

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 676 905**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/501** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**A61P 25/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.03.2015 PCT/GB2015/050654**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.09.2015 WO15132608**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.03.2015 E 15709324 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.06.2018 EP 3113778**

54 Título: **Derivados de piridazina para su uso en la prevención o tratamiento de una trastorno atáxico**

30 Prioridad:

**06.03.2014 GB 201403944**

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

**26.07.2018**

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED  
(100.0%)**

**1-1 Doshomachi 4-chome, Chuo-ku  
Osaka-shi, Osaka 541-0045 , JP**

72 Inventor/es:

**ALMOND, SARAH**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**ES 2 676 905 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).

**Derivados de piridazina para su uso en la prevención o tratamiento de una trastorno atáxico****Descripción**

5 La presente invención se refiere al uso de ciertos inhibidores de la enzima D-aminoácido oxidasa en la prevención o el tratamiento de trastornos atáxicos, particularmente ataxia de Friedreich y ataxias espinocerebelosas.

10 La ataxia es un trastorno del sistema nervioso central en la que el paciente es incapaz de coordinar los músculos para la ejecución del movimiento voluntario. Los síntomas típicos de la ataxia son disfunciones de la marcha, desequilibrio, coordinación de las extremidades alterada y alteración del habla. En la mayoría de los trastornos de ataxia, la ataxia se debe a daño o degeneración de la corteza cerebelosa y sus conexiones de fibras aferentes o eferentes; las regiones del cerebro afectadas típicas son el cerebelo, la columna posterior, los tractos piramidales y los ganglios basales. El daño puede tener lugar como resultado de una lesión o enfermedad (como es el caso de la ataxia adquirida) o porque el cerebelo o la médula espinal degeneran (como es el caso de la ataxia hereditaria).

15 La ataxia adquirida puede tener una amplia gama de posibles causas, incluyendo lesión en la cabeza grave (por ejemplo, el tipo de lesión que puede tener lugar durante un accidente de coche o una caída); infección cerebral bacteriana como meningitis o encefalitis; infección viral; afecciones que alteran el suministro de sangre al cerebro como un derrame cerebral, hemorragia, o un ataque isquémico transitorio; parálisis cerebral; esclerosis múltiple; abuso del alcohol a largo plazo prolongado; glándula tiroidea hipoactiva; y cáncer.

20 La ataxia hereditaria está provocada por anomalías genéticas que pueden ser autosómicas recesivas, como las mutaciones responsables de la ataxia de Friedreich y la ataxia-telangiectasia, o autosómica dominante, como las mutaciones responsables de algunos casos de ataxia espinocerebelosa.

25 Las ataxias espinocerebelosas (SCA) son un grupo de ataxias que son el resultado de daño al cerebelo (Dueñas et al., "Molecular pathogenesis of spinocerebellar ataxias", Brain, 2006, 129, 1357-1370). El cerebelo controla el equilibrio y la coordinación. Por lo tanto, los individuos afectados por SCA experimentan a menudo una pérdida de equilibrio y coordinación y, a menudo presentan primero con cambios en el movimiento o la forma de caminar (marcha) (H. Y. Zoghbi, "Spinocerebellar ataxias", Neurobiology of Disease, 2000, 7(5), 523-527).

30 Las SCA son genéticamente heredadas. Actualmente hay por lo menos 31 tipos conocidos de SCA. Estas son conocidas como SCA 1-8 y SCA 10-32 (actualmente no hay ninguna afección asociada a SCA9 pero el nombre se ha reservado). Las SCA se pueden categorizar en tres grupos principales, de acuerdo con el tipo de mutación en el gen. El primero de estos son las ataxias de poliglutamina expandida (SCA 1, 2, 3, 6, 7 y 17). El segundo son las ataxias de repetición no codificantes (SCA 8, 10 y 12). El tercero son las ataxias provocadas por otras mutaciones genéticas (SCA 5, 13, 14 y 27) (Soong & Paulson, "Spinocerebellar ataxias: an update", Current Opinion in Neurology, 2007, 20, 438-446).

35 En el grupo de ataxias espinocerebelosas de poliglutamina expandida, la anomalía en el gen defectuoso se relaciona con las secuencias de CAG que codifican el aminoácido glutamina. En genes normales, las secuencias de CAG se pueden repetir de 6 a 35 veces, sin embargo, en la SCA, estas repeticiones se expanden para incluir 40-100 repeticiones (Zoghbi, 2000). Estas repeticiones se encuentran en las regiones codificantes de los genes que dan como resultado proteínas que contienen tramos largos del aminoácido glutamina. Estas proteínas parecen tener un 'efecto tóxico'. Cuanto mayor sea el número de repeticiones de CAG, antes será la aparición de la SCA y más grave será la SCA (Soong & Paulson, 2007).

40 En el grupo de ataxias espinocerebelosas de repetición no codificantes, como con el grupo anterior, hay repeticiones anormales de secuencias de nucleótidos pero las repeticiones se encuentran en las regiones no codificantes de los genes y sigue sin estar claro cómo provocan estas anomalías la SCA.

