranolol;
 - un antidepresivo tricíclico, por ejemplo, desipramina, imipramina, amitriptilina o nortriptilina;
 - un antagonista de tachiquinina (NK), tal como aprepitant o maropitant;
 - un antagonista muscarínico, por ejemplo oxibutinina, tolterodina, propiverina, cloruro de tropsio, darifenacina, solifenacina, temiverina e ipratropio;
 - un analgésico colinérgico (nicotínico), tal como ispronclina (TC-1734), vareniclina o nicotina;
 - un agonista (por ejemplo, resiniferatoxina o capsaicina) o un antagonista (por ejemplo capsazepina o mavatrap) del receptor V1 (TRPV1) potencial del receptor transitorio;
 - un agonista por ejemplo, cinnamaldehído o aceite de mostaza) o un antagonista (por ejemplo, GRC17536 o CB-625) del receptor A1 (TRPA1) potencial del receptor transitorio;
 - un agonista (por ejemplo, mentol o icilina) o un antagonista del receptor M8 (TRPM8) potencial del receptor transitorio;
 - un agonista o un antagonista (por ejemplo, GRC-15300) del receptor V3 (TRPV3) potencial del receptor transitorio;
 - un corticoesteroide tal como dexametasona;
 - un agonista o un antagonista del receptor 5-HT, particularmente, un agonista de 5-HT_{1B/1D}, tal como eletriptán, sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán o rizatriptán;
 - un antagonista del receptor 5-HT_{2A};
 - un inhibidor de PDEV, tal como sildenafil, tadalafilo o vardenafilo;
 - un ligando de alfa-2-delta tal como gabapentina, gabapentina enacarbil o pregabalina, ;
 - un inhibidor de la recaptación de serotonina (SRI) tal como sertralina, desmetilsertralina, fluoxetina, norfluoxetina,

fluvoxamina, paroxetina, citalopram, desmetilcitalopram, escitalopram, d,l-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodotiepina, litoxetina, dapoxetina, nefazodona, cericlamina y trazodona;

- un NRI, tal como maprotilina, lofepramina, mirtazepina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserina, bupropión, el metabolito de bupropión hidroxibupropión, nomifensina y viloxazina, especialmente, un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina tal como reboxetina;
- un SNRI, tal como venlafaxina, O-desmetilvenlafaxina, clomipramina, desmetilclomipramina, duloxetina, milnacipran e imipramina;
- un inhibidor inducible de la óxido nítrico sintasa (iNOS);
- un antagonista del leucotrieno B₄;
- un inhibidor de la 5-lipoxigenasa, tal como zileuton;
- un activador o un modulador positivo de los canales de potasio, tal como un activador o modulador positivo de KCNQ/Kv7 (por ejemplo, retigabina o flupirtina), un canal rectificador de la entrada de potasio acoplado a la proteína G (GIRK), un canal de potasio activado por calcio (Kca) o un canal de potasio regulado por voltaje tal como un miembro de la subfamilia A (por ejemplo, Kv1.1), subfamilia B (por ejemplo, Kv2.2) o subfamilia K (por ejemplo TASK, TREK o TRESK);
- un antagonista del receptor P₂X₃ (por ejemplo, AF219) o un antagonista de un receptor que contiene como una de sus subunidades la subunidad P₂X₃, tal como un receptor heteromérico de P₂X_{2/3};
- un bloqueante del canal de calcio Ca_v2.2 (tipo N), tal como ziconotida; y
- un bloqueante del canal de calcio Ca_v3.2 (tipo T), tal como etosuximida.

Se incluyen también en el ámbito de la presente invención combinaciones de un compuesto de la invención junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales que retardan la velocidad del metabolismo del compuesto de la invención, conduciendo por tanto a una exposición aumentada en pacientes. Aumentar la exposición de tal manera se conoce como reforzar. Esto tiene la ventaja de aumentar la eficacia del compuesto de la invención o de reducir la dosis requerida para conseguir la misma eficacia como una dosis sin refuerzo. El metabolismo de los compuestos de la invención incluye procesos oxidativos llevados a cabo por enzimas del citocromo P450 (CYP450), particularmente CYP 3A4 y la conjugación por la UDP glucuronosil transferasa y enzimas sulfatantes. Por lo tanto, entre los agentes que se pueden usar para aumentar la exposición de un paciente a un compuesto de la presente invención están aquellos que pueden actuar como inhibidores de al menos una isoforma de las enzimas del citocromo P450 (CYP450). Las isoformas de CYP450 que se pueden inhibir de forma beneficiosa incluyen, aunque no de forma limitativa, CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. Los agentes adecuados que se pueden usar para inhibir CYP 3A4 incluyen ritonavir, saquinavir, ketoconazol, N-(3,4-difluorobencil)-N-metil-2-[[[(4-metoxipiridin-3-il)amino]sulfonil]benzamida y N-(1-(2-(5-(4-fluorobencil)-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)acetil)piperidin-4-il)metanosulfonamida.

Está comprendido en el ámbito de la invención que dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de la invención, se pueden combinar de manera conveniente en la forma de un kit adecuado para la coadministración de las composiciones. Por tanto, el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de la invención, y medios para conservar por separado dichas composiciones, tales como un recipiente, una botella dividida o un paquete de aluminio dividido. Un ejemplo de tal kit es el envase de ampollas usado para el empaquetado de los comprimidos, cápsulas y similares. El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación, o para titular las composiciones separadas entre sí. Para ayudar al cumplimiento, el kit comprende normalmente instrucciones para la administración y puede estar provisto de lo que se denomina un recordatorio.

En otro aspecto, la invención proporciona un producto farmacéutico (tal como en la forma de un kit) que comprende un compuesto de la invención junto con uno o más principios terapéuticamente activos adicionales como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de un trastorno para el cual está indicado un modulador de Nav1.8.

Se apreciará que todas las referencias en el presente documento al tratamiento incluyen tratamientos curativos, paliativos y profilácticos.

En las Preparaciones y Ejemplos no limitantes que se exponen más adelante en la descripción, y en los Esquemas mencionados anteriormente, las siguientes abreviaturas, definiciones y procedimientos analíticos pueden referirse a:

AcOH es ácido acético;
 ac es acuoso;
 a es amplio;
 °C es grados Celcius CDCl₃ es deutero-cloroformo;
 Cs₂CO₃ es carbonato de cesio;
 δ es desplazamiento químico;
 d es doblete;
 DCM es diclorometano;
 cloruro de metileno;

- DIPEA es N-etildiisopropilamina, N,N-diisopropiletilamina;
 DMF es N,N-dimetilformamida;
 DMSO es dimetilsulfóxido;
 EDCI.HCl es clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida;
 5 ELSD es detección de dispersión de luz evaporativa;
 EtOAc es acetato de etilo;
 EtOH es etanol;
 g es gramo;
 HCl es ácido clorhídrico;
 10 HOBt es hidrato de N-hidroxibenzotriazol;
 HPLC es cromatografía líquida de alta presión;
 l es litro;
 CLEM es cromatografía líquida-espectrometría de masas (T_r = tiempo de retención);
 m es multiplete;
 15 M es molar;
 MeCN es acetonitrilo;
 MeOH es metanol;
 mg es miligramo;
 20 $MgSO_4$ es sulfato de magnesio;
 MHz es megaHercio;
 min es minutos;
 ml es mililitro;
 mmol es milimol;
 mol es mol;
 25 EM m/z es pico de espectro de masa;
 NaH es hidruro sódico;
 $NaHCO_3$ es hidrogenocarbonato sódico;
 Na_2CO_3 es carbonato sódico;
 NaOH es hidróxido sódico;
 30 Na_2SO_4 es sulfato sódico;
 NBS es N-bromosuccinimida
 NH_4OH es hidróxido de amonio;
 NMM es N-metilmorfolina;
 RMN es resonancia magnética nuclear;
 35 ODS es octadecilsililo;
 pH es polvo de hidrógeno;
 $POCl_3$ es oxiclورو de fósforo;
 ppm es partes por millón;
 c es cuarteto;
 40 T_r es tiempo de retención;
 s es singlete;
 SCX es intercambio de catión fuerte;
 t es triplete;
 TBME es terc-butil dimetil éter;
 45 TFA es ácido trifluoroacético;
 THF es tetrahidrofurano;
 TLC es cromatografía de capa fina;
 μ l es microlitro; y
 μ mol es micromol
- 50 Las Preparaciones y Ejemplos que siguen a continuación, ilustran la invención pero no limitan la invención de ninguna manera. Todos los materiales de partida están disponibles en el mercado o se describen en la bibliografía. Todas las temperaturas están en °C. Se llevó a cabo una cromatografía sobre gel de sílice usando gel de sílice 60 de Merck (9385). La cromatografía de capa fina (TLC) se llevó a cabo en placas de gel de sílice 60 de Merck (5729). Los espectros de RMN 1H y ^{19}F se registraron en un Varian Mercury 300 o 400 MHz, Bruker Avance 400 MHz RMN o Jeol ECX 400 MHz. Cuando se presentan multiplicidades máximas, se usan las siguientes abreviaturas: s = singlete, d = doblete, t = triplete, m = multiplete, a = amplio, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes.
- 55 CLEM indica espectrometría de masas cromatografía líquida (T_r = tiempo de retención). Cuando se dan relaciones de disolventes, las relaciones son en volumen.
- 60 Los espectros de masas (EM) se registraron usando ionización por electronebulización (IEN) o ionización química a presión atmosférica (APCI). La espectroscopía de masas se llevó a cabo utilizando un espectrómetro de masas de electronebulización cuadrupolo simple Finnigan Navigator, espectrómetro de masas Finnigan aQa APCI o Applied Biosystem Q-Trap
- Cuando se afirma que los compuestos se prepararon de la manera descrita para una Preparación o Ejemplo

anterior, el experto en la materia apreciará que los tiempos de reacción, el número de equivalentes de reactivos y temperaturas de reacción puede haber sido modificado para cada reacción específica, y que sin embargo puede ser necesario, o deseable, para emplear diferentes tratamientos o condiciones de purificación.

