

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 018**

51 Int. Cl.:

C07D 513/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/429 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09742143 .2**

96 Fecha de presentación: **08.05.2009**

97 Número de publicación de la solicitud: **2297166**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.03.2011**

54 Título: **Derivados de N-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida sustituidos como ligandos de 5-HT6**

30 Prioridad:

09.05.2008 EP 08380146

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

04.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

04.12.2012

73 Titular/es:

**LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A. (100.0%)
Avda Mare de Déu de Montserrat 221
08041 Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**MAS PRIÓ, JOSEP y
TORRENS JOVER, ANTONI**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 392 018 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 N-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida sustituidos como ligandos de 5-HT₆.

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a compuestos que tienen actividad farmacológica hacia el receptor de 5-HT₆, y más particularmente a compuestos de N-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida sustituidos, a procedimientos de preparación de tales compuestos, a composiciones farmacéuticas que los comprenden y a su uso en terapia, en particular para el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno o una enfermedad en los que está implicada 5-HT₆.

Antecedentes de la invención

10 La búsqueda de nuevos agentes terapéuticos ha recibido una gran ayuda en los últimos años gracias a una mejor comprensión de la estructura de las proteínas y otras biomoléculas asociadas con enfermedades objetivo. Una importante clase de proteínas que ha sido el objeto de un extenso estudio es la familia de los receptores de la 5-hidroxitriptamina (serotonina, 5-HT). La superfamilia de los receptores de la serotonina (5-HT) incluye 7 clases (5-HT₁-5-HT₇) que engloban 14 subclases humanas [D. Hoyer, *et al.*, *Neuropharmacology*, 1997, 36, 419]. El receptor de 5-HT₆ es el último receptor de serotonina identificado mediante clonación molecular tanto en ratas [F.J. Monsma, *et al.*, *Mol. Pharmacol.*, 1993, 43, 320; M. Ruat, *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1993, 193, 268] como en seres humanos [R. Kohen, *et al.*, *J. Neurochem.*, 1996, 66, 47]. Los compuestos con afinidad por el receptor de 5-HT₆ son útiles para el tratamiento de varios trastornos del sistema nervioso central y del tracto gastrointestinal, tales como síndrome del intestino irritable. Los compuestos con afinidad por el receptor de 5-HT₆ también son útiles en el tratamiento de ansiedad, depresión y trastornos cognitivos de la memoria [M. Yoshioka, *et al.*, *Ann. NY Acad. Sci.*, 1998, 861, 244; A. Bourson, *et al.*, *Br. J. Pharmacol.*, 1998, 125, 1562; D.C. Rogers, *et al.*, *Br. J. Pharmacol. Suppl.*, 1999, 127, 22P; A. Bourson, *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1995, 274, 173; A.J. Sleight, *et al.*, *Behav. Brain Res.*, 1996, 73, 245; T.A. Branchek, *et al.*, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2000, 40, 319; C. Routledge, *et al.*, *Br. J. Pharmacol.*, 2000, 130, 1606]. Se ha demostrado que los fármacos antipsicóticos típicos y atípicos para tratar la esquizofrenia tienen una alta afinidad por los receptores de 5-HT₆ [B.L. Roth, *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1994, 268, 1403; C.E. Glatt, *et al.*, *Mol. Med.*, 1995, 1, 398; F.J. Mosma, *et al.*, *Mol. Pharmacol.*, 1993, 43, 320; T. Shinkai, *et al.*, *Am. J. Med. Genet.*, 1999, 88, 120]. Los compuestos con afinidad por el receptor de 5-HT₆ son útiles para tratar la hiperkinesia infantil (TDAH, trastorno por déficit de atención / hiperactividad) [W.D. Hirst, *et al.*, *Br. J. Pharmacol.*, 2000, 130, 1597; C. Gérard, *et al.*, *Brain Research*, 1997, 746, 207; M.R. Pranzatelli, *Drugs of Today*, 1997, 33, 379].

30 Además, se ha demostrado que el receptor de 5-HT₆ también desempeña un papel en la ingestión de alimentos [*Neuropharmacology*, 2001, 41, 210-219]. En este sentido, el receptor de 5-HT₆ ha generado un enorme interés entre los científicos de la industria farmacéutica y académicos como diana molecular para el desarrollo de una nueva generación de fármacos contra la obesidad seguros y más eficaces. Heal, D. *et al.* describen en *Pharm. Ther.*; 2008; 117(2), 207-31, los principales desarrollos que se han producido en el campo de la química médica y la farmacología de ligandos de 5-HT₆, con un énfasis particular en su aplicación como fármacos contra la obesidad novedosos. En los últimos 5 años se ha sido testigo de una comprensión creciente del receptor de 5-HT₆ y sus requisitos estructurales, produciéndose una explosión en el número y la diversidad de agonistas, agonistas parciales y antagonistas del receptor de 5-HT₆ altamente selectivos, novedosos que se han diseñado y sintetizado.