45 Finalmente, en el tercer grupo de ataxias espinocerebelosas que incluye las SCA 5, 13, 14 y 27. La anomalía está provocada por mutaciones genéticas convencionales como una deleción o inserción de una base de nucleótidos o el intercambio de una base de nucleótidos por otra que da como resultado la producción del aminoácido equivocado para una proteína específica (Soong & Paulson, 2007). Se ha sugerido que los receptores de glutamato tipo N-metil-D-aspartato (NMDA) y la señalización mediada por glutamato deteriorada están implicados en la patogénesis y progresión de la ataxia espinocerebelosa en humanos y en modelos animales. La D-serina es un modulador endógeno de los receptores NMDA y Saigoh et al. ("The stereo-specific effect of D-serine ethylester and the D-cycloserine in ataxic mutant mice", Brain Research, 1998, 808, 42-47) han demostrado que los derivados de D-serina, D-serina etiléster y D-cicloscina, tienen un efecto de mejora sobre la ataxia en ratones portadores de mutaciones de ataxia heredados o inducido químicamente y que provocan un aumento en la concentración de D-serina endógena en el cerebelo.

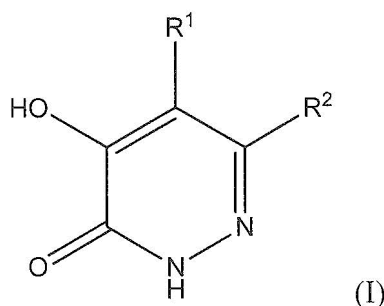
50 La D-aminoácido oxidasa (DAAO) fue una de las primeras enzimas que se describió y la segunda la

ficovroteína que se descubrió a mediados de la década de 1930. La DAAO convierte los D-aminoácidos en los correspondientes  $\alpha$ -cetoácidos. Lo hace catalizando la deshidrogenación de los D-aminoácidos a sus contrapartidas de imino y un complejo de producto de flavina reducido. La flavina reducida se (re)oxida luego por dioxinas para producir FADox y  $H_2O_2$ , mientras que el iminoácido se hidroliza espontáneamente al cetoácido y  $NH_4^+$ .

La DAAO está presente en la mayoría de tejidos de organismos y de mamíferos. Una acción de la DAAO es catabolizar el neurotransmisor D-serina. Inhibiendo las acciones de esta enzima, se esperaría que aumentara la concentración de D-serina endógena. A este respecto, Hashimoto et al. ("Mice lacking D-amino acid oxidase activity displayed marked attenuation of stereotypy and ataxia induced by MK-801", Brain Research, 2005, 1033(2), 210-215) han demostrado que los ratones mutantes DAAO  $-/-$  tratados con MK-801 (un antagonista del receptor de NMDA que induce químicamente comportamientos que incluyen hiperlocomoción, esterotipia y ataxia) muestra ataxia reducida en comparación con ratones DAAO  $+/+$  del tipo salvaje tratados de manera similar.

Además, aunque la Solicitud Internacional Publicada N° WO 03/047558 (Genset S.A.) sugiere el uso de ciertos inhibidores de DAAO en el tratamiento de la ataxia, la solicitud no contiene datos de pruebas que confirmen si los inhibidores en cuestión mostraron tal eficacia o no.

En un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



en la que

$R^1$  representa un átomo de hidrógeno o flúor o un grupo trifluorometilo;

$R^2$  representa un grupo  $-X-Y-R^3$ ;

X e Y representan cada uno independientemente un enlace o un grupo  $-C(O)$ ,  $-S(O)_n$ ,  $-C(O)NR^4$ ,  $-S(O)_2NR^4$ ,  $-NR^4$ ,



o  $-CR^4R^5$ - siempre que X e Y no puedan representar simultáneamente un enlace y siempre que X e Y sean ambos distintos de un enlace, entonces al menos uno de X e Y representa  $-CR^4R^5$ ;

n es 0, 1 ó 2;

cada  $R^4$  representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_1-C_6$  o haloalquilo  $C_1-C_6$ ;

cada  $R^5$  representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_1-C_6$  o haloalquilo  $C_1-C_6$  o  $=CH-$ ;

$R^3$  representa un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de 3 a 10 miembros, el mismo sistema de anillo está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxilo, ciano, oxo, alquilo  $C_1-C_6$ , alqueno  $C_2-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ , hidroalquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , haloalcoxi  $C_1-C_6$ , alquiltio  $C_1-C_6$ , alquilsulfinilo  $C_1-C_6$ , alquilsulfonilo  $C_1-C_6$ , alquilcarbonilo  $C_1-C_6$ , alquilcarbonilo  $C_1-C_6$ , alcocarbonilo  $C_1-C_6$ , amino ( $-NH_2$ ),  $-CON(R^6)_2$ , alquilamino  $C_1-C_6$ , di-(alquil  $C_1-C_6$ )amino, cicloalquilo  $C_3-C_6$ , cicloalcoxi  $C_3-C_6$ , cicloalquilmetilo  $C_1-C_6$ ,  $-[O]_p-(CH_2)_q-O-R^7$  y un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 4 a 6 miembros (opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de alquilo  $C_1-C_4$  y alcoxi  $C_1-C_4$ );

cada  $R^6$  representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_1-C_6$ ;

p es 0 o 1;

q es 1, 2, 3 ó 4; y

$R^7$  representa un grupo alquilo  $C_1-C_6$ ;

para su uso en la prevención o el tratamiento de un trastorno atáxico, en particular un trastorno atáxico

espinocerebeloso.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define anteriormente en la presente para su uso en la reducción del riesgo de un trastorno atáxico.

Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son conocidos por la WO 2013/027000. Se ha descubierto a partir de ensayos de radio-formación de imágenes que los compuestos de fórmula (I) se concentran en la región cerebelosa del cerebro y, en consecuencia, ejercen sus efectos principalmente en el cerebelo y la médula espinal. Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) tienen el potencial de ser útiles en el tratamiento de trastornos atáxicos.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen sales de adición de ácido lúcido que pueden formarse con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, cloruro/clorhidrato, clortofilonato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato de hidrógeno/fosfato de dihidrógeno, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

Como se usa en la presente, el término "tratar", "tratado" o "tratamiento" de cualquier trastorno se refiere en una realización, a mejorar el trastorno (es decir, ralentizar o detener o reducir el desarrollo del trastorno o por lo menos uno de los síntomas clínicos del mismo).

En otra realización, "tratar", "tratado" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico incluyendo aquellos que pueden no ser discernibles por el paciente.

En otra realización más, "tratar", "tratado" o "tratamiento" se refiere a modular el trastorno, ya sea físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos.

Por tanto, el "tratamiento" puede comprender una reducción en los síntomas asociados con un trastorno atáxico incluyendo, por ejemplo, una mejora de la marcha, el equilibrio, la coordinación de las extremidades y/o el habla; o un período de tiempo aumentado entre los episodios del trastorno atáxico. Como se usa en la presente, el término "prevención" de cualquier trastorno particular se refiere a la administración de un compuesto de la presente invención a un paciente antes de que sea evidente cualquier síntoma de ese trastorno.

Como se usa en la presente, un paciente está "necesitado de" un tratamiento si dicho paciente se beneficiaría biológicamente, médicamente o en calidad de vida de dicho tratamiento.

El término "una cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un paciente, por ejemplo, la reducción o inhibición de la actividad enzimática, o mejorará los síntomas, aliviará afecciones, retrasará o retardará la progresión de un trastorno, o prevendrá un trastorno.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula (I) se selecciona de

4-Hidroxi-6-(2-feniletíl)piridazin-3(2H)-ona;  
 6-[2-(4-Fluorofenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 4-Hidroxi-6-{2-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]etil}piridazin-3(2H)-ona;  
 6-[(4-Clorobenzil)sulfanil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 4-Hidroxi-6-{2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}piridazin-3(2H)-ona;  
 6-[2-(3-Fluorofenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 6-[2-(2-Fluorofenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 6-[2-(3,5-Difluorofenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 6-[2-(3,4-Difluorofenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 4-Hidroxi-6-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]etil}piridazin-3(2H)-ona;  
 4-Hidroxi-6-{2-[3-(trifluorometil)fenil]etil}piridazin-3(2H)-ona;  
 4-Hidroxi-6-{2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}piridazin-3(2H)-ona;  
 6-(2-Ciclohexiletíl)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 6-(2-Ciclopropiletíl)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 6-(2-Ciclopentiletíl)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 4-Hidroxi-6-[2-(4-metoxiciclohexil)etil]piridazin-3(2H)-ona;  
 6-[2-(2,4-Difluorofenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;

6-[2-[3-(Difluorometil)fenil]etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 6-Benzil-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 6-[2-(3-Clorofenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 4-Hidroxi-6-(1-fenilciclopropil)piridazin-3(2H)-ona;  
 5 4-[2-(5-Hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)etil]benzonitrilo;  
 6-[2-(3-Fluoro-4-metilfenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 6-[2-(4-Fluoro-3-metilfenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 6-[2-(3,4-Dimetoxifenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 6-[2-(4-Clorofenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 10 6-[2-(2-Clorofenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 4-Hidroxi-6-{2-[2-(trifluorometil)fenil]etil}piridazin-3(2H)-ona;  
 6-(4-(Difluorometoxi)fenetil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 6-(4-(Trifluorometoxi)fenetil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 6-(3-(Difluorometoxi)fenetil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 15 6-[1-(4-Fluorofenil)ciclopropil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 6-[1-(4-Fluorofenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 4-Hidroxi-6-{1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}piridazin-3(2H)-ona;  
 4-Hidroxi-6-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}piridazin-3(2H)-ona;  
 6-((Ciclopropilmetil)(metil)amino)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 20 6-((Ciclohexilmetil)(metil)amino)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 6-(3-Clorobenzil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 6-(4-Clorobenzil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 6-(Ciclohexilmetil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 6-(4-Fluorobenzil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 25 6-(2-Cloro-6-fluorobenzil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 6-(2-Clorobenzil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 6-(3-Fluorobenzil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 6-(2-Fluorobenzil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 6-(4-Metilbenzil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 30 6-(3-Metilbenzil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 4-Hidroxi-6-(3-(trifluorometil)benzil)piridazin-3(2H)-ona;  
 4-Hidroxi-6-[2-(oxan-4-il)etil]piridazin-3(2H)-ona;  
 6-[[4-Fluorofenil]metil](metil)amino)-4-hidroxi-piridazin-3(2H)-ona;  
 35 6-[2-(2,6-Difluorofenil)etil]-4-hidroxi-piridazin-3(2H)-ona;  
 6-[2-(2-Cloro-6-fluorofenil)etil]-4-hidroxi-piridazin-3(2H)-ona;  
 6-[[3,5-bis(Trifluorometil)fenil]metil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 6-(1-Feniletil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 6-(Ciclopropilmetil)-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-ona;  
 40 4-Hidroxi-6-{1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}-2,3-dihidropiridazin-3-ona;  
 6-[2-[2-Cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-ona;  
 6-[2-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-ona;  
 6-[2-[3,5-bis(Trifluorometil)fenil]etil]-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-ona;  
 6-[2-[2,4-bis(Trifluorometil)fenil]etil]-4-hidroxi-2,3-dihidro-piridazin-3-ona;  
 6-[2-[3,4-bis(Trifluorometil)fenil]etil]-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-ona;  
 45 4-Hidroxi-6-(3-metil-4-(trifluorometil)fenetil)piridazin-3(2H)-ona;  
 4-Hidroxi-6-{2-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]etil}-2,3-dihidropiridazin-3-ona;  
 6-[2-[3,5-Difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-ona; y  
 6-[2-[3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-ona.