HPLC preparativa:

- 5 Cuando los compuestos simples se purifican por HPLC preparativa, se usan dos procedimientos, mostrados a continuación:

Procedimiento 1 condiciones ácidas

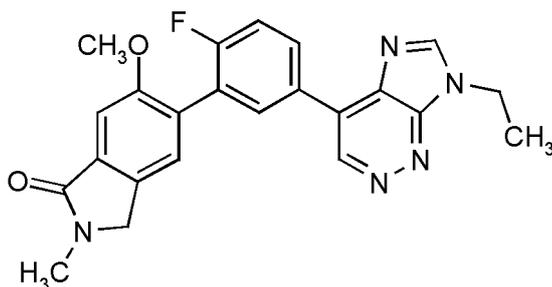
Columna	Gemini NX C18, 5 um 21,2 x 100 mm
Temperatura	Ambiente
Detección	ELSD-EM
Fase móvil A	ácido fórmico al 0,1 % en agua
Fase móvil B	ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo
Gradiente	inicio B al 0 %, 1 min - B al 5 %; 7 min - B al 98 %; 9 min - B al 98 %; 9,1 min - B al 5 %; 10 min - B al 5 %
Caudal	18 ml/min
Volumen inyección	de 1000 ul

Procedimiento 2 condiciones básicas

Columna	Gemini NX C18, 5 um 21,2 x 100 mm
Temperatura	Ambiente
Detección	ELSD-EM
Fase móvil A	dietilamina al 0,1 % en agua
Fase móvil B	dietilamina al 0,1 % en acetonitrilo
Gradiente	inicio B al 0 %, 1 min - B al 5 %; 7 min - B al 98 %; 9 min - B al 98 %; 9,1 min - B al 5 %; 10 min - B al 5 %
Caudal	18 ml/min
Volumen inyección	de 1000 ul

Ejemplo 1

5-[5-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil]-6-metoxi-2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

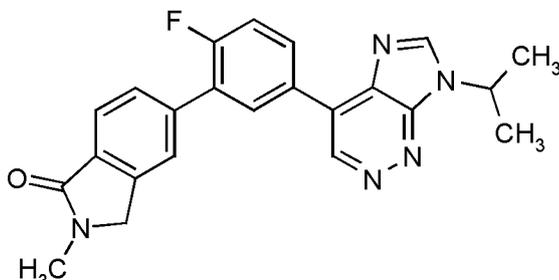


- 10 A una solución de 6-metoxi-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-1-ona (**Preparación 23**, 3,00 g, 9,90 mmol) y 4-(3-bromo-4-fluorofenil)-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 5**, 2,86 g, 8,91 mmol) en 1,4-dioxano (180 ml) y agua (50 ml) a temperatura ambiente se le añadió carbonato potásico (3,4 g, 24,7 mmol).
 15 La solución se desgasificó con nitrógeno durante 30 minutos antes de añadirse tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,57 g, 4,95 mmol) y la reacción se calentó a 110 °C. Después de 62 horas la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (150 ml). La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro de amonio (2 x 150 ml) y salmuera (150 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se disolvió en diclorometano (15 ml) y se purificó a través de una columna SCX eluyendo inicialmente con DCM:MeOH 150 ml:400 ml seguido de hidróxido de amonio acuoso en metanol (0,880 M; 200 ml) para proporcionar
 20 un sólido de color amarillo. El sólido se trituroó en metanol (50 ml), se filtró, se lavó con metanol (150 ml) y se secó al aire para proporcionar un sólido incoloro (1,30 g). Las aguas madre se concentraron al vacío, se trituroaron en metanol (20 ml), se filtraron, se lavaron con metanol (50 ml) y se secaron al aire para proporcionar un sólido incoloro (0,21 g). Los sólidos se combinaron para proporcionar el compuesto del título (1,51 g, 37 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,70 (t, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,39 (s, 2H), 4,58 (c, 2H), 7,36 (t, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,29-8,33 (m, 2H), 9,39 (s, 1H).
 RMN ¹⁹F (400 MHz, CDCl₃): δ ppm -110,37 EM m/z 418 [M+H]⁺

Ejemplo 2

5-[2-Fluoro-5-[7-(propan-2-il)-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il]fenil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



Una solución de 4-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(propan-2-il)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 9**, 1,92 g, 6,60 mmol), ácido (2-metil-1-oxoisoindolin-5-il)borónico (PCT Int Appl 2010 128324, 1,39 g, 7,26 mmol), Cs₂CO₃ (4,30 g, 13,2 mmol) en agua (25 ml) y dioxano (70 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 30 minutos. Se añadió dicloro[1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)]ferroceno paladio (II) (341 mg, 0,523 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió y se diluyó con agua (50 ml), después se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y DCM (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 80-100 % en DCM hasta MeOH al 5 % en EtOAc. Después, el producto resultante se trituró dos veces con MeCN (50 ml) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color rosa pálido (1,16 g, 45 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,77 (d, 6H), 3,24 (s, 3H), 4,46 (s, 2H), 5,24 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,70-7,73 (m, 2H), 7,94 (d, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,37 (m, 1H), 9,38 (s, 1H).
 EM m/z 402 [M+H]⁺

Salvo que se especifique otra cosa, los compuestos de los Ejemplos que siguen a continuación, se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 1** usando el haluro de arilo apropiado (compuestos de las fórmulas generales (II), (VIII), (IX), (XV) y ácido/éster arilborónico (compuestos de las fórmulas generales (V), (XV), (X), (XVI) con carbonato de sodio, potasio o cesio como base y uno de los **Procedimientos de purificación (PP)** descritos a continuación:

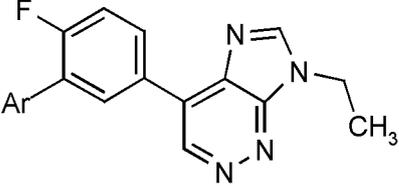
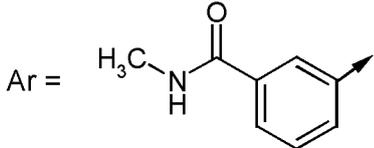
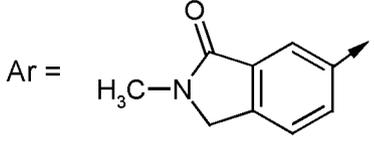
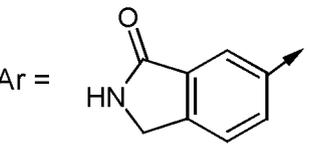
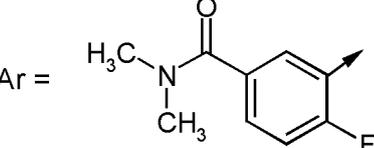
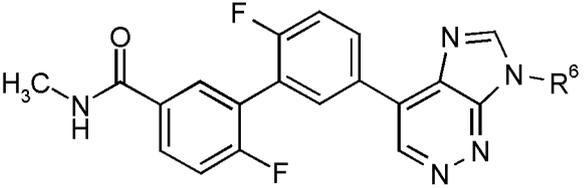
Procedimiento de purificación A: Cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-20 % en DCM

Procedimiento de purificación B: HPLC preparativa

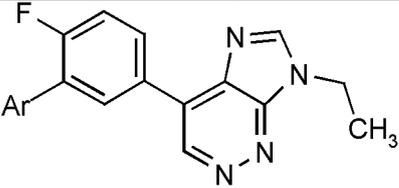
Procedimiento de purificación C: TLC preparativa eluyendo con MeOH al 2 % en DCM

Ejemplo	
3	<p><u>5-[5-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona</u></p> <div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="margin-right: 20px;">Ar =</div> </div> <p>A partir de 7-etil-4-(4-fluoro-3-yodofenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (Preparación 6) y ácido (2-metil-1-oxoisoindolin-5-il)borónico (documento WO/2010/128324). EM m/z 388 [M+H]⁺ PP: Procedimiento B.</p>

(continuación)

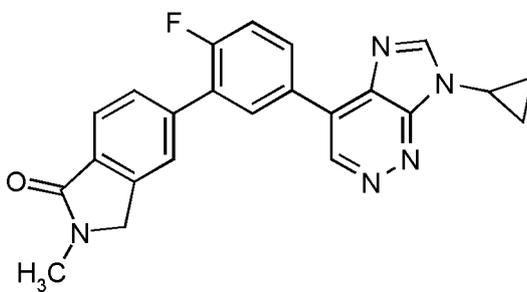
Ejemplo	
4	<p><u>5'-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2'-fluoro-N-metilbifenil-3-carboxamida</u></p> <p>Ar = </p> <p>A partir de 7-etil-4-(4-fluoro-3-yodofenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (Preparación 6) y ácido 3-(N-metilaminocarbonil)fenilborónico EM m/z 376 [M+H]⁺ PP: Procedimiento B</p>
5	<p><u>6-[5-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona</u></p> <p>Ar = </p> <p>A partir de 7-etil-4-(4-fluoro-3-yodofenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (Preparación 6) y 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Preparación 34) EM m/z 388 [M+H]⁺ PP: Procedimiento B.</p>
6	<p><u>6-[5-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona</u></p> <p>Ar = </p> <p>A partir de 7-etil-4-(4-fluoro-3-yodofenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (Preparación 6) y 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (Preparación 32). EM m/z 374 [M+H]⁺ PP: Procedimiento B.</p>
7	<p><u>5'-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2',3-carboxamida</u></p> <p>Ar = </p> <p>A partir de 7-etil-4-(4-fluoro-3-bromofenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (Preparación 5) y ácido [5-(dimetilcarbamoi)-2-fluorofenil]borónico. EM m/z 408 [M+H]⁺ PP: Procedimiento B</p>
	
8	<p><u>5'-(7-Ciclopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2',6-difluoro-N-metil-bifenil-3-carboxamida</u></p> <p>R⁶ = </p> <p>A partir de 4-(3-bromo-4-fluorofenil)-7-ciclopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (Preparación 8) y ácido 2-fluoro-5-(metilcarbamoi)bencenoborónico. EM m/z 406 [M+H]⁺ PP: Procedimiento C.</p>

(continuación)

Ejemplo	
9	<p><u>5'-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2',6-difluoro-N-metilbifenil-3-carboxamida</u></p> <p>A partir de 4-cloro-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (Preparación 17) y 2',6-difluoro-N-metil-5'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bifenil-3-carboxamida (Preparación 28).</p> <p>EM m/z 394 [M+H]⁺ PP: Procedimiento A.</p>