40 Los trastornos de la ingestión de alimentos, particularmente la obesidad, son una grave amenaza, de rápido crecimiento para la salud de los seres humanos de todos los grupos de edad, puesto que aumentan el riesgo de desarrollar otras graves enfermedades, incluso potencialmente mortales tales como la diabetes o también enfermedades coronarias.

45 Existen varios documentos que describen el uso de derivados de sulfonamida que presentan una actividad moduladora en el receptor de 5-HT₆, que han sido útiles en el tratamiento de trastornos de la alimentación como anorexia, obesidad, bulimia y trastornos similares y también diabetes tipo 2 (documentos EP1747779, EP1676841, EP1632491, WO2003/042175, WO2007/004959, WO2006/126939). Particularmente, el compuesto 5-cloro-N-[3-(2-(dimetilamino)etil)-1H-indol-5-il]naftalen-2-sulfonamida, también conocido como E-6837, ha demostrado una unión selectiva y de alta afinidad por el receptor 5-HT₆ humano recombinante, produciendo una reducción en la ingestión de alimentos, induciendo así una pérdida de peso significativa [Fisas, A. *et al.*, *Brit. J. Pharm.*; 2006; 148; 973-983].

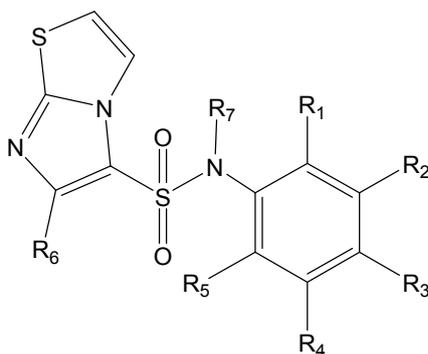
50 Además, se han dado a conocer en la técnica anterior varios moduladores del receptor de 5-HT₆ con una estructura de N-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida. En particular, incluyendo compuesto sustituidos con fenilo, indol, quinolina, indano e indeno (M. Lopez-Rodriguez *et al.*, *J. Med. Chem.* 2005, 48, 4216-4219; J. Holenz *et al.*, *J. Med. Chem.* 2005, 48, 1781-1795; documentos WO 2006/024535; WO 2005/013976; EP 1632491; WO 2001/32646; WO 2007/054257; WO 2004/005278; WO2008/015137).

55 Por tanto, sería sumamente deseable desarrollar nuevos compuestos que sean particularmente adecuados como principios activos en medicamentos, especialmente en medicamentos para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos o enfermedades relacionados con 5-HT₆.

Sumario de la invención

5 Los inventores han descubierto sorprendentemente que los compuestos de N-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida sustituidos de fórmula general I facilitada a continuación muestran una afinidad de buena a excelente por los receptores de 5-HT₆. Por tanto, estos compuestos son particularmente adecuados como agentes farmacéuticamente activos en un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos o enfermedades relacionados con los receptores de 5-HT₆.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de N-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida de fórmula (I):



10 (I)

en la que

15 R₁ a R₅ se seleccionan independientemente de hidrógeno; radical alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con al menos un halógeno; radical alqueno C₁₋₅ lineal o ramificado, halógeno, nitro, NR₈R₉, alquil C₁₋₅-N(R₈R₉) y OR₁₀, en los que R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de hidrógeno, radical alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocíclico, R₁₀ es un radical alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado, y

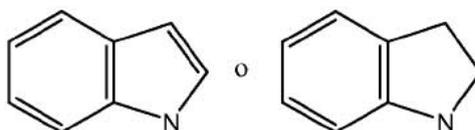
20 R₁ y R₂ o R₂ y R₃ o R₃ y R₄ o R₄ y R₅ forman, junto con el anillo de benceno al que están unidos, un sistema cíclico de 9 miembros sustituido o no sustituido que contiene opcionalmente 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, en los que el ciclo formado por R₁ y R₂ o por R₂ y R₃ o por R₃ y R₄ o por R₄ y R₅ unidos al anillo de benceno, está sustituido con al menos un sustituyente -C(O)R₁₀ en el que R₁₀ es un radical alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado,

R₆ es un halógeno o un radical alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con al menos un halógeno,

R₇ es hidrógeno, un radical alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado o un grupo cicloalquilo,

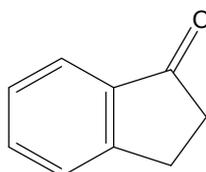
con la condición de que:

25 - cuando R₁ y R₂, o R₂ y R₃, o R₃ y R₄, o R₄ y R₅ forman, junto con el anillo de benceno al que están unidos, el sistema cíclico:



entonces el anillo de pirrol o anillo de dihidropirrol no está condensado con otro grupo heterociclilo; y

30 - R₁ y R₂, o R₂ y R₃, o R₃ y R₄, o R₄ y R₅ no forman, junto con el anillo de benceno al que están unidos, el sistema cíclico opcionalmente sustituido:



o una sal, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I) tal como se definió anteriormente o una sal, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) tal como se definió anteriormente o una sal, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como medicamento.

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) tal como se definió anteriormente o una sal, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como medicamento en la profilaxis, el tratamiento y/o la mejora de una enfermedad o estado mediados por 5-HT₆.