50 En otra realización de la invención, el compuesto de fórmula (I) se selecciona de

6-[2-(4-Fluorofenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 4-Hidroxi-6-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}piridazin-3(2H)-ona;  
 6-(4-Clorobenzil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona; y  
 55 6-(2-Fluorobenzil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona.

Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden usarse  
 solos pero generalmente se administrarán en forma de una composición farmacéutica en la que el compuesto/sal de  
 fórmula (I) (ingrediente activo) está en asociación con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente  
 60 aceptable.

Por lo tanto, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que  
 comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido en  
 la presente con anterioridad en asociación con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable,  
 65 para su uso en la prevención o el tratamiento de un trastorno atáxico.

5 En un aspecto adicional más, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido en la presente con anterioridad asociación con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, para su uso en la reducción del riesgo de un trastorno atáxico.

10 Los compuestos de la invención (es decir, los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) también pueden administrarse junto con otros compuestos usados para la prevención o el tratamiento de un trastorno atáxico.

15 La presente invención por lo tanto se refiere adicionalmente a terapias de combinación en las que un compuesto de la invención o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención se administra con otro agente o agentes terapéuticos, para la prevención o el tratamiento de un trastorno atáxico.

20 Tales agentes terapéuticos pueden seleccionarse de D-serina, éster etílico de D-serina, D-cicloserina, amantadina o clorhidrato de amantadina ("Symmetrel"), buspirona ("Buspar"), acetazolamida ("Diamox"), topiramato ("Topamax"), divalproex sódico ("Depakote"), L-dopa ("Sinemet"), propranolol ("Inderal"), primidona ("Mysoline"), clonazepam ("Klonopin"), levetiracetam ("Keppra"), carbamazepina ("Tegretol"), gabapentina ("Neurontin"), baclofeno ("Lioresal"), ondansetrón ("Zofran"), tizanidina ("Zanaflex") y pramipexol ("Mirapex").

25 La terapia de combinación puede comprender una combinación de dosis fija de un compuesto de la invención y uno o más agentes terapéuticos diferentes. Alternativamente, la terapia de combinación puede comprender una preparación de un primer ingrediente activo que es un compuesto de la invención y una preparación de un segundo ingrediente activo (por ejemplo, un agente terapéutico como se ha descrito con anterioridad) para la administración simultánea, secuencial o separada a un paciente con necesidad de ello.

30 Las composiciones farmacéuticas y combinaciones de acuerdo con la invención pueden administrarse sistémicamente, por ejemplo, mediante administración oral en forma de comprimidos, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos; o por administración parenteral en forma de una solución estéril, suspensión o emulsión para inyección estéril (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o por infusión); o por administración rectal en forma de supositorios.

35 Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas y combinaciones están en formas de dosificación unitaria como comprimidos, píldoras y cápsulas.

40 Para preparar composiciones sólidas como comprimidos, se mezcla un compuesto de la invención con un portador farmacéutico, por ejemplo, ingredientes de formación de comprimidos convencionales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo, agua, para formar una composición de pre-formulación sólida que contiene una mezcla homogénea del compuesto de la invención. Cuando se hace referencia a estas composiciones de pre-formulación como homogéneas, se entiende que el compuesto de la invención (el ingrediente activo principal) está dispersado uniformemente en toda la composición de modo que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición de pre-formulación sólida se subdivide luego en formas de dosificación unitaria del tipo descrito anteriormente que contienen de 0,1 a aproximadamente 500 mg del compuesto de la invención. Los comprimidos o píldoras pueden estar recubiertos con película o recubiertos entéricamente de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

50 Las composiciones farmacéuticas de la invención en forma líquida para administración oral incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de cacahuete o aceite de soja. Los agentes dispersantes o de suspensión adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales como tragacanto, acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

55 Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas se describen en, por ejemplo, "Pharmaceutics - The Science of Dosage Form Design", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

60 Se apreciará que las cantidades del compuesto de la invención y, si los hay, uno o más de otros agentes terapéuticos requeridos para su uso en la prevención o el tratamiento de un trastorno atáxico variará no solo con el compuesto particular de la invención u otros agentes terapéuticos seleccionados, sino también con la vía de administración, la naturaleza de la afección que se está tratando, y la edad y el estado del paciente, y en última instancia quedará a discreción del médico o farmacéutico del paciente. Si se administra por vía oral, la dosificación diaria del compuesto de la invención puede estar en el intervalo de 0,01 microgramos por kilogramo de peso corporal (µg/kg) a 100 miligramos por kilogramo de peso corporal (mg/kg).