**Ejemplo 10**

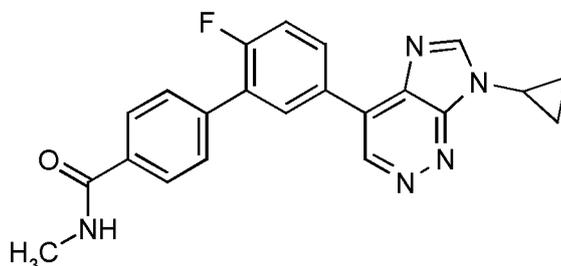
5-[5-(7-Ciclopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



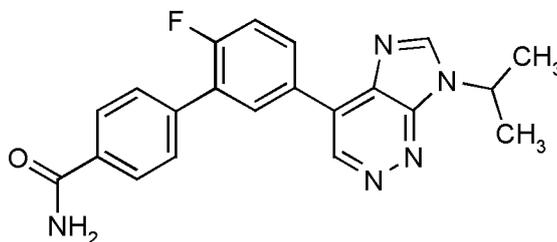
- 5 4-(3-bromo-4-fluorofenil)-7-ciclopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 8**, 70 mg, 0,21 mmol), ácido (2-metil-1-oxoisoindolin-5-il)borónico (PCT Int Appl 2010 128324, 60 mg, 0,32 mmol), dicloro[1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)]ferroceno paladio (II) (14 mg, 0,021 mmol) y carbonato de cesio (137 mg, 0,42 mmol) en DMF (2 ml) se desgasificó con nitrógeno seguido de calentamiento a 95 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió y se enfrió a través de gel de sílice eluyendo con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó usando cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con (ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo) al 3-60 % en (ácido fórmico al 0,1 % en agua) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (15 mg, 18 %).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,25-1,28 (m, 2H), 1,34-1,39 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,70-3,78 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,69-7,72 (m, 2H), 7,94 (d, 1H), 8,17-8,20 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 9,40 (s, 1H).
EM m/z 400 [M+H]⁺

Ejemplo 11

5'-(7-Ciclopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2'-fluoro-N-metilbifenil-4-carboxamida

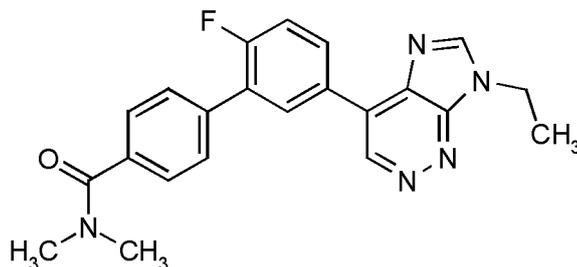


- 20 7-ciclopropil-4-[4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 3**, 100 mg, 0,26 mmol) y 4-bromo-N-metilbenzamida (84 mg, 0,39 mmol) se disolvieron en DIPEA (1 ml) y DMF (5 ml) y se desgasificaron con nitrógeno. Se añadió dicloro[1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)]ferroceno paladio (II) (50 mg, 0,10 mmol) y la reacción se calentó a 90 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc (10 ml), se lavó con agua (3 x 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 70-100 % en heptanos seguido de trituración con éter para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (28 mg, 28 %).
- 25 EM m/z 388 [M+H]⁺

Ejemplo 122'-Fluoro-5'-[7-(propan-2-il)-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il]bifenil-4-carboxamida

5 A una solución de 2'-fluoro-5'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bifenil-4-carboxamida (**Preparación 30**, 170 mg, 0,5 mmol) y 4-cloro-7-isopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 14**, 98 mg, 0,5 mmol) en dioxano (3 ml) se le añadió una solución 2 M de carbonato sódico en agua (0,747 ml) seguido de un complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (14 mg, 0,0170 mmol). La reacción se desgasificó antes de calentarse a 90 °C en irradiación con microondas durante 15 minutos. La reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 10 % en DCM para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (50 mg, 27 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,67 (d, 6H), 5,12 (m, 1H), 6,05 (s a, 1H), 7,00 (s a, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,90 (m, 2H), 8,04-8,22 (m, 1H), 8,18-8,37 (m, 2H), 9,27 (s, 1H).
EM m/z 376 [M+H]⁺

Ejemplo 135'-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2'-fluoro-N,N-dimetilbifenil-4-carboxamida

20 Una solución de 7-etil-4-(4-fluoro-3-clorofenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 7**, 200 mg, 0,72 mmol), ácido 4-(dimetilcarbamoyl)fenilborónico (195 mg, 1,01 mmol), acetato de paladio (II) (16 mg, 0,072 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (68 mg, 0,14 mmol) y carbonato potásico (300 mg, 2,16 mmol) se disolvió en 2-metil-2-butanol (10 ml) y agua (5 ml). La reacción se desgasificó con argón antes de calentarse a reflujo durante 18 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de celite y se concentró al vacío. El residuo se eluyó a través de un cartucho SCX seguido de purificación usando cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5-95 % en ácido fórmico al 0,1 % en agua para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma incolora (22 mg, 8 %).

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,66 (t, 3H), 3,08 (d, 6H), 4,57 (c, 2H), 7,34 (t, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,66 (d, 2H), 8,18 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,32 (dd, 1H), 9,36 (s, 1H).
EM m/z 390 [M+H]⁺

Protocolo de biblioteca 1

30 A una solución 0,282 M de 4-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 5**, 400 µl, 75 µmol) en dioxano se le añadió una solución 0,188 M de compuestos de fórmula general (VII) (400 µl, 113 µmol) en

dioxano. Se añadieron agua (100 µl) y carbonato de cesio (48,87 mg, 150 µmol) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno. Se añadió dicloruro de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno paladio (2,5 mg, 3,75 µmol), la reacción se desgasificó con nitrógeno y se calentó a 120 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando el **Procedimiento A** o **B** de HPLC preparativa como se describe a continuación.

5 **Procedimiento A de HPLC preparativa:** Grace Vydac C18 250 x 20 mm x 5 µm que eluyó con un gradiente de acetonitrilo de entre 29-64 % en TFA al 0,1 % en agua. Tiempo de gradiente: 11 min, tiempo de espera: 1,5 min, caudal: 28 ml/min. Los productos se aislaron en forma de la sal TFA.

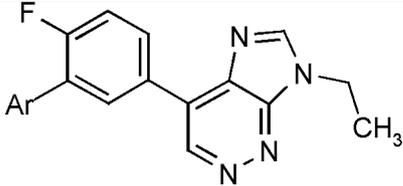
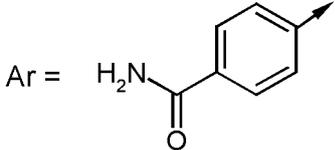
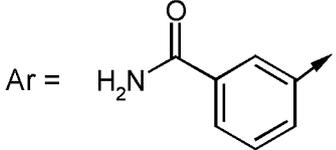
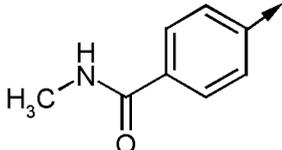
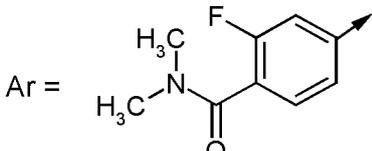
10 **Procedimiento B de HPLC preparativa:** Phenomenex Gemini C18 que eluyó con un gradiente de acetonitrilo al 29-59 % en hidróxido de amonio (pH=10). Tiempo de gradiente: 9 min, tiempo de espera: 1 min, caudal: 25 ml/min.

CLEM QC:

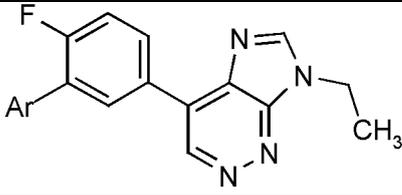
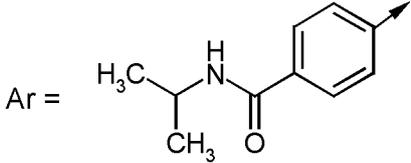
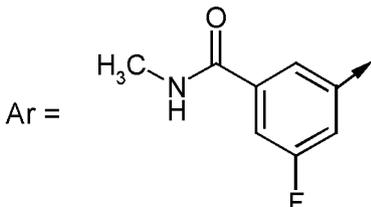
A: TFA al 0,0375 % en agua; B: TFA al 0,01875 % en MeCN

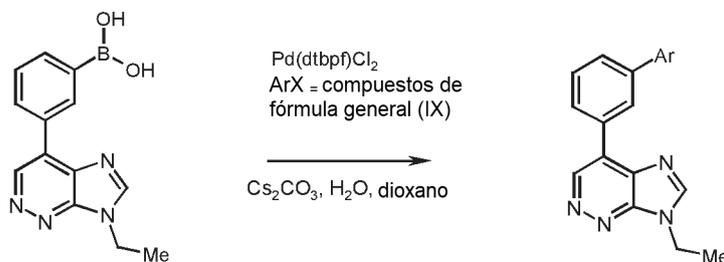
Columna: Welch XB-C18 2,1x50 mm 5 µm

15 Gradiente: De [A] al 99 % y [B] al 1 % a [A] al 95 % y [B] del 5 % en 1 min, además a [B] al 100 % en 4,0 min y finalmente volver a la condición inicial en 4,30 min, 0,8 ml/mincaudal Los **Ejemplos 14-19** se prepararon de acuerdo con el **Protocolo de biblioteca 1** usando 4-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 5**) y los compuestos de fórmula (VII).