- 10 En una realización particular, la enfermedad o estado mediados por 5-HT₆ se selecciona de un trastorno o una enfermedad relacionados con la ingestión de alimentos; obesidad; bulimia; anorexia; caquexia; diabetes tipo II; síndrome de colon irritable; un trastorno del sistema nervioso central; ansiedad; ataques de pánico; depresión; trastornos bipolares; trastornos cognitivos; trastornos de la memoria; demencia senil; psicosis; trastornos neurodegenerativos; esquizofrenia; psicosis; y trastornos de hiperactividad.

- 15 En una realización preferida, el trastorno o enfermedad relacionados con la ingestión de alimentos es la regulación del apetito o el mantenimiento, aumento o reducción del peso corporal.

En otra realización preferida, el trastorno neurodegenerativo se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y esclerosis múltiple.

En otra realización preferida, el trastorno de hiperactividad es un déficit de atención.

- 20 Un aspecto más de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) tal como se definió anteriormente en la fabricación de un medicamento.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) tal como se definió anteriormente para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad o estado mediados por 5-HT₆.

25 Descripción detallada de la invención

En la definición de los compuestos de fórmula (I), los siguientes términos tienen los significados indicados:

- 30 “Alquilo C₁₋₅” se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificado que consiste en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a cinco átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, etc.

“Alquenilo C₁₋₅” se refiere a un radical hidrocarbonado lineal o ramificado que consiste en átomos de carbono e hidrógeno, que tiene de dos a cinco átomos de carbono y que tiene uno o más enlaces insaturados, por ejemplo, etenilo, propenilo, etc.

- 35 “Sistema cíclico condensado de 9 a 12 miembros” se refiere a un radical de anillo de 9 a 12 miembros estable que consiste en un anillo de benceno condensado con un anillo de 5 a 8 miembros, siendo dicho anillo de 5 a 8 miembros un radical cicloalquilo, un arilo o heterociclilo.

“Cicloalquilo” se refiere a un radical de anillo de 3 a 8 miembros estable que está saturado o parcialmente saturado, y que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, tales como ciclohexilo o ciclohexenilo.

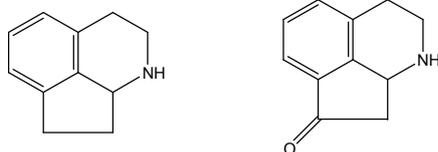
- 40 “Arilo” se refiere a un radical de anillo aromático de 5 a 8 miembros estable y que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, tales como fenilo o ciclooctatetraeno.

- 45 “Heterociclilo” se refiere a un radical de anillo de 5 a 8 miembros estable que consiste en átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Para los fines de esta invención, el heterociclo puede estar parcial o totalmente saturado o ser aromático. Puede estar opcionalmente condensado con un grupo cicloalquilo, arilo o heterociclilo tal como se definió anteriormente. Ejemplos de tales heterociclos incluyen, pero no se limitan a pirrolidina, piridina, tiofeno, furano, etc.

- 50 “Sistema policíclico condensado de 11 a 13 miembros” se refiere a un radical de anillo de 11 a 13 miembros estable que consiste en un anillo de benceno condensado con un radical bicíclico que está saturado, parcialmente saturado o es aromático, que contiene opcionalmente 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, el radical bicíclico está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; radical alquilo C₁₋₅ o radical alquenilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con al menos un halógeno, -OH, oxo,

-N(R₁₁)(R₁₂), -O-alquilo C₁₋₅ o -S-alquilo C₁₋₅; =O; OH; -C(O)R₁₀; -C(O)OR₁₀ y -N(R₁₁)(R₁₂), en los que R₁₀ es un radical alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado, R₁₁ y R₁₂ se seleccionan independientemente de hidrógeno y radical alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado.

Ejemplos de este sistema policíclico condensado son:



5

“Halógeno” se refiere a bromo, cloro, yodo o fluro.

10 En una realización particular de la invención, los sustituyentes R₂ y R₃ del compuesto de fórmula (I) forman, junto con el anillo de benceno al que están unidos, un sistema cíclico de 9 miembros que contiene opcionalmente 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, en los que el ciclo formado por R₂ y R₃ unidos al anillo de benceno, está sustituido con al menos un sustituyente -C(O)R₁₀ en el que R₁₀ es un radical alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado. En una realización preferida, el sistema cíclico de 9 miembros contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno.

En una realización particular, R₆ es un halógeno, preferiblemente cloro o bromo.

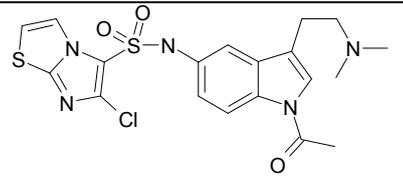
En otra realización particular, R₇ es hidrógeno.

15 En otra realización particular, R₄ es hidrógeno.

Incluso en otra realización particular, R₁ y R₅ son hidrógeno.

Los compuestos individuales particulares de la invención incluyen los compuestos 1-60 en los ejemplos, o bien como sales o bien como bases libres.