La presente invención se explicará ahora adicionalmente con referencia al siguiente ejemplo ilustrativo.

## Ejemplo 1

### Prueba de caminar por barra

La ataxia de Friedreich (FRDA) es un trastorno neurodegenerativo autosómico recesivo, provocado por una mutación de la expansión de la repetición de GAA dentro del intrón del gen FXN, que da como resultado un nivel reducido de la proteína frataxina. Los individuos normales tienen de 5 a 40 secuencias de repetición de GAA, mientras que los individuos afectados tienen aproximadamente de 70 a más de 1000 secuencias de repetición de GAA. La frataxina es una proteína mitocondrial involucrada en el grupo hierro-azufre y la biosíntesis del hemo. La reducción en la expresión de frataxina lleva a estrés oxidativo, la acumulación de hierro mitocondrial y la muerte celular consiguiente, principalmente en las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal y el núcleo dentado del cerebelo. LA FRDA, que es la ataxia heredada más comúnmente que afecta a 1:50.000 caucásicos se caracteriza por neurodegeneración, cardiomiopatía, diabetes mellitus y deformidades esqueléticas (Pandolfo M., "Friedreich Ataxia", Arch Neurol., 2008, 10, 1296-1303).

### Modelo Animal

Para investigar los mecanismos y la terapia de la enfermedad molecular FRDA, se estableció un modelo de ratón transgénico FXN YAC humano: YG8sR, que fue criado a partir de YG8R (descrito por Anjomani Virmouni, S., "Cellular, molecular and functional characterisation of YAC transgenic mouse models of Friedreich ataxia", PLoS One, 2014, 9, 1-13) para contener de 120 a 220 secuencias de repetición de GAA.

El uso de un ensayo qPCR TaqMan para determinar el número de copias de transgenes de FXN en la línea de ratón YG8R demostró que la línea YG8R tenía dos copias del transgen FXN. La línea de ratón YG8sR mostró menos de una copia del transgen FXN, sugiriendo la delección potencial de una copia del transgen FXN. Los sitios de integración individuales de todos los transgenes se confirmaron mediante análisis por hibridación fluorescente in situ (FISH) de cromosomas de metafase e interfase (ver Anjomani Virmouni, S., 2013, Brunel University School of Health Sciences and Social Care PhD Thesis "Genotype and phenotype characterisation of Friedreich ataxia mouse models and cells", <http://bura.brunel.ac.uk/handle/2438/7831>).

### Método

Se usaron ratones macho y hembra y que tenían 4-5 meses de edad en el momento de la prueba. La prueba de caminar por barra se llevó a cabo usando una barra de madera de 90 cm de largo y 22 mm de diámetro. La barra se colocó horizontalmente a 50 cm por encima de la superficie del banco con un extremo montado sobre un soporte estrecho con una lámpara de 60W, mientras que una caja de escape oscurecida se localizó en el otro extremo de la barra. La capacidad de coordinación se evaluó midiendo el tiempo que tardaron los ratones en cruzar la barra y entrar en la caja de escape. Los ratones recibieron dos sesiones de entrenamiento inicial y luego se evaluaron cuatro veces por su capacidad para atravesar la barra (Prueba 1). Se registró la latencia para los ratones para atravesar la barra. A los ratones se les administró luego oralmente vehículo (una solución acuosa de monooleato de polioxietilensorbitán al 1% (vendido comercialmente con la marca registrada "Tween 80") metil celulosa al 0,5% a una volumen de dosis de 10 ml/kg) o con un inhibidor de DAAO que es un compuesto de la fórmula (I) anterior (a una dosis de 0,3, 1,0 o 3,0 mg/kg suspendida en el vehículo anterior y a un volumen de dosis volumen de 10 ml/kg) y se devolvieron a sus jaulas de origen. Cinco horas después, los ratones se evaluaron de nuevo cuatro veces para su capacidad para atravesar la barra y se registró la latencia para atravesar la barra (Prueba 2).

Se probaron cuatro grupos, cada uno conteniendo diez ratones:

Al grupo A se le administró solo con vehículo y representó el grupo de control.

Al grupo B se le administró el inhibidor de DAAO a una dosis de 0,3 mg/kg.

Al grupo C se le administró el inhibidor de DAAO a una dosis de 1,0 mg/kg.

Al grupo D se le administró el inhibidor de DAAO a una dosis de 3,0 mg/kg.

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1 siguiente:

Tabla 1

Nº de Prueba	Latencia media para cruzar la barra (segundos)			
	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Grupo D
1	5.7	6.1	5.5	6.9
2	5.4	5.1	4.6	4.5

Un análisis estadístico de los resultados mostró una mejora significativa en el rendimiento de los ratones tratados con el inhibidor de DAAO de fórmula (I) en comparación con los ratones tratados solamente con vehículo, a 3 mg/kg ( $p < 0,05$ ).