Ejemplo	
14	<p><u>5'-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2'-fluorobifenil-4-carboxamida</u></p> <p>Ar = </p> <p>Usando ácido (4-aminocarbonilfenil)borónico EM m/z 362 [M+H]⁺ PP: Procedimiento B.</p>
15	<p><u>5'-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2'-fluorobifenil-3-carboxamida sal trifluoroacetato</u></p> <p>Ar = </p> <p>Usando ácido (3-aminocarbonil)fenilborónico EM m/z 362 [M+H]⁺ PP: Procedimiento A.</p>
16	<p><u>5'-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2'-fluoro-N-metilbifenil-4-carboxamida sal trifluoroacetato</u></p> <p>Ar = </p> <p>Usando ácido 4-(N-metilaminocarbonil)fenilborónico EM m/z 376 [M+H]⁺ PP: Procedimiento A.</p>
17	<p><u>5'-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2',3-difluoro-N,N-dimetilbifenil-4-carboxamida sal trifluoroacetato</u></p> <p>Ar = </p> <p>Usando ácido 4-(N,N-dimetilaminocarbonil)-3-fluorofenilborónico EM m/z 408 [M+H]⁺ PP: Procedimiento A.</p>

(continuación)

Ejemplo			
18	5'-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2'-fluoro-N-(propan-2-il)bifenil-4-carboxamida <u>trifluoroacetato</u>		Usando ácido 4-(N-isopropilaminocarbonil)fenilborónico EM m/z 404 [M+H] ⁺ PP: Procedimiento A
19	5'-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2',5-difluoro-N-metilbifenil-3-carboxamida <u>trifluoroacetato</u>		Usando ácido 3-fluoro-5-(metilcarbamoil)fenilborónico EM m/z 394 [M+H] ⁺ PP: Procedimiento A.

Protocolo de biblioteca 2

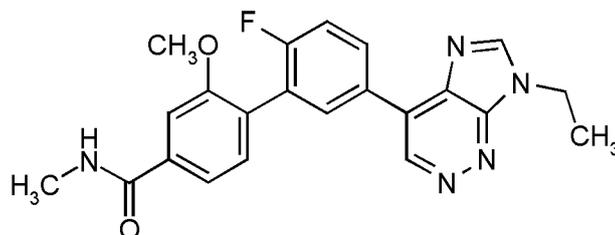
5 A los compuestos de fórmula general (IX) (100 μ mol) se les añadió una solución 0,16 M de ácido 3-(7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)benzenoborónico (**Preparación 1**, 100 μ mol) en dioxano/DMSO (V:V=3,5:1) seguido de una solución 2,22 M de carbonato de cesio (112,5 μ l, 250 μ mol) en agua. La mezcla se desgasificó con nitrógeno y se añadió dicloruro de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno paladio (5 μ mol) seguido de una desgasificación adicional con nitrógeno. La reacción se calentó a 110 °C durante 16 horas, se enfrió al vacío y se purificó usando HPLC preparativa usando el procedimiento a continuación.

10 **HPLC preparativa:** Boston Symmetrix ODS-H 150 mm x 30 mm x 5 μ m que eluyó con un gradiente de acetonitrilo al 31-61 % en ácido fórmico al 0,225 % en agua. Tiempo de gradiente: 10 min, tiempo de espera: 1,5 min, caudal: 25 ml/min. Los productos se aislaron en forma de la sal TFA.

CLEM QC:

15 A: TFA al 0,0375 % en agua; B: TFA al 0,01875 % en MeCN
 Columna: Welch XB-C18 2,1 X50 mm 5 μ m
 Gradiente: De [A] al 99 % y [B] al 1 % a [A] al 95 % y [B] del 5 % en 1 min, además a [B] al 100 % en 4,0 min y finalmente volver a la condición inicial en 4,30 min, 0,8 ml/mincaudal El **Ejemplo 20** se preparó de acuerdo con el **Protocolo de biblioteca 2** usando ácido 3-(7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)benzenoborónico (**Preparación 1**) y compuestos de fórmula general (IX).

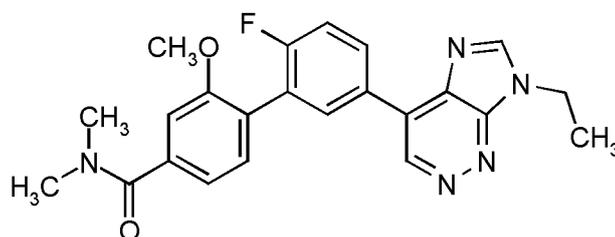
Ejemplo	
20	<p><u>5'-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-N,N-dimetilbifenil-4-carboxamida sal trifluoroacetato</u></p> <p>Usando 4-bromo-N,N-dimetilbenzamida EM m/z 372 [M+H]⁺</p>

Ejemplo 215'-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2'-fluoro-2-metoxi-N-metilbifenil-4-carboxamida

Se disolvió 5'-(7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2'-fluoro-2-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo (**Preparación 10**, 60 mg, 0,148 mmol) en metanol (3 ml) y se añadió una solución de trietilamina (33 % p/v) en EtOH (1 ml). La reacción se calentó a 75 °C en un Reactival™ durante 18 horas antes de enfriarse y concentrarse al vacío. El residuo se purificó usando HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 76 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,69 (t, 3H), 3,05 (d, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,55-4,60 (c, 2H), 6,22 (s a, 1H), 7,30-7,42 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 8,19-8,23 (m, 1H), 8,27-8,32 (m, 2H), 9,38 (s, 1H).

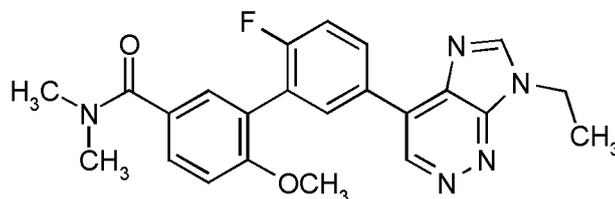
EM m/z 406 [M+H]⁺

Ejemplo 225'-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2'-fluoro-2-metoxi-N,N-dimetilbifenil-4-carboxamida

Se suspendió ácido 5'-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2'-fluoro-2-metoxibifenil-4-carboxílico (**Preparación 10**, 125 mg, 0,319 mmol) en DCM (4 ml) y DMF (1 μl). Se añadió cloruro de oxalilo (150 μl, 1,77 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas antes de concentrarse al vacío, se sometió a azeotropía con DCM. El residuo se añadió a una mezcla enfriada con hielo de clorhidrato de dimetilamina (70 mg, 0,859 mmol) y diisopropilamina (300 μl, 1,72 mmol) en DCM (4 ml) y la reacción se dejó en agitación, calentándose a temperatura ambiente durante 48 horas. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó usando HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (84 mg, 64 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,70 (t, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,56-4,61 (c, 2H), 7,06-7,11 (m, 2H), 7,32-7,39 (m, 2H), 8,20-8,24 (m, 1H), 8,28-8,33 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,41 (s, 1H).

EM m/z 420 [M+H]⁺

Ejemplo 235'-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2'-fluoro-6-metoxi-N,N-dimetilbifenil-3-carboxamida

- 5 Ácido 5'-(7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2'-fluoro-2-metoxibifenil-4-carboxílico (**Preparación 10**, 50 mg, 0,127 mmol), EDCI (32 mg, 0,166 mmol), HOBT (20 mg, 0,133 mmol) y NMM (26 mg, 0,254 mmol) en dioxano (2 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió dimetilamina en THF (1 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se concentró al vacío y se purificó usando HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,69 (t, 3H), 3,12 (s, 6H), 3,86 (s, 3H), 4,58 (c, 2H), 7,04 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,24-8,32 (m, 2H), 9,39 (s, 1H).
EM m/z 420 [M+H]⁺

Preparación 1Ácido 3-(7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)bencenoborónico

- 15 A una solución a temperatura ambiente de 2-[3-(7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-fenil]-2,3-dihidro-1H-1,3-diaza-2-borafenaleno (**Preparación 2**, 10,5 g, 26,9 mmol) en THF (400 ml) se le añadió una solución acuosa 5 N de cloruro de hidrógeno (110 ml, 0,55 mol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a la temperatura de reflujo durante 16 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se neutralizó con carbonato potásico hasta pH = 6. El precipitado resultante se filtró y la torta de filtro se lavó con una pequeña cantidad de EtOAc. El sólido recogido se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (4,5 g, 62 %). Se cogió directamente en la siguiente etapa.
- 20

Preparación 22-[3-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)fenil]-2,3-dihidro-1H-1,3-diaza-2-borafenaleno

- 25 Una solución a temperatura ambiente de 2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1H-1,3-diaza-2-borafenaleno (**Preparación 31**, 7,8 g, 21,1 mmol), 4-cloro-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 17**, 2,6 g, 14,1 mmol) y carbonato de cesio (13,8 g, 42,3 mmol) en dioxano (160 ml) y agua (13 ml) se desgasificó. Después, se añadió dicloruro de 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno paladio (0,91 g, 1,4 mmol) en una porción, la mezcla de reacción se desgasificó y la solución resultante se agitó a la temperatura de reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM:MeOH, 50:1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (4,6 g, 84 %).
- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,69 (t, 3H), 4,58 (c, 2H), 6,23 (s, 2H), 6,44 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,12-7,16 (m, 2H), 7,61-7,65 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,39 (s, 1H).

Preparación 37-Ciclopropil-4-[4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

- 35 Una mezcla de 4-(3-bromo-4-fluorofenil)-7-ciclopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 8**, 820 mg, 2,461 mmol), bispinacolatodiboro (938 mg, 3,692 mmol) y acetato potásico (483 mg, 4,922 mmol) en dioxano (20 ml) se desgasificó con nitrógeno antes de la adición de dicloruro de 1,1'-bis(di-fenilfosfino)ferroceno paladio (II) (201 mg, 0,246 mol). La reacción se calentó a 100 °C durante 3 horas antes de enfriarse y filtrarse a través de celite, lavarse con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío y se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-2 % en EtOAc seguido de trituración con EtOAc para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (510 mg, 55 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,25-1,34 (m, 4H), 1,39 (s, 12H), 3,67-3,73 (m, 1H), 7,21-7,26 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,40-8,44 (m, 2H), 9,40 (s, 1H).
EM m/z 299 [M+H]⁺ Ácido borónico, EM m/z 381 [M+H]⁺ Éster boronato
- 40

Preparación 4

- 45 7-Etil-4-[4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con la **Preparación 3** usando 4-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 5**) en forma de un sólido de color pardo pálido (2,47 g, 62 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,36 (s, 12H), 1,66 (t, 3H), 4,55 (c, 2H), 7,19-7,24 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,41-8,44 (m, 2H), 9,36 (s, 1H).