Nº	ESTRUCTURA	Autonom	EM (APCI (M+H) ⁺)
19		(1-Acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico	397
20		(1-Acetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico	397
37		(1-Acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-amida del ácido 6-bromo-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico	442
38		(1-Acetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-amida del ácido 6-bromo-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico	442

47		[1-Acetil-3-(2-dimetilamino-etil)-1H-indol-5-il]-amida del ácido 6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico	466
----	---	--	-----

A menos que se indique lo contrario, los compuestos de la invención también pretenden incluir compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por la sustitución de un hidrógeno por un deuterio o un tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C o nitrógeno enriquecido en ^{15}N están dentro del alcance de esta invención.

El término "sales y solvatos farmacéuticamente aceptables" se refiere a cualquier sal, éster, solvato farmacéuticamente aceptable, o cualquier otro compuesto que, con la administración al receptor puede proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto tal como se describe en el presente documento. Sin embargo, se apreciará que las sales farmacéuticamente no aceptables también caen dentro del alcance de la invención, ya que éstas pueden ser útiles en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables. La preparación de sales y solvatos puede llevarse a cabo mediante métodos conocidos en la técnica.

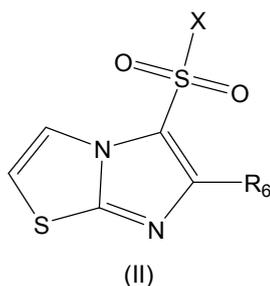
Por ejemplo, se sintetizan sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos proporcionados en el presente documento a partir del compuesto original que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, se preparan tales sales, por ejemplo, haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiados en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos. Generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Ejemplos de sales de adición de ácido incluyen sales de adición de ácido mineral tales como, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, y sales de adición de ácido orgánico tales como, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato y p-toluensulfonato. Ejemplos de sales de adición de álcali incluyen sales inorgánicas tales como, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, amonio, magnesio, aluminio y litio, y sales de álcali orgánico tales como, por ejemplo, sales de etilendiamina, etanolamina, N,N-dialquilenetanolamina, trietanolamina, glucamina y aminoácidos básicos.

Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina o bien como compuestos libres o bien como solvatos y se pretende que ambas formas estén dentro del alcance de la presente invención. Los métodos de solvatación se conocen generalmente en la técnica. Solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables. En una realización particular, el solvato es un hidrato.

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales o solvatos están preferiblemente en forma farmacéuticamente aceptable o substancialmente pura. Por forma farmacéuticamente aceptable se entiende, entre otros, que tiene un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y portadores, y no incluyendo ningún material considerado tóxico a los niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para el principio activo son preferiblemente superiores al 50%, más preferiblemente superiores al 70%, lo más preferiblemente superiores al 90%. En una realización preferida, es superior al 95% del compuesto de fórmula (I), o de sus sales, solvatos o profármacos.

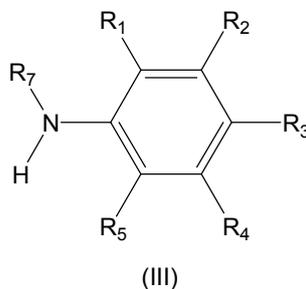
Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) descrita anteriormente pueden incluir estereoisómeros dependiendo de la presencia de centros quirales o isómeros dependiendo de la presencia de enlaces múltiples (por ejemplo, Z, E). Los isómeros, enantiómeros o diastereoisómeros individuales y mezclas de los mismos en cualquier proporción caen dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de fórmula (I) definidos anteriormente pueden obtenerse mediante procedimientos sintéticos disponibles. Por ejemplo, pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula general (II):



en la que:

X representa un grupo saliente, preferiblemente un átomo de halógeno, más preferiblemente un átomo de cloro, y R₆ es un halógeno o un radical alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con al menos un halógeno, con un compuesto de fórmula general (III),



5

en la que:

R₁ a R₅ son tal como se definieron anteriormente, y R₇ es hidrógeno, un radical alquilo C₁₋₅ o un grupo cicloalquilo.

10

En una realización particular, se lleva a cabo la reacción en presencia de un disolvente seleccionado del grupo que consiste en acetonitrilo, acetato de etilo, dietil éter, N,N-dimetilformamida, piridina, cloroformo, diclorometano, tetrahidrofurano, tolueno y mezclas de los mismos.

Preferiblemente, se lleva a cabo la reacción en presencia de al menos una base, más preferiblemente en presencia de al menos una base seleccionada del grupo que consiste en hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, trietilamina, diisopropilamina y dietilisopropilamina.

La temperatura de la reacción está preferiblemente entre 0°C y 30°C.