### Ejemplo 2

#### Prueba de condicionamiento del parpadeo retardado

El condicionamiento del parpadeo (EBC) es una forma de condicionamiento clásico que se ha utilizado ampliamente para estudiar las estructuras y los mecanismos neurales subyacentes al aprendizaje y la memoria. El procedimiento consiste en emparejar un estímulo visual o auditivo (el estímulo condicionado (CS)) con un estímulo no condicionado que provoca parpadeo (US) (Por ejemplo, una leve bocanada de aire a la córnea o un choque leve), por ejemplo, como se describe por Weeks, A. et al., "Eye-blink classical conditioning is associated with changes in synaptic ultrastructure in the interpositus nuclei of the rabbit cerebellum", *Learning & Memory*, 2007, 14, 385-389.

Los animales inexpertos producen inicialmente una respuesta reflexiva, no condicionada (UR) (por ejemplo, parpadeo o extensión de la membrana nictitante) que sigue a la aparición del US. Después de muchos emparejamientos CS-US, se forma una asociación de modo que tiene lugar un parpadeo aprendido, o una respuesta condicionada (CR), y precede a la aparición del US.

Hay dos procedimientos experimentales de EBC; demora y rastreo. En el EBC de demora (dEBC), el inicio del CS precede al inicio del US y los dos estímulos se superponen y co-terminan. En el EBC de rastreo (tEBC), el CS precede al CS y hay un período libre de estímulo (intervalo de rastreo) entre la finalización del CS y el inicio del US. Aunque estos dos procedimientos requieren el cerebelo, el procedimiento de rastreo también requiere el hipocampo (ver, por ejemplo, Takehara, K., "Time-dependent reorganization of the brain components underlying memory retention in trace eyeblink conditioning", *J. Neurosci.*, 2003, 23, 9896-9905 y Squire, L. R., "The medial temporal lobe", *Annu. Rev. Neurosci.*, 2004, 27, 279-306).

La primera evidencia del papel del cerebelo en el EBC vino de McCormick, D.A. et al, "Cerebellum: essential involvement in the classically conditioned eyelid response", *Science*, 1984, 223, 296-299. Descubrieron que una lesión cerebelosa unilateral que incluía tanto la corteza como los núcleos profundos eliminaban permanentemente las CR.

El aprendizaje deteriorado de las respuestas de parpadeo condicionado es un hallazgo estable a lo largo de múltiples sesiones en pacientes con trastornos cerebelosos degenerativos, incluyendo la ataxia espinocerebelosa tipo 6 (SCA6), tipo 3 (SCA3) y la ataxia de Friedreich (FRDA) (ver Timmann, D., "Eyeblink conditioning in patients with hereditary ataxia: a one-year follow-up study", *Exp Brain Res*, 2005, 162(3), 332-45).

#### Método dEBC

Se implantaron ratones C57B16 macho de tres meses de edad con electrodos de registro en el músculo orbicular de los ojos y con electrodos estimulantes en el nervio supraorbital. Para el condicionamiento clásico, los animales se presentaron con un tono de 350 ms como un estímulo condicionado (CS) al final del cual recibió un pulso eléctrico en el nervio supraorbital como estímulo no condicionado (US). El condicionamiento clásico se logró usando un paradigma de demora. Para esto, se presentó un tono (350 ms, 2 kHz, 85-90 dB) como CS. El US consistió de un pulso sincronizado con 1 milisegundo de intervalo entre pulsos. Cada pulso duró 0,1 milisegundos. El US se presentó al final del CS. Se llevaron a cabo un total de dos sesiones de habituación, diez de condicionamiento y cinco de extinción para cada animal. Detalles adicionales de este método se pueden encontrar en el artículo de Gruart A., "Involvement of the CA3-CA1 synapse in the acquisition of associative learning in behaving mice", *J. Neurosci.*, 2006, 26, 1077-1087.

Los efectos sobre el aprendizaje asociativo de un compuesto inhibidor de DAAO de la invención se compararon con diferentes grupos de control y grupos administrados con escopolamina. La escopolamina es un antagonista del receptor muscarínico no selectivo que ha demostrado que produce consistentemente un deterioro



del aprendizaje en roedores (ver Klinkenberg, A., "The validity of scopolamine as a pharmacological model for cognitive impairment: A review of animal behavioral studies" Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 2010, 34, 1307-1350.

5 Se probaron nueve grupos, cada uno con 15 ratones excepto para el grupo de control no tratado que contenía 14 ratones:

Al **Grupo A** se le administró por vía oral Vehículo 1 (una solución acuosa de metilcelulosa al 0,5%);

10 Al **Grupo B** se le administró por vía oral una solución de un inhibidor de DAAO de fórmula (I) en el Vehículo 1 a una dosis de 0,1 mg/kg (Solución 1);

Al **Grupo C** se le administró por vía oral una solución de un inhibidor de DAAO de fórmula (I) (la misma que para el Grupo B) en el Vehículo 1 a una dosis de 1,0 mg/kg (Solución 2);

Al **Grupo D** se le administró por vía subcutánea el Vehículo 2 (agua destilada);

15 Al **Grupo E** se le administró por vía subcutánea una solución de escopolamina en el Vehículo 2 a una dosis de 0,3 mg/kg (Solución 3);

Al **Grupo F** se le administró por vía oral la Solución 1 y por vía subcutánea la Solución 3;

Al **Grupo G** se le administró por vía oral la Solución 2 y por vía subcutánea la Solución 3;

Al **Grupo H** se le administró por vía oral el Vehículo 1 y por vía subcutánea el Vehículo 2;

20 El **Grupo I** era el grupo de control no tratado.

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 2 siguiente.