Preparación 5

4-(3-Bromo-4-fluoro-fenil)-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

- 5 Se añadió cuidadosamente ácido sulfúrico concentrado (66 g, 0,67 mol) a 7-etil-4-(4-fluorofenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 12**, 2,3 g, 9,5 mmol) rodeado de un baño de hielo, y la mezcla de reacción resultante se agitó suavemente a temperatura ambiente hasta que se observó una solución homogénea. A esta solución se le añadió en porciones 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina (2,7 g, 9,5 mmol) y se continuó agitando a 0 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en bisulfito sódico acuoso (200 ml) y después se basificó con una solución acuosa de hidróxido sódico (2 M) a pH=8 manteniendo la temperatura por debajo de 20 °C. Se añadió EtOAc (50 ml) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera saturada, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo:DCM 1:1 seguido de trituración con EtOAc para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,25 g, 41 %).
- 10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,70 (t, 3H), 4,58 (c, 2H), 7,26-7,34 (m, 1H), 8,16-8,25 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,44-8,50 (m, 1H), 9,32 (s, 1H).
EM m/z 323 [M⁸¹Br+H]⁺

El compuesto del título también puede prepararse de acuerdo con la siguiente preparación:

- 20 A una mezcla de 2-(3-bromo-4-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**Preparación 13**, 6,1 g, 16,28 mmol) en dioxano (60 ml) se le añadió 4-yodo-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 15**, .5 g, 13,28 mmol) y carbonato sódico (4,2 g, 39,8 mmol). La mezcla se desgasificó y se recargó con nitrógeno. Se añadió tetraquis (trifenilfosfina)paladio (0) (1,5 g, 1,3 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 24 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con solución saturada de cloruro de amonio (400 ml), agua y salmuera (200 ml cada uno). La capa orgánica se evaporó y el sólido de color pardo resultante se trituró a partir de acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,2 g, 51 %).

Preparación 6

7-Etil-4-(4-fluoro-3-yodofenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

- 30 Se añadió cuidadosamente ácido sulfúrico concentrado (10 ml) a 7-etil-4-(4-fluorofenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 12**, 825 mg, 2,4 mmol) rodeado por un baño de hielo, y la mezcla de reacción resultante se agitó suavemente a temperatura ambiente hasta que se observó una solución homogénea. A esto se le añadió en porciones 1,3-diiodo-5,5-dimetilhidantoina (1,36 g, 3,58 mmol) y se continua agitando durante 5 minutos. Después, la mezcla viscosa se vertió lentamente en una solución acuosa de hidróxido sódico (1 M, 10 ml) a 0 °C con agitación. La suspensión de color negro se disolvió lentamente para dar una solución de color azul. Se añadió DCM (20 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bisulfito sódico (20 ml), después se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EtOAc 1:1 a 0:100 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,19 g, 95 %).
- 35
40
45
50
55
- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,70 (t, 3H), 4,58 (c, 2H), 7,25 (m, 1H), 8,19-8,23 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,65 (dd, 1H), 9,32 (s, 1H).
EM m/z 369 [M¹²⁷I+H]⁺

Preparación 7

7-Etil-4-(4-fluoro-3-clorofenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

- 45 4-Cloro-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 17**, 1 g, 5,48 mmol), ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico (0,95 g, 5,48 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (633 mg, 0,548 mmol) y carbonato sódico (1,74 g, 16,44 mmol) se disolvieron en dioxano (55 ml) y agua (20 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos antes de calentarse a reflujo y durante 24 horas. La reacción se enfrió y se diluyó con acetato de etilo antes de la filtración a través de un lecho de celite. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se eluyó a través de un cartucho SCX-2 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido (1,52 g, 99 %).
- 50
55
- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,68 (t, 3H), 4,58 (c, 2H), 7,34 (t, 1H), 8,11 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,35 (dd, 1H), 9,32 (s, 1H).
EM m/z 277 [M³⁵Cl+H]⁺

Preparación 84-(3-Bromo-4-fluorofenil)-7-ciclopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 5** usando 7-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 11**, 450 mg, 1,77 mmol) y 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (253 mg, 0,885 mmol) para proporcionar un sólido de color blanco (500 mg, 25 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,18-1,24 (m, 4H), 3,77-3,78 (m, 1H), 7,63 (t, 1H), 8,45-8,51 (m, 1H), 8,82-8,85 (m, 2H), 9,58 (s, 1H).

EM m/z 333 [M⁷⁹Br+H]⁺

Preparación 94-(3-Cloro-4-fluorofenil-7-(propan-2-il))-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

Una solución de 4-cloro-7-isopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 14**, 1,04 g, 5,29 mmol), ácido 3-cloro-4-fluorofenilborónico (1,01 g, 5,82 mmol) y carbonato de cesio (3,45 g, 10,6 mmol) en dioxano/agua (20 ml/7 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 30 minutos. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (305 mg, 0,265 mmol) y la reacción se calentó a 85 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo en EtOAc (40 ml). La capa orgánica se concentró al vacío y se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20 % en DCM para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color naranja (1,12 g, 73 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,78 (d, 6H), 5,21 (m, 1H), 7,36 (t, 1H), 8,12 (m, 1H), 8,34-8,38 (m, 2H), 9,31 (s, 1H). EM m/z 291 [M³⁵Cl+H]⁺

Preparación 105'-(7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2'-fluoro-2-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo y ácido 5'-(7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2'-fluoro-2-metoxibifenil-4-carboxílico

7-Etil-4-(4-fluoro-3-clorofenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 7**, 200 mg, 0,723 mmol), metil-3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato (**Preparación 29**, 300 mg, 1,027 mmol) dicitohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (35 mg, 0,073 mmol), acetato de paladio (II) (8 mg, 0,036 mmol) y carbonato potásico (280 mg, 2,029 mmol) se mezclaron en 2-metil-2-butanol (6 ml) y agua (3 ml) en nitrógeno y se calentó a 110 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió y se repartió entre agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo además con EtOAc (10 ml).

Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con terc-butilmetiléter (2 ml) para proporcionar 5'-(7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2'-fluoro-2-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo (125 mg, 43 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,69 (t, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 4,55-4,61 (c, 2H), 7,35 (t, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,22-8,24 (dd, 1H), 8,28-8,33 (m, 2H), 9,39 (s, 1H).

RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃): δ ppm -110,5 EM m/z 407 [M+H]⁺

Las capas acuosas combinadas se acidificaron con ácido cítrico acuoso 1 M a pH=4 y se extrajeron con EtOAc dos veces (50 ml, 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con terc-butildimetiléter para proporcionar ácido 5'-(7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2'-fluoro-2-metoxibifenil-4-carboxílico (125 mg, 43 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,53 (t, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,46-4,52 (c, 2H), 7,46-7,53 (m, 2H), 7,62-7,68 (m, 2H), 8,44-8,49 (m, 2H), 8,85 (s, 1H), 9,54 (s, 1H).

RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃): δ ppm -111,5

EM m/z 393 [M+H]⁺

También puede prepararse 5'-(7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2'-fluoro-2-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Una solución de 7-etil-4-[4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 4**, 50 mg, 0,136 mmol) y metil-3-bromo-4-metoxibenzoato (33 mg, 0,136 mmol) en DIPEA (0,4 ml) y DMF (2 ml) se desgasificó con nitrógeno antes de la adición de bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (0) (7 mg, 0,014 mmol) y calentándose a 90 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con salmuera (20 ml). La capa orgánica se recogió, se concentró al vacío y se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc para proporcionar el compuesto del título.

También puede prepararse ácido 5'-(7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2'-fluoro-2-metoxibifenil-4-carboxílico de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Una mezcla de 5'-(7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2'-fluoro-2-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo (55 mg, 0,136 mmol) y LiOH (3,6 mg, 0,150 mmol) en THF (2 ml) y agua (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3

horas. Además, se añadió LiOH (7,2 mg, 0,299 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se concentró al vacío, se disolvió en DCM y se añadió HCl 1 M hasta pH=7. La capa orgánica se separó, la capa acuosa se extrajo con DCM, y los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título.

5 **Preparación 11**

7-Ciclopropil-4-(4-fluorofenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

A una solución a temperatura ambiente de 4-cloro-7-ciclopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 16**, 1,00 g, 5,1 mmol) en dioxano (20 ml) se le añadió ácido 4-fluorobenzenoborónico (1,08 g, 7,71 mmol) y una solución de Na₂CO₃ (2,72 g, 25,7 mmol en 12,8 ml de agua). La mezcla de reacción se desgasificó. Después, se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (297 mg, 0,26 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. El disolvente se retiró al vacío, el residuo acuoso se filtró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color rojo (949 mg, 73 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,25-1,37 (m, 4H), 3,69-3,73 (m, 1H), 7,24-7,28 (m, 2H), 8,19-8,23 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 9,36 (s, 1H).
 EM m/z 255 [M+H]⁺

Preparación 12

7-Etil-4-(4-fluorofenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

A una solución a temperatura ambiente de 4-cloro-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 17**, 9,6 g, 52,4 mmol) en dioxano (300 ml) se le añadió ácido 4-fluorobenzenoborónico (8,8 g, 63 mmol) y una solución acuosa de Na₂CO₃ (1 M, 260 ml, 262 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó, se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,2 g, 1,0 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. El disolvente orgánico se retiró al vacío y la mezcla acuosa resultante se filtró. La torta de filtro se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (7 g, 55 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,62 (t, 3H), 4,50 (c, 2H), 7,19 (t, 2H), 8,14-8,18 (m, 2H), 8,21 (s, 1H), 9,27 (s, 1H).

25 **Preparación 13**

2-(3-Bromo-4-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

A una mezcla de 2-bromo-1-fluoro-4-yodobenceno (5,0 g, 16,62 mmol) en dioxano (75 ml) se le añadieron bis(pinacolato)diboro (4,2 g, 16,62 mmol) y carbonato potásico (3,3 g, 33,2 mmol). La mezcla se desgasificó y se recargó con nitrógeno. Se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,60 g, 0,83 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 18 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio, agua y salmuera (200 ml cada uno). La capa orgánica se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color rojo oscuro (6,1 g) que se usó sin purificación adicional.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,33 (s, 12H), 7,10 (t, 1H), 7,72-7,65 (m, 1H), 8,00 (dd, 1H) ppm.