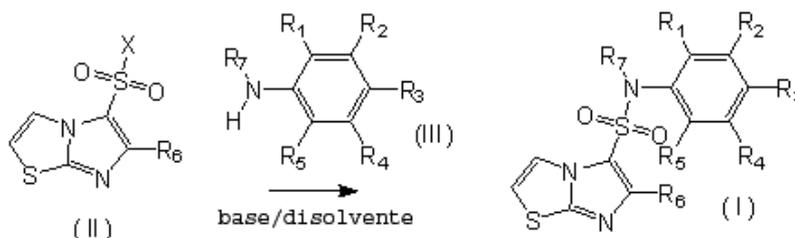
15

Los compuestos de fórmula general (III) son aminas primarias o secundarias en la mayoría de los casos disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos para los expertos en la técnica.

Cuando el compuesto de fórmula general (III) es una amina primaria (R₇ es hidrógeno), el compuesto de fórmula general (I) obtenido en la reacción es una sulfonamida secundaria (esquema 1).

20

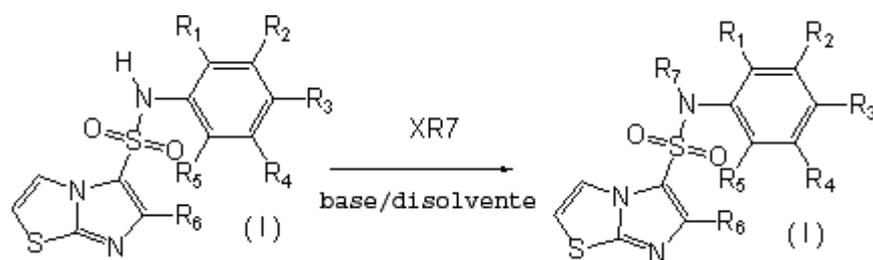
Cuando el compuesto de fórmula general (III) es una amina secundaria (R₇ no es hidrógeno), el compuesto de fórmula general (I) obtenido en la reacción es una sulfonamida terciaria (esquema 1).



ESQUEMA 1

25

La sulfonamida terciaria también puede prepararse mediante la reacción de una sulfonamida secundaria de fórmula general (I) en la que R₇ es hidrógeno, con un haluro de alquilo o cicloalquilo, preferiblemente un yoduro de alquilo o cicloalquilo (esquema 2). Particularmente, dicha reacción se realiza en un medio seleccionado del grupo que consiste en acetonitrilo, acetato de etilo, dietil éter, N,N-dimetilformamida, piridina, cloroformo, diclorometano, tetrahidrofurano, tolueno y mezclas de los mismos. Dicha reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de al menos una base, más preferiblemente en presencia de al menos una base seleccionada del grupo que consiste en hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio.



ESQUEMA 2

- En los compuestos de fórmula general (III), pueden usarse los grupos protectores para el heteroátomo. Algunos ejemplos incluyen derivados de imidas cíclicas, tales como maleimidias o succinimidias, una variedad de carbamatos, tales como terc-butoxi-carbonilo (BOC) y fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc), una variedad de amidias, tales como acetamidias, y derivados de alquil y arilaminas, tales como N-bencil o N-alilaminas. Pueden encontrarse ejemplos adicionales de grupos protectores de nitrógeno y oxígeno en libros de referencia tales como Protective groups in Organic Chemistry, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & sons, 1999.
- 5 Cuando es necesario el proceso de desprotección, los expertos en la técnica conocen la metodología.
- Si los compuestos de fórmula general (I) se obtienen en forma de una mezcla de estereoisómeros, particularmente enantiómeros o diastereómeros, pueden separarse dichas mezclas mediante procedimientos habituales conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo métodos cromatográficos o cristalización con reactivos quirales.
- 10 Los productos de reacción obtenidos pueden purificarse, si se desea, mediante métodos convencionales, tales como cristalización, cromatografía y trituración. Cuando los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de compuestos de la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, pueden separarse estos isómeros mediante técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Si existen centros quirales, pueden prepararse los compuestos en forma racémica, o pueden prepararse los enantiómeros individuales o bien mediante síntesis enantioespecífica o bien mediante resolución.
- 15 Una forma farmacéuticamente aceptable preferida es la forma cristalina, incluyendo tal forma en una composición farmacéutica. En el caso de sales y solvatos, los restos iónicos y de disolvente adicionales también deben ser no tóxicos. Los compuestos de la invención pueden presentar distintas formas polimórficas, se pretende que la invención abarque todas las formas de este tipo.
- 20 La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula general (I) tal como se definió anteriormente, o una sal, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo junto con uno o más portadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables.
- 25 El término "portador, adyuvante o vehículo" se refiere a entidades moleculares o sustancias con las que se administra el principio activo. Tales portadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como aguas y aceites, incluyendo aquéllos del petróleo o de origen animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares, excipientes, disgregantes, agentes humectantes o diluyentes. Se describen portadores farmacéuticos adecuados en "Remington's Pharmaceutical Sciences" por E.W. Martin.
- 30 Los ejemplos de composiciones farmacéuticas incluyen cualquier composición sólida (comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, etc.) o líquida (disoluciones, suspensiones o emulsiones) para la administración oral, tópica o parenteral.
- 35 En una realización preferida, las composiciones farmacéuticas están en forma oral, o bien sólida o bien líquida. Las formas de dosificación adecuadas para la administración oral pueden ser comprimidos, cápsulas, jarabes o disoluciones y pueden contener excipientes convencionales conocidos en la técnica tales como agentes aglutinantes, por ejemplo jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, goma tragacanto o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes para la preparación de comprimidos, por ejemplo estearato de magnesio; disgregantes, por ejemplo almidón, polivinilpirrolidona, glicolato sódico de almidón o celulosa microcristalina; o agentes humectantes farmacéuticamente aceptables tales como laurilsulfato de sodio.
- 40 Las composiciones orales sólidas pueden prepararse mediante métodos convencionales de mezclado, llenado o preparación de comprimidos. Pueden usarse operaciones de mezclado repetidas para distribuir el agente activo en la totalidad de estas composiciones empleando grandes cantidades de cargas. Tales operaciones son convencionales en la técnica. Pueden prepararse los comprimidos, por ejemplo, mediante granulación en húmedo o en seco y pueden recubrirse opcionalmente según métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal, en particular con un recubrimiento entérico.
- 45