25

Tabla 2

Grupo	Porcentaje Medio de Respuestas Condicionadas (%)																																	
	Habitación										Condicionamiento										Extinción													
	24.14	21.94	37.16	47.00	59.78	58.89	59.67	65.67	67.89	70.92	74.33	73.79	60.09	56.43	52.76	50.33	45.33	27.56	24.89	42.60	51.78	57.89	63.11	65.56	66.00	68.89	68.89	76.78	77.74	65.50	54.22	51.60	50.00	48.67
A	19.66	26.22	48.44	59.56	65.22	71.00	74.67	73.44	76.00	75.78	80.33	79.20	63.11	58.33	52.22	46.78	46.89	23.33	24.22	39.33	49.11	59.67	61.00	61.44	66.56	72.14	75.44	75.78	76.22	64.78	54.33	52.56	49.44	49.33
B	26.44	27.44	37.67	40.33	43.78	43.33	45.67	45.98	48.78	51.56	51.33	52.56	51.22	45.78	43.78	42.00	43.22	24.66	32.22	42.22	45.11	51.22	52.89	54.89	55.00	57.67	58.67	57.89	58.22	49.56	45.11	45.33	44.00	40.11
C	26.00	25.67	47.78	51.33	58.89	61.11	60.11	67.74	73.11	72.89	71.22	76.11	61.33	54.56	49.78	44.33	43.18	25.22	29.44	43.33	51.11	60.33	61.67	64.00	70.44	74.11	76.33	78.67	81.44	62.33	59.11	52.44	50.22	46.56
D	26.67	25.60	44.29	50.12	61.94	65.00	64.05	70.55	77.46	77.14	81.43	82.50	67.02	57.98	53.69	49.64	47.98	26.67	25.60	44.29	50.12	61.94	65.00	64.05	70.55	77.46	77.14	81.43	82.50	67.02	57.98	53.69	49.64	47.98

5 Los datos en la Tabla 2 muestran que la administración del compuesto inhibidor de DAAO de fórmula (I) a una dosis de 1 mg/kg (Grupo C) mejoró la velocidad de adquisición de la respuesta del párpado condicionada en respecto a los grupos de control no tratados y tratados con vehículo (Grupos A, D H e I). Además, la administración del inhibidor de DAAO de fórmula (I) a una dosis de 1 mg/kg revirtió significativamente los efectos de la administración de escopolamina (0,3 mg/kg) sobre la generación de respuestas del párpado condicionadas (comparar los grupos E y G con, por ejemplo, el Grupo I).

10

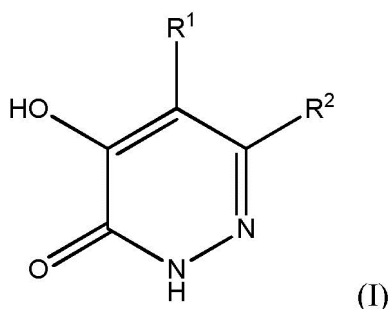
## Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

5

10

15



en la que

20

R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno o flúor o un grupo trifluorometilo:

R<sup>2</sup> representa un grupo -X-Y-R<sup>3</sup>;

X e Y representan cada uno independientemente un enlace o un grupo -C(O), -S(O)<sub>n</sub>, -C(O)NR<sup>4</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>, -NR<sup>4</sup>,

25



30

o -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>- siempre que X e Y no puedan representar simultáneamente un enlace y siempre que X e Y sean ambos distintos de un enlace, entonces al menos uno de X e Y representa -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-;

n es 0, 1 ó 2;

cada R<sup>4</sup> representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

35

cada R<sup>5</sup> representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o =CH-;

40

R<sup>3</sup> representa un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de 3 a 10 miembros, el mismo sistema de anillo estando opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxilo, ciano, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, -CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilmetilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -[O]<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-O-R<sup>7</sup> y un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 4 a 6 miembros (opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

45

cada R<sup>6</sup> representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

p es 0 o 1;

q es 1, 2, 3 ó 4; y

R<sup>7</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

50

para uso en la prevención o tratamiento de un trastorno atáxico.

2. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 que se usa para la prevención o el tratamiento de un trastorno atáxico espinocerebeloso o ataxia de Friedrich.

55

3. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 seleccionado de

60

4-Hidroxi-6-(2-feniletíl)piridazin-3(2H)-ona;

6-[2-(4-Fluorofenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;

4-Hidroxi-6-{2-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]etil}piridazin-3(2H)-ona;

6-[(4-Clorobenzil)sulfanil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;

4-Hidroxi-6-{2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}piridazin-3(2H)-ona;

6-[2-(3-Fluorofenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;

6-[2-(2-Fluorofenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;

6-[2-(3,5-Difluorofenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;

6-[2-(3,4-Difluorofenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;

65

4-Hidroxi-6-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]etil}piridazin-3(2H)-ona;