35 **Preparación 14**

4-Cloro-7-isopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

Una solución de 5-cloro-N^β-isopropilpiridazin-3,4-diamina (**Preparación 19**, 14,4 mmol) en ortoformiato de trietilo (36 ml) se calentó a 145 °C durante 2,5 horas, después se dejó enfriar. La solución se concentró al vacío y se añadió EtOAc (100 ml). La solución se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 50-100 % en Heptanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color pardo claro (1,04 g, 22 % en 2 etapas).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,97 (d, 6H), 5,18 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 9,14 (s, 1H).
 EM m/z 197 [M³⁵Cl+H]⁺

Preparación 15

4-Yodo-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

A una mezcla de 4-cloro-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 17**, 7,80 g, 42,7 mmol) en ácido yodhídrico (130 ml, ac. al 55 %) se le añadió yoduro sódico (12,8 g, 85,4 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 1 hora. Se formó un precipitado de color amarillo casi inmediatamente. El pH de la mezcla se ajustó a pH 7 con NaHCO₃ sólido (desprendimiento de gas viciado). La capa acuosa resultante se extrajo con DCM para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo, que se volvió de color verde después de un periodo de reposo (9,90 g, 85 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,66 (t, 3H), 4,53 (c, 2H), 8,33 (d, 1H), 9,40 (s, 1H).

Preparación 164-Cloro-7-ciclopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

Una mezcla de 5-cloro-N³-ciclopropilpiridazin-3,4-diamina (**Preparación 20**, 10,0 g, 54 mmol) y trietil-ortoformiato (120 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM:MeOH 98:2 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (5 g, 48 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,05-1,30 (m, 4H), 3,75-3,85 (m, 1H), 8,88 (s, 1H), 9,26 (s, 1H)
EM m/z 195 [M³⁵Cl+H]⁺

Preparación 1710 4-Cloro-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

Una mezcla de 5-cloro-N³-etil-piridazina-3,4-diamina (**Preparación 18**, 10,0 g, 58 mmol) y trietilortoformiato (60 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y se filtró. La torta de filtro se lavó con EtOAc y después, las capas orgánicas se lavaron con una solución saturada de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (4,8 g, 45 %). Se recogió directamente para la siguiente etapa.

Preparación 185-Cloro-N³-etilpiridazina-3,4-diamina

Una mezcla de 3,5-(dicloropiridazin-4-il)amina (**Preparación 21**, 15 g, 92 mmol) y etilamina anhidra (50 ml) se calentó a 120 °C durante 48 horas en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y después se añadió a una mezcla de agua (500 ml) y EtOAc (50 ml). El precipitado resultante se separó por filtración y la torta de filtro se lavó con TBME, y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (8,1 g, 51 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,18 (t, 3H), 3,41 (c, 2H), 6,08-6,11 (m, 3H), 8,09 (s, 1H).

Preparación 1925 5-Cloro-N³-isopropilpiridazina-3,4-diamina

Una solución de 3,5-dicloropiridazin-4-amina (**Preparación 21**, 4 g, 14,4 mmol) en isopropilamina (16 ml) y agua (5 ml) se calentó a 150 °C durante 16 horas. La reacción se dejó enfriar, se añadió agua (20 ml) y la reacción se extrajo en EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos combinados se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,24 (d, 6H), 4,38 (m, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,97 (s, 2H), 8,27 (s, 1H).

30 **Preparación 20**5-Cloro-N³-ciclopropilpiridazina-3,4-diamina

Se añadió 3,5-dicloropiridazin-4-amina (**Preparación 21**, 5,12 g, 31,2 mmol) a ciclopropilamina (37,0 g, 650 mmol) en un contenedor cerrado herméticamente de acero inoxidable (100 ml de capacidad), para proporcionar una solución homogénea. La mezcla se calentó durante 12 horas a 120 °C antes de enfriarse a temperatura ambiente y evaporarse al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (150 ml) con sonicación y agitación. La solución de EtOAc se lavó con una solución acuosa al 10 % de carbonato potásico (2 x 200 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro, después se filtró y se evaporó al vacío. La mezcla se disolvió de nuevo en DCM y se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM (100 ml), después EtOAc (150 ml) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja claro (4,2 g, rendimiento del 73 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,2-0,5 (m, 2H), 0,38-0,40 (m, 2H), 2,85-2,95 (m, 1H), 5,75 (s a, 2H), 6,0-6,05 (s a, 1H), 7,80 (s, 1H).

Preparación 213,5-Dicloropiridazin-4-amina

Una mezcla de 3,4,5-tricloropiridazina (**Preparación 22**, 500 mg, 2,73 mmol) en EtOH (5,5 ml) y NH₄OH (5,5 ml) se calentó en irradiación de microondas a 120 °C durante 25 minutos. La reacción se concentró al vacío y se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetona:diclorometano (acetona al 0-15 %) para proporcionar el compuesto del título (163 mg, 36 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 5,11 (s a, 2H), 8,74 (s, 1H).
EM m/z 164 [M³⁵Cl³⁵Cl+H]⁺

50

Preparación 223,4,5-Tricloropiridazina

Se agitó 4,5-dicloropiridazin-3(2H)-ona (10,0 g, 60,6 mmol) en POCl₃ (60 ml, 642 mmol) a 110 °C durante 18 horas. La reacción se concentró al vacío sometiendo a azeotropía con tolueno. Se añadieron EtOAc (200 ml) y agua al residuo resultante y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (10 g, 90 %).
 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,10 (d, 1H).

Preparación 236-Metoxi-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-1-ona

10 Una solución de 5-cloro-6-metoxi-2-metilisoindolin-1-ona (**Preparación 24**, 500 mg, 2,36 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (780 mg, 3,07 mmol) y acetato potásico (463 mg, 4,72 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) a temperatura ambiente, se desgasificó con nitrógeno. Después de 1 hora, se añadieron secuencialmente triciclohexilfosfina (165 mg, 0,590 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (108 mg, 0,150 mmol) y la reacción se calentó a 110 °C. Después de 18 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y la solución se filtró a través de celite, se lavó con acetato de etilo (3 x 50 ml) y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20-100 % en heptanos, seguido de trituración en EtOAc al 50 % en heptanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (93 mg, 13 %).
 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,37 (s, 12H), 3,20 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,29 (s, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,69 (s, 1H).
 20 EM m/z 222 [M+H]⁺ ácido borónico.

Preparación 245-Cloro-6-metoxi-2-metilisoindol-1-ona

A una suspensión de 5-cloro-6-metoxiisoindolin-1-ona (**Preparación 25**, 105 mg, 0,53 mmol) en THF (3 ml) a 0 °C se le añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite, 22 mg, 0,55 mmol) y la reacción se agitó a esta temperatura durante 10 minutos seguido de temperatura ambiente durante 10 minutos. La reacción se enfrió de nuevo a 0 °C, se añadió yodometano (38 µl, 0,61 mmol) y la reacción se agitó calentándose a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua (unas pocas gotas) y se repartió entre EtOAc (40 ml) y una solución acuosa de cloruro de amonio (30 ml). La capa orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color beis (102 mg, 91 %).
 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,19 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 4,30 (s, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,45 (s, 1H).
 30 EM m/z 212 [M³⁵Cl+H]⁺

Preparación 255-Cloro-6-metoxiisoindolin-1-ona

Se disolvió 4-cloro-2-ciano-5-metoxibenzoato de metilo (**Preparación 26**, 180 mg, 0,798 mmol) en MeOH (20 ml) y EtOAc (5 ml) mediante calentamiento suave. Se añadió amoniaco acuoso 880 (0,5 ml) y la reacción se hidrogenó sobre níquel Raney (150 mg) a 310,26 kPa durante 5 horas. La reacción se filtró a través de celite y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0,5-2 % en DCM para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo blanquecino (105 mg, 67 %).
 35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,97 (s, 3H), 4,39 (s, 2H), 6,46 (s a, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,50 (s, 1H).
 40 EM m/z 198 [M³⁵Cl+H]⁺

Preparación 264-cloro-2-ciano-5-metoxibenzoato de metilo

Se disolvieron 2-bromo-4-cloro-5-metoxibenzoato de metilo (**Preparación 27**, 1,00 g, 3,58 mmol) y cianuro de cobre (0,39 g, 4,29 mmol) en DMF (15 ml) y se calentaron a 150 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente la reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se agitó durante 10 minutos. La suspensión resultante se filtró, el filtrado se lavó con NaOH acuoso 1 M (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20 % en heptanos seguido de recristalización en EtOAc/Heptanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (320 mg, 40 %).
 45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,01 (s, 6H), 7,64 (s, 1H), 7,77 (s, 1H).
 50

Preparación 272-Bromo-4-cloro-5-metoxibenzoato de metilo

A una suspensión de 4-cloro-3-metoxibenzoato de metilo (**Preparación 41**, 2,61 g, 13,0 mmol) en AcOH (10 ml) y agua (10 ml) se le añadió bromo (1 ml, 20 mmol) gota a gota durante 10 minutos. La reacción se calentó a 60 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua (2 x 20 ml) y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (3,60 g, 99 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,93 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 7,38 (s, 1H), 7,66 (s, 1H).

Preparación 282',6-Difluoro-N-metil-5'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bifenil-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 3** usando 5'-bromo-2',6-difluoro-N-metilbifenil-3-carboxamida (**Preparación 40**) a 100 °C durante 15 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se recogió, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 25-30 % en hexano para proporcionar el compuesto del título (4,89 g, 87 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,33 (s, 12H), 3,00 (d, 3H), 4,11 (c, 1H), 7,13-7,25 (m, 2H), 7,77-7,85 (m, 4H).