También pueden adaptarse las composiciones farmacéuticas para la administración parenteral, tales como disoluciones, suspensiones o productos liofilizados estériles en la forma farmacéutica unitaria apropiada. Pueden usarse excipientes adecuados tales como agentes de carga, agentes tamponantes o tensioactivos.

5 Se prepararán las formulaciones mencionadas usando métodos habituales tales como aquéllos descritos o a los que se hace referencia en las Farmacopeas española y de los EE.UU. y textos de referencia similares.

La administración de los compuestos o composiciones de la presente invención puede ser mediante cualquier método adecuado, tal como infusión intravenosa, preparaciones orales y administración intraperitoneal e intravenosa. Se prefiere la administración oral debido a la conveniencia para el paciente y la naturaleza crónica de las enfermedades que van a tratarse.

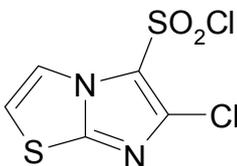
10 Generalmente, una cantidad administrada eficaz de un compuesto de la invención dependerá de la eficacia relativa del compuesto elegido, la gravedad del trastorno tratado y el peso del enfermo. Sin embargo, se administrarán los compuestos activos normalmente una o más veces al día, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4 veces al día, con una dosis diaria total típica en el intervalo de desde 0,1 hasta 1000 mg/kg/día.

15 Los compuestos y composiciones de esta invención pueden usarse con otros fármacos para proporcionar una terapia de combinación. Los otros fármacos pueden formar parte de la misma composición o pueden proporcionarse como una composición separada para su administración al mismo tiempo o en un momento diferente.

Otro aspecto de esta invención se refiere a un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o estado mediados por 5-HT₆, método que comprende administrar a un paciente que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una composición farmacéutica del mismo. Entre las enfermedades mediadas por 5-HT₆ que pueden tratarse se encuentran: trastornos o enfermedades relacionados con la ingestión de alimentos, preferiblemente la regulación del apetito, el mantenimiento, aumento o reducción del peso corporal; obesidad; bulimia; anorexia; caquexia; diabetes tipo II; síndrome de colon irritable; un trastorno del sistema nervioso central; ansiedad; ataques de pánico; depresión; trastornos bipolares; trastornos cognitivos; trastornos de la memoria; demencia senil; psicosis; trastornos neurodegenerativos preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y esclerosis múltiple; esquizofrenia; psicosis; y trastornos de hiperactividad, preferiblemente trastorno de déficit de atención / hiperactividad.

Ejemplos

Ejemplo 1. Síntesis de cloruro de 6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonilo (compuesto de fórmula I).



30 En un matraz de reacción de 1000 ml, dotado con un agitador mecánico, se colocó ácido clorosulfónico puro (3,60 mol, 240 ml) y se calentó a 120°C. Se añadió gradualmente (0,315 mol, 50 g) 6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol al ácido clorosulfónico. Se agitó la mezcla de reacción a 120°C durante 2 h. Se atrapó el cloruro de hidrógeno generado durante la sulfonación usando una disolución diluida de hidróxido de sodio.

35 Se extinguió lentamente el líquido siruposo, con agitación mecánica en hielo (3,50 kg). La descomposición del ácido clorosulfónico en exceso debe llevarse a cabo en una campana extractora y se usó la trampa de absorción de gas eficaz. Se recogió por filtración el cloruro de 6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonilo sólido separado, se lavó con agua y se secó a vacío. Se obtuvieron 49,82 g (rendimiento del 62%) de un sólido blanco. Puede usarse este material bruto directamente.

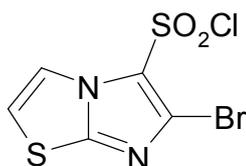
40 IR (KBr) 3159, 3141, 1426, 1380, 1271, 1188, 1144, 1092, 732, 622, 562 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,83 (d, J=4,5 Hz, 1 H), 7,34 (d, J=4,5 Hz, 1 H).

P.F.: 140-142°C

[MH]⁺ = 257.

Ejemplo 2. Síntesis de cloruro de 6-bromoimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonilo (compuesto de fórmula II).