4-Hidroxi-6-{2-[3-(trifluorometil)fenil]etil}piridazin-3(2H)-ona;  
 4-Hidroxi-6-{2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}piridazin-3(2H)-ona;  
 6-(2-Ciclohexiletil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 6-(2-Ciclopropiletil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 5 6-(2-Ciclopentiletil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 4-Hidroxi-6-[2-(4-metoxiciclohexil)etil]piridazin-3(2H)-ona;  
 6-[2-(2,4-Difluorofenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 6-{2-[3-(Difluorometil)fenil]etil}-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 6-Benzil-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 10 6-[2-(3-Clorofenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 4-Hidroxi-6-(1-fenilciclopropil)piridazin-3(2H)-ona;  
 4-[2-(5-Hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)etil]benzonitrilo;  
 6-[2-(3-Fluoro-4-metilfenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 6-[2-(4-Fluoro-3-metilfenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 15 6-[2-(3,4-Dimetoxifenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 6-[2-(4-Clorofenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 6-[2-(2-Clorofenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 4-Hidroxi-6-{2-[2-(trifluorometil)fenil]etil}piridazin-3(2H)-ona;  
 6-(4-(Difluorometoxi)fenetil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 20 6-(4-(Trifluorometoxi)fenetil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 6-(3-(Difluorometoxi)fenetil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 6-[1-(4-Fluorofenil)ciclopropil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 6-[1-(4-Fluorofenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 25 4-Hidroxi-6-{1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}piridazin-3(2H)-ona;  
 4-Hidroxi-6-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}piridazin-3(2H)-ona;  
 6-((Ciclopropilmetil)(metil)amino)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 6-((Ciclohexilmetil)(metil)amino)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 6-(3-Clorobenzil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 6-(4-Clorobenzil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 30 6-(Ciclohexilmetil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 6-(4-Fluorobenzil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 6-(2-Cloro-6-fluorobenzil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 6-(2-Clorobenzil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 6-(3-Fluorobenzil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 35 6-(2-Fluorobenzil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 6-(4-Metilbenzil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 6-(3-Metilbenzil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 4-Hidroxi-6-(3-(trifluorometil)benzil)piridazin-3(2H)-ona;  
 4-Hidroxi-6-[2-(oxan-4-il)etil]piridazin-3(2H)-ona;  
 40 6-[[4-Fluorofenil]metil](metil)amino)-4-hidroxi-piridazin-3(2H)-ona;  
 6-[2-(2,6-Difluorofenil)etil]-4-hidroxi-piridazin-3(2H)-ona;  
 6-[2-(2-Cloro-6-fluorofenil)etil]-4-hidroxi-piridazin-3(2H)-ona;  
 6-[[3,5-bis(Trifluorometil)fenil]metil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 6-(1-Feniletil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona;  
 45 6-(Ciclopropilmetil)-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-ona;  
 4-Hidroxi-6-{1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}-2,3-dihidropiridazin-3-ona;  
 6-[2-(2-Cloro-4-(trifluorometil)fenil)etil]-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-ona;  
 6-[2-(2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil]-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-ona;  
 6-[2-[3,5-bis(Trifluorometil)fenil]etil]-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-ona;  
 50 6-[2-[2,4-bis(Trifluorometil)fenil]etil]-4-hidroxi-2,3-dihidro-piridazin-3-ona;  
 6-[2-[3,4-bis(Trifluorometil)fenil]etil]-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-ona;  
 4-Hidroxi-6-(3-metil-4-(trifluorometil)fenetil)piridazin-3(2H)-ona;  
 4-Hidroxi-6-{2-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]etil}-2,3-dihidropiridazin-3-ona;  
 6-[2-[3,5-Difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-ona;  
 55 6-[2-[3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-ona;  
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

4. Un compuesto de fórmula (I) para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que es 6-[2-(4-Fluorofenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona.

5. Un compuesto de fórmula (I) para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que es 4-Hidroxi-6-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}piridazin-3(2H)-ona.

6. Un compuesto de fórmula (I) para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que es 6-(4-Clorobenzil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona.

7. Un compuesto de fórmula (I) para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que es 6-(2-Fluorobenzil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ona.
- 5 8. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 7 para su uso en la reducción del riesgo de un trastorno atáxico.
- 10 9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 7 en asociación con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, para su uso en la prevención o tratamiento de un trastorno atáxico.
- 15 10. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 9 que comprende además D-serina, éster etílico de D-serina, D-cicloserina, amantadina, clorhidrato de amantadina, buspirona, acetazolamida, topiramato, divalproex sódico, L-dopa, propranolol, primidona, clonazepam, levetiracetam, carbamazepina, gabapentina, baclofeno, ondansetrón, tizanidina o pramipexol.
- 20 11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 7 en asociación con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, para su uso en la reducción del riesgo de un trastorno atáxico.
- 25 12. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 11 en la que la composición farmacéutica comprende además D-serina, éster etílico de D-serina, D-cicloserina, amantadina, clorhidrato de amantadina, buspirona, acetazolamida, topiramato, divalproex sódico, L-dopa, propranolol, primidona, clonazepam, levetiracetam, carbamazepina, gabapentina, baclofeno, ondansetrón, tizanidina o pramipexol.
- 30 13. Un compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en donde el tratamiento comprende una reducción en los síntomas asociados con un trastorno atáxico.
- 35 14. Un compuesto o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el tratamiento proporciona una mejora de la marcha, el equilibrio, la coordinación de las extremidades y/o el habla.
- 40 15. Un compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en donde el tratamiento da como resultado en un periodo de tiempo aumentado entre episodios del trastorno atáxico.