Preparación 29Metil-3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 3** usando metil-4-bromo-3-metoxibenzoato (500 mg, 2,04 mmol) a 100 °C durante 6 horas. La reacción se enfrió, se concentró al vacío y el residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 25-50 % en heptanos para proporcionar una goma incolora.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,34 (s, 12H), 3,88 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 7,50 (d, 1H), 7,58-7,61 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H). EM m/z 293 [M+H]⁺

Preparación 302'-Fluoro-5'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bifenil-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 3** usando 5'-bromo-2'-fluorobifenil-4-carboxamida (**Preparación 39**) en DMSO a 85 °C en irradiación de microondas durante 20 minutos. Además, se añadieron bispinacolato diboro (66 mg, 0,261 mmol), acetato potásico (41 mg, 0,41 mmol) y complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (5 mg, 0,06 mmol) y la reacción se continuó calentando a 80 °C en irradiación de microondas durante 10 minutos. La reacción se enfrió, se concentró al vacío y se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-60 % en Heptano para proporcionar un sólido de color amarillo (170 mg, 81 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,36 (s, 12H), 1,54-1,62 (m, 2H), 7,15-7,21 (m, 1H), 7,66-7,70 (m, 2H), 7,79-7,85 (m, 1H), 7,89 (m, 3H).

Preparación 312-[3-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1H-1,3-diaza-2-borafenaleno

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 3** usando 2-(3-bromofenil)-2,3-dihidro-1H-1,3-diaza-2-borafenaleno (**Preparación 38**), triciclohexilfosfina y bis(dibencilidenoacetona)dipaladio a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo:EtOAc 5:1 para proporcionar un sólido de color amarillo (16 g, 61 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,37 (s, 12H), 6,12 (d, 2H), 6,43 (d, 2H), 7,04-7,16 (m, 4H), 7,41-7,42 (m, 1H), 7,72-7,77 (m, 1H), 7,89-7,90 (m, 1H), 8,09 (s, 1H).

Preparación 326-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

Una solución de 2-(aminometil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (**Preparación 33**, 45 g, 0,15 mmol) en MeOH (0,5 l) se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 horas. La reacción se enfrió, se concentró al vacío y el residuo se lavó con agua (2 x 50 ml) y metanol (2 x 100 ml) para proporcionar el compuesto del título (35 g, 90 %).
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,31 (s, 12H), 4,40 (s, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,59 (s a, 1H).

Preparación 332-(Aminometil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo

Una suspensión de 2-(bromometil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (**Preparación 36**, 60 g, 0,17 mmol) en MeOH (0,5 l) se purgó con amoníaco. Tras la finalización de la reacción, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc (300 ml), se lavó con salmuera (500 ml) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (45 g, 91 %) que se recogió directamente para la siguiente etapa.

Preparación 342-Metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

Una solución de 2-[(metilamino)metil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (**Preparación 35**, 40 g, 0,14 mol) en acetonitrilo (0,5 l) se calentó a reflujo durante 2 horas. La reacción se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc (500 ml), se lavó con salmuera (2 x 100 ml) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color gris (35 g, 99 %).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,35 (s, 12H), 3,20 (s, 3H), 4,38 (s, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,30 (s, 1H).
EM m/z 274 [M+H]⁺

Preparación 352-[(Metilamino)metil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo

A una solución de 2-(bromometil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (**Preparación 36**, 56 g, 0,16 mol) en MeOH (0,5 l) se le añadió metilamina (21 g, 0,6 mol) seguido de trietilamina (73 g, 0,68 mol) y la reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. La reacción se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se recogió en EtOAc (1 l) y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el sólido resultante se lavó con éter (500 ml) para proporcionar el compuesto del título (40 g, 80 %) que se recogió directamente en la siguiente etapa.

Preparación 362-(Bromometil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo

A una solución de 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (**Preparación 37**, 60 g, 0,22 mol) y NBS (71 g, 0,40 mol) en tetracloruro de carbono (1 l) se le añadió peróxido de benzoilo (5 g) y la reacción se calentó a 80 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió y se filtró. El filtrado se recogió, se lavó con agua, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (56 g, 72 %) que se recogió directamente en la siguiente etapa.

Preparación 372-Metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo

A una solución de 5-yodo-2-metilbenzoato de metilo (**Preparación 42**, 69 g, 0,25 mol) en DMF (800 ml) se le añadieron bispinacolatodiboro (100 g, 0,40 mol) y acetato potásico (92 g, 0,93 mol) seguido de desgasificación con nitrógeno. Se añadió un complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (6 g) y la reacción se calentó a 100 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió y se filtró a través de celite, se lavó con EtOAc (3 x 1 l). Los filtrados se combinaron, se lavaron con salmuera (3 x 500 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se lavó con éter de petróleo (2 x 500 ml), se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (60 g, 87 %) que se recogió directamente en la siguiente etapa.

Preparación 382-(3-Bromofenil)-2,3-dihidro-1H-1,3-diaza-2-borafenaleno

Una solución de ácido 3-bromobenzenoborónico (20 g, 0,1 mol) y naftaleno-1,8-diamina (17,3 g, 0,11 mol) en tolueno anhidro (600 ml) se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo:EtOAc 5:1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color gris (23 g, 54 %).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 5,91 (s, 2H), 6,35 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 7,06-7,09 (m, 2H), 7,24-7,26 (m, 1H), 7,47-7,55 (m, 2H), 7,69 (s, 1H).

Preparación 395'-Bromo-2'-fluorobifenil-4-carboxamida

A una solución de ácido 4-carbamoylbencenoborónico (204 mg, 1,2 mmol) y 1-fluoro-2-yodo-4-bromobenceno (361 mg, 1,2 mmol) en dioxano (3,5 ml), se le añadió complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (34 mg, 0,042 mmol) seguido de una solución de carbonato sódico (382 mg) en agua (1 ml). La reacción se calentó a 90 °C en irradiación de microondas durante 20 minutos. La reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-50 % en Heptanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (180 mg, 51 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,38 (s, 2H), 6,99 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,45-7,57 (m, 2H), 7,76-7,97 (m, 2H).

Preparación 405'-Bromo-2',6-difluoro-N-metilbifenil-3-carboxamida

A una solución de 3-bromo-6-fluoro-yodobenceno (7,29 g, 36,5 mmol) en dioxano (175 ml) se le añadió ácido 2-fluoro-5-(metilcarbamoil)bencenoborónico (10 g, 33,2 mmol) seguido de una solución acuosa 1 M de Na₂CO₃ en agua (166 ml). La mezcla se desgasificó antes de la adición de tetraquis(trifenilfosfina)paldio (0) (1,92 g, 1,66 mmol). La reacción se calentó a 110 °C durante 16 horas antes de enfriarse. La reacción se filtró, se concentró al vacío y se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 60 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,00 (s, 3H), 6,12 (s, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,79 (m, 2H). EM m/z 326 [M⁷⁹Br+H]⁺

Preparación 414-Cloro-3-metoxibenzoato de metilo

Se disolvió ácido 4-cloro-3-metoxibenzoico (2,5 g, 13 mmol) en metanol (40 ml) seguido de la adición de ácido sulfúrico (0,3 ml) y se calentó a reflujo durante 48 horas. La reacción se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (15 ml) y agua (15 ml), la capa orgánica se recogió, se lavó con NaOH acuoso 1 M (15 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (2,61 g, 100 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,86 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 7,34 (d, 1H), 7,48-7,52 (m, 2H).

Preparación 425-Yodo-2-metilbenzoato de metilo

A una solución de ácido 5-yodo-2-metilbenzoico (86 g, 0,57 mol) en MeOH (0,5 l), se le añadió cloruro de tionilo (74 g, 0,62 mol) gota a gota a 0 °C, y después de finalizarse la adición, la reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. La reacción se enfrió, se concentró al vacío, se diluyó con agua y se extrajo en EtOAc (2 x 300 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título que se recogió directamente en la siguiente etapa (69 g, 73 %).

Procedimientos de ensayo*Construcción y mantenimiento de líneas de células*

Se transfectaron células de riñón embrionario humano (HEK) con una construcción GABRA2 - GABRB2 - GABRG2 utilizando técnicas normalizadas. Se identificaron las células que expresaban de manera estable las construcciones GABRA2 - GABRB2 - GABRG2 por su resistencia a la geneticina G-418 (320 µg/ml), higromicina (160 µg/ml) y zeocina (40 µg/ml). Se cribaron los clones para la expresión utilizando el sistema de formación de imágenes BD Pathway 855 (BD Biosciences, Rockville, MD, EE.UU.) y la plataforma de electrofisiología automatizada QPatch (Sophion, Copenhague, Dinamarca).

Cultivo celular

Células HEK transfectadas de manera estable con GABRA2 - GABRB2 - GABRG2 se mantuvieron en medio MEM con sales de Earle, FBS al 10%, 1x L-Glutamax, 1% mM de aminoácidos no esenciales (MEM) y piruvato sódico 1 mM, con geneticina G-418 (320 µg/ml), higromicina (160 µg/ml) y zeocina (40 µg/ml), y una estufa incubadora a 37°C con una atmósfera humidificada de CO₂ al 5%. Para la prueba de electrofisiología QPatch, se recogieron las células de los matraces mediante disociación enzimática y se volvieron a suspender en medio exento de suero. Las células se usaron normalmente para los experimentos electrofisiológicos en las 24 a 72 horas después de la división.

Ensayo de unión

Se determinó la afinidad de los compuestos de ensayo mediante el ensayo de unión por competición del

radioligando, utilizando el compuesto conocido [3H]Ro-15-1788 (flumazenil) (Perkin Elmer, 85,4 Ci/mmol) y el receptor de GABA A humano recombinante que contenía las subunidades alfa2, beta2, y gamma3.

Se prepararon las membranas a partir de células HEK que expresaban el receptor de hGABA A alfa2beta2-gamma3, y se validaron para discernir la concentración de proteínas, la expresión del receptor y para determinar la Kd del flumazenil así como la Ki del conjunto normalizado de compuestos antes de utilizarse para probar nuevos compuestos.

El ensayo se llevó a cabo en placas de 96 pocillos; utilizando compuestos de ensayo en un intervalo de dilución semilogarítmico de 10 puntos a partir de una concentración superior de 19 uM. se incubaron 100 ul de radioligando y 100 ul de membrana en Tris-HCl 50 mM y F127 al 0,05% con 1 ul de compuesto de ensayo durante 2 horas para permitir que la reacción alcance el equilibrio, y a continuación se recogieron sobre placas de filtro, se secaron y se contaron en un TopCount NXT. Se analizaron los datos, y se presentaron los valores Ki como la media geométrica de al menos dos réplicas.