5 En un matraz de 25 ml se colocó ácido clorosulfónico (30 mmol, 2,10 ml) y se calentó a 120°C. Se añadió gradualmente (2,5 mol, 0,51 g) 6-bromoimidazo[2,1-b]tiazol al ácido clorosulfónico. Se agitó la mezcla de reacción a 120°C durante 2 h. Se atrapó el cloruro de hidrógeno generado durante la sulfonación usando una disolución diluida de hidróxido de sodio.

10 Se extinguió lentamente el líquido siruposo, con agitación mecánica en hielo (30 g). La descomposición del ácido clorosulfónico en exceso debe llevarse a cabo en una campana extractora y se usó la trampa de absorción de gas eficaz. Se recogió por filtración el cloruro de 6-bromoimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonilo sólido separado, se lavó con agua y se secó a vacío. Se obtuvieron 0,47 g (rendimiento del 61%) de un sólido blanco. Puede usarse este material bruto directamente.

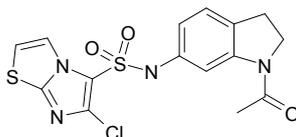
IR (KBr) 3153, 3135, 1415, 1380, 1342, 1255, 1193, 1144, 1089, 727, 575 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,85 (d, J=4,5 Hz, 1 H), 7,34 (d, J=4,5 Hz, 1 H)

[MH]⁺ = 302

P.F: 115-117°C.

15 Ejemplo 3: Síntesis de 1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-amida del ácido 6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico (compuesto 20)



20 Se disolvieron 1-acetil-6-amino-2,3-dihidro-(1H)-indol (176 mg, 1 mmol), hidrogenocarbonato de sodio (235 mg, 2,8 mmol) en 5 ml de acetonitrilo. Se agitó la mezcla durante 15 minutos, seguido por la adición de cloruro de 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonilo (270 mg, 1,05 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente (18-22°C) durante 16 h., hasta conversión completa (CCF) CHCl₃/MeOH 95:5. Se separó por filtración la mezcla de reacción insoluble resultante y se lavó el sólido con acetonitrilo (3 ml) y (3 x 5 ml) agua. El producto siguió siendo insoluble y se lavó con diclorometano y se secó a vacío a 50°C, produciendo 296 mg (76%) de una crema sólida.

HPLC/EM 99,37%

25 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,07 (s, 3 H) 2,98 (t, 2 H) 4,00 (t, 2 H) 6,74 (d, 1 H) 7,04 (d, 1 H), 7,60 (d, 1 H), 7,81 (s, 1 H) 7,94 (d, 1 H) 10,70 (s, 1 H)

IR (KBr) 3128, 2883, 1625, 1589, 1488, 1493, 1345, 1319, 1257, 1140, 971, 670, 621 cm⁻¹.

Métodos farmacológicos:

Unión al receptor de serotonina 5-HT₆

30 Receptor Biology suministró membranas celulares de células HEK-293 que expresan el receptor recombinante humano de 5-HT₆. En dichas membranas, la concentración de receptor es de 2,18 pmol/mg de proteína y la concentración de proteína es de 9,17 mg/ml. El protocolo experimental sigue el método de B. L. Roth *et al.* [B. L. Roth *et al.*, The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1994, 268, 1403] con los ligeros cambios siguientes. La parte respectiva de la descripción de la bibliografía se incorpora al presente documento como referencia y forma parte de la descripción.

40 Se diluye la membrana comercial (dilución 1:40) con el tampón de unión: Tris-HCl 50 mM, MgCl₂ 10 mM, EDTA 0,5 mM (pH 7,4). El radioligando usado es [³H]-LSD con una concentración de 2,7 nM con un volumen final de 200 μl. Se inicia la incubación añadiendo 100 μl de la suspensión de membranas, (≈22,9 μg de proteína de membrana), y se prolonga durante 60 minutos a una temperatura de 37°C. Se finaliza la incubación mediante una filtración rápida en un colector de células Brandel a través de filtros de fibra de vidrio fabricados por Schleicher & Schuell GF 3362 pretratados con una disolución de polietilenimina al 0,5%. Se lavan los filtros tres veces con tres mililitros de tampón tris-HCl 50 mM, pH 7,4. Se transfieren los filtros a matraces y se añaden 5 ml de cóctel de centelleo líquido Ecoscint H a cada matraz. Se deja a los matraces alcanzar el equilibrio durante varias horas antes

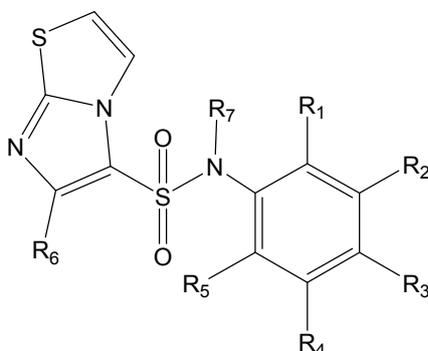
5 del recuento con un contador de centelleo Wallac Winspectral 1414. Se determina la unión no específica en presencia de 100 μM de serotonina. Se realizaron las pruebas por triplicado. Se calcularon las constantes de inhibición (K_i , nM) mediante un análisis de regresión no lineal usando el programa EBDA/LIGAND descrito en Munson y Rodbard, Analytical Biochemistry, 1980, 107, 220, el cual se incorpora al presente documento como referencia y forma parte de la descripción.