Registro electrofisiológico

La suspensión de células que contenía células HERK que expresaban GABRA2 - GABRB2 - GABRG2 se colocó en el instrumento QPatch en medio exento de suero en el agitador celular del instrumento. El instrumento lavó las células una vez utilizando tampón extracelular y a continuación las dispuso en la placa de medición QPlate HT a una concentración de 3-4e6/ml. La solución extracelular fue de la siguiente composición: NaCl 137 mM, CaCl₂ 1,8 mM, KCl 4 mM, MgCl₂ 1 mM, glucosa 10 mM, y HEPES 10 mM, pH 7,4 con NaOH, 300-310 mOsm/kg. El lado interno de la placa de medición QPlate se rellenó con una solución intracelular de la siguiente composición: KCl 90 mM, KF 50 mM, MgCl₂ 1 mM, HEPES 10 mM, EGTA 11 mM, y Mg-ATP 2 mM, pH 7,35, con KOH, 295-305 mOsm/kg. Todos los registros se realizaron a temperatura ambiente (22-24°C).

Se midieron las corrientes de cloruro de GABRA2 - GABRB2 - GABRG2 en células HEK utilizando la configuración de celda completa de la técnica de fijación de membranas (Hamill y col., 1981). Se adquirieron los registros de corrientes a 1 KHz y se filtraron a 0,3 KHz utilizando el filtro Bessel. La compensación mecánica de la serie se ajustó a 80% en el software QPatch.

Todos los compuestos se disolvieron en dimetil sulfóxido para preparar soluciones madre 30 mM o 10 mM, que se diluyeron a continuación hasta 1000 veces la concentración final deseada en dimetil sulfóxido. Estas se diluyeron en solución extracelular para conseguir las concentraciones finales deseadas. Se encontró que la concentración final de dimetil sulfóxido (<0,1% de dimetil sulfóxido) no tenía efecto significativo sobre las corrientes de cloruro de GABRA2 - GABRB2 - GABRG2. Esta concentración de dimetil sulfóxido estaba presente en todas las muestras. Se registraron las corrientes a -60mV, usando una concentración de aproximadamente CE10 de ácido gamma-aminobutírico (GABA). Esta dosis de ácido gamma-aminobutírico se aplicó durante 6 segundos y se lavó utilizando tampón extracelular como una aplicación sin registrar usando el sistema de pipeteo del instrumento QPatch. A continuación se aplicó la misma dosis de ácido gamma-aminobutírico durante 9 segundos, a continuación, el compuesto de ensayo se aplicó simultáneamente con esta dosis de ácido gamma-aminobutírico durante 15 segundos, y se lavó usando la solución extracelular utilizando el sistema de pipeteo del instrumento QPatch.

Se calculó el efecto del compuesto (% de mejora de la corriente de ácido gamma-aminobutírico) utilizando la siguiente fórmula:

$$\left[\frac{(\text{pico modulador de la amplitud de corriente-fuga}) - (\text{amplitud de corriente de GABA-fuga})}{(\text{amplitud de corriente de GABA-fuga})} \right] * 100,$$

donde 'fuga' es fuga de corriente a -60mV, 'pico modulador de la amplitud de corriente' es la corriente estimulada por la aplicación simultánea del ácido gamma-aminobutírico y el compuesto de ensayo y 'amplitud de corriente de GABA' es la corriente estimulada por la aplicación del ácido gamma-aminobutírico solo.

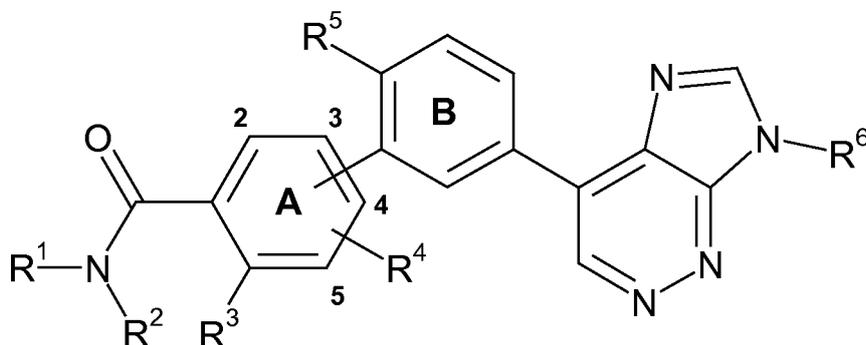
La capacidad de los compuestos de fórmula (I) para modular los canales de GABA que expresan la subunidad $\alpha 1$ (o GABRA1) se puede medir también en un ensayo análogo al descrito anteriormente, pero sustituyendo la construcción génica GABRA2 - GABRB2 - GABRG2 con la construcción génica GABRA1 - GABRB3 - GABRG2. Todas las otras condiciones siguen siendo iguales incluyendo la misma línea de células y las condiciones para el crecimiento celular. Los valores del % de mejora generados en el ensayo utilizando la construcción GABRA1 - GABRB3 - GABRG2 pueden compararse con los resultados generados utilizando la construcción GABRA2 - GABRB2 - GABRG2 para determinar la selectividad de un compuesto dado.

Resultados

Ejemplo	GABA- α 2 Ki (nM)	α 1 PAM (%)	α 2 PAM (%)
1	6,6	-27	96
2	6,4	12	106
3	12,8	-30	47
4	23,2	-10	30
5	21,7	-29	43
6	81,8	-61	10
7	30,9		47
8	29,0		
9	6,8	-11	17
10	54,7	-12	36
11	20,5		60
12	10,7		48
13	71,6	-14	13
14	7,5	-55	11
15	20,3	-34	40
16	6,7	-41	21
17	52,8		
18	19,3		
19	51,0	14	66
20	224,3		
21	6,3	-29	33
22	81,2	-1	23
23	340,4		

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (I)



(I)

en la que

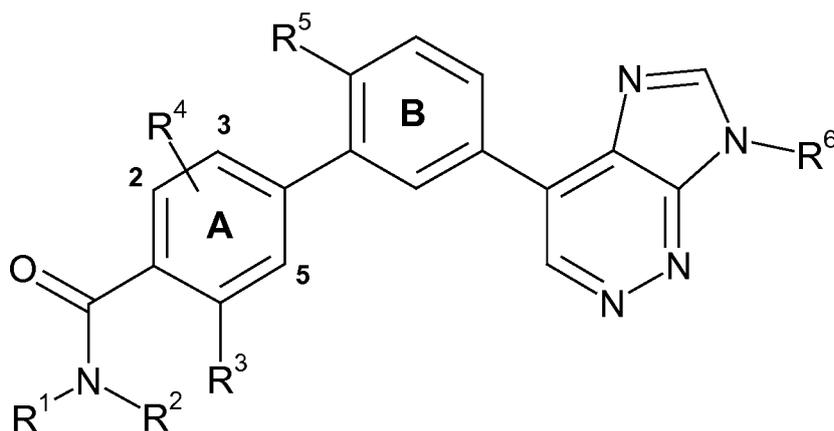
- 5 R¹ se selecciona entre H y alquilo (C₁-C₃);
 R² se selecciona entre H y alquilo (C₁-C₃) y R³ es H; o
 R² y R³ juntos son -CH₂-;
 R⁴ se selecciona entre H, F y OCH₃;
 R⁵ se selecciona entre H y F; y
 10 R⁶ se selecciona entre alquilo (C₂-C₄), cicloalquilo (C₃-C₅) y cicloalquilo (C₃-C₅) sustituido con metilo,

y en el que

el anillo **B** se une al anillo **A** en una cualquiera de las posiciones 3, 4 y 5; y R⁴ se une al anillo **A** en una cualquiera de las posiciones 2, 3, 4 y 5, con la condición de que R⁴ y el anillo **B** no puedan unirse ambos al anillo **A** en la misma posición,

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

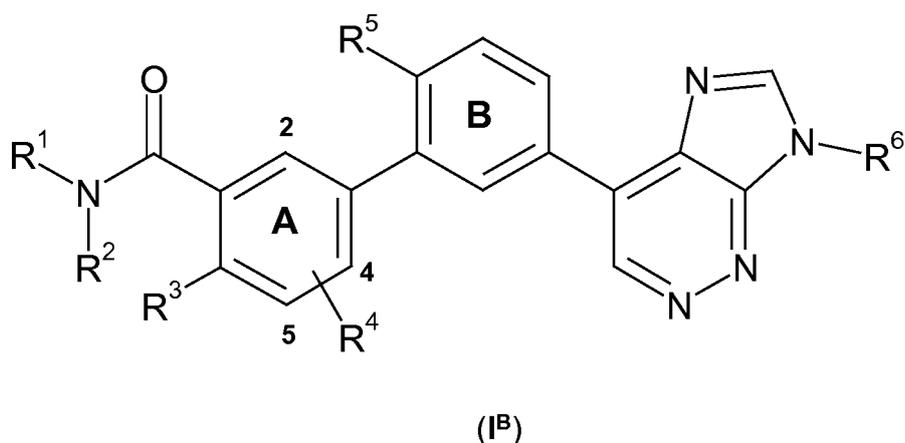
2. El compuesto de la reivindicación 1 de acuerdo con fórmula (I^A)

(I^A)

en la que

- 20 R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se ha definido en la reivindicación 1, y en la que
 R⁴ se une al anillo **A** en una cualquiera de las posiciones 2, 3 y 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 1 de acuerdo con fórmula (I^B)



en la que

R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se ha definido en la reivindicación 1, y en la que

5 R⁴ se une al anillo A en una cualquiera de las posiciones 2, 4 y 5, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que R⁴ se selecciona entre H y OCH₃, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que R⁵ es F, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre:

5-[5-(7-etil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)-2-fluoro-fenil]-6-metoxi-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,

5-[2-fluoro-5-(7-isopropil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)-fenil]-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,

5-[5-(7-etil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)-2-fluoro-fenil]-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona,

15 5'-(7-etil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)-2'-fluoro-bifenil-3-carboxamida, 6-[5-(7-etil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)-2-fluoro-fenil]-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y

5'-(7-etil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)-5,2'-difluoro-*N*-metil-bifenil-3-carboxamida,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso como un medicamento.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 para su uso en el tratamiento del dolor.

20 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 para su uso en el tratamiento de la epilepsia.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

11. Una combinación que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un segundo principio farmacéuticamente activo.