En la siguiente tabla, se facilitan los resultados de unión para algunos de los compuestos de la invención:

Compuesto	K_i de 5-HT₆ (nM)
19	1,6
20	12,8
37	1,3
38	37,2

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



(I)

5 en la que:

10 R_1 a R_5 se seleccionan independientemente de hidrógeno; radical alquilo C_{1-5} lineal o ramificado opcionalmente sustituido con al menos un halógeno; radical alqueno C_{1-5} lineal o ramificado, halógeno, nitro, NR_8R_9 , alquil $C_{1-5}-N(R_8R_9)$ y OR_{10} , en los que R_8 y R_9 se seleccionan independientemente de hidrógeno, radical alquilo C_{1-5} lineal o ramificado o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocíclico, R_{10} es un radical alquilo C_{1-5} lineal o ramificado,

y

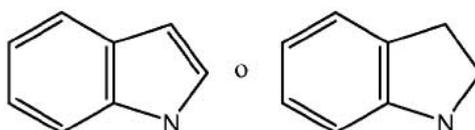
15 R_1 y R_2 o R_2 y R_3 o R_3 y R_4 o R_4 y R_5 forman, junto con el anillo de benceno al que están unidos, un sistema cíclico condensado de 9 miembros sustituido o no sustituido que contiene opcionalmente 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, en los que el ciclo formado por R_1 y R_2 o por R_2 y R_3 o por R_3 y R_4 o por R_4 y R_5 unidos al anillo de benceno, está sustituido con al menos un sustituyente $-C(O)R_{10}$ en el que R_{10} es un radical alquilo C_{1-5} lineal o ramificado,

R_6 se selecciona de un halógeno y un radical alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido con al menos un halógeno,

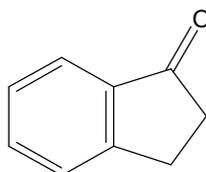
R_7 se selecciona de hidrógeno, un radical alquilo C_{1-5} lineal o ramificado y un grupo cicloalquilo,

20 con la condición de que:

- cuando R_1 y R_2 , o R_2 y R_3 , o R_3 y R_4 , o R_4 y R_5 forman, junto con el anillo de benceno al que están unidos, el sistema cíclico:



- entonces el anillo de pirrol o anillo de dihidropirrol no está condensado con otro grupo heterocíclico; y R_1 y R_2 , o R_2 y R_3 , o R_3 y R_4 , o R_4 y R_5 no forman, junto con el anillo de benceno al que están unidos, el sistema cíclico opcionalmente sustituido:



o una sal, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que los sustituyentes R_2 y R_3 del compuesto de fórmula (I) forman, junto con el anillo de benceno al que están unidos, un sistema cíclico condensado de 9 miembros

que contiene opcionalmente 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, en los que el ciclo formado por R₂ y R₃ unidos al anillo de benceno está sustituido con al menos un sustituyente -C(O)R₁₀ en el que R₁₀ es un radical alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado.

- 5 3. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que R₆ es un halógeno, preferiblemente cloro o bromo.
4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R₇ es hidrógeno.
5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R₄ es hidrógeno.
6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R₁ y R₅ son hidrógeno.
7. Compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de:
- 10 19) (1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico;
- 20) (1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico;
- 37) (1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-amida del ácido 6-bromo-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico;
- 38) (1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-amida del ácido 6-bromo-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico;
- 47) [1-acetil-3-(2-dimetilamino-etil)-1H-indol-5-il]-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico.
- 15 8. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I) según se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.
9. Compuesto de fórmula general (I) según se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como medicamento.
- 20 10. Compuesto de fórmula general (I) según se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una a sal, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como medicamento en la profilaxis, el tratamiento y/o la mejora de una enfermedad o estado mediados por 5-HT₆ seleccionados de un trastorno o una enfermedad relacionados con la ingestión de alimentos; obesidad; bulimia; anorexia; caquexia; diabetes tipo II; síndrome de colon irritable; un trastorno del sistema nervioso central; ansiedad; ataques de pánico; depresión; trastornos bipolares; trastornos cognitivos; trastornos de la memoria; demencia senil; psicosis; trastornos neurodegenerativos; esquizofrenia; psicosis; y trastornos de hiperactividad.
- 25 11. Compuesto para su uso según la reivindicación 10, en el que el trastorno o la enfermedad relacionados con la ingestión de alimentos es la regulación del apetito o el mantenimiento, aumento o reducción del peso corporal.
- 30 12. Compuesto para su uso según la reivindicación 10, en el que el trastorno neurodegenerativo se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y esclerosis múltiple.
13. Compuesto según la reivindicación 10, en el que el trastorno de hiperactividad es un déficit de atención.

35