

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 183**

51 Int. Cl.:

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/429 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.07.2013 PCT/EP2013/064113**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.01.2014 WO14006130**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.07.2013 E 13732996 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.09.2016 EP 2870164**

54 Título: **Derivados de imidazo[2,1-b]tiazol, su preparación y su uso como medicamentos**

30 Prioridad:

04.07.2012 EP 12382269

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

29.03.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ALCALDE-PAIS, MARÍA DE LAS ERMITAS;
DÍAZ-FERNÁNDEZ, JOSÉ-LUÍS;
MESQUIDA-ESTEVEZ, MARÍA, DE LES NEUS y
PALOMA-ROMEU, LAURA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 607 183 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 imidazo[2,1-b]tiazol, su preparación y su uso como medicamentos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a derivados de imidazo[2,1-b]tiazol nuevos que tienen una gran afinidad por receptores sigma, especialmente receptores sigma-1, así como al procedimiento para la preparación de los mismos, a composiciones que los comprenden y a su uso como medicamentos.

Antecedentes de la invención

10 La búsqueda de nuevos agentes terapéuticos se ha visto ayudada enormemente en los últimos años por una mejor comprensión de la estructura de las proteínas y otras biomoléculas asociadas con enfermedades diana. Una clase importante de estas proteínas son los receptores sigma (σ), receptores de la superficie celular del sistema nervioso central (SNC) que pueden estar relacionados con los efectos disfóricos, alucinógenos y cardioestimulantes de los opioides. A partir de estudios de la biología y función de receptores sigma, se han presentado pruebas de que los ligandos de receptores sigma pueden ser útiles en el tratamiento de psicosis y trastornos del movimiento tales como distonía y discinesia tardía y alteraciones motoras asociadas con corea de Huntington o síndrome de Tourette y en enfermedad de Parkinson (Walker, J.M. *et al*, *Pharmacological Reviews*, 1990, 42, 355). Se ha notificado que el ligando de receptores sigma conocido rimcazol muestra clínicamente efectos en el tratamiento de psicosis (Snyder, S.H., Largent, B.L. J. *Neuropsychiatry* 1989, 1, 7). Los sitios de unión sigma tienen afinidad preferente por los isómeros dextrorrotatorios de ciertos benzomorfanos opiáceos, tales como (+)-SKF 10047, (+)-ciclazocina y (+)-pentazocina y también por algunos narcolépticos tales como haloperidol.

20 "El/los receptor(es) sigma" tal como se usa(n) en la presente solicitud se conoce(n) bien y se define(n) usando la siguiente cita: este sitio de unión representa una proteína típica diferente de receptores de opioides, NMDA, dopaminérgicos y otras familias de receptores de hormonas o neurotransmisores conocidos (G. Ronsisvalle *et al*. *Pure Appl. Chem.* 73, 1499-1509 (2001)).

25 El receptor sigma tiene al menos dos subtipos, que pueden diferenciarse por isómeros estereoselectivos de estos fármacos farmacológicamente activos. SKF 10047 tiene afinidad nanomolar por el sitio sigma 1 (σ -1) y tiene afinidad micromolar por el sitio sigma 2 (σ -2). El haloperidol tiene afinidades similares por ambos subtipos.

30 El receptor sigma-1 es un receptor de tipo no opiáceo expresado en numerosos tejidos mamíferos adultos (por ejemplo, sistema nervioso central, ovarios, testículos, placenta, glándula suprarrenal, bazo, hígado, riñón, tubo digestivo, etc.) así como en el desarrollo embrionario a partir de sus fases más tempranas y está implicado aparentemente en un gran número de funciones fisiológicas. Se ha descrito su alta afinidad por diversos compuestos farmacológicos, tal como por SKF-10047, (+)-pentazocina, haloperidol y rimcazol, entre otros, ligandos conocidos con actividad analgésica, ansiolítica, antidepresiva, antiamnésica, antipsicótica y neuroprotectora. El receptor sigma-1 es de gran interés en farmacología en vista de su posible papel fisiológico en procesos relacionados con analgesia, ansiedad, adicción, amnesia, depresión, esquizofrenia, estrés, neuroprotección y psicosis [Kaiser *et al* (1991) *Neurotransmissions* 7 (1): 1-5], [Walker, J.M. *et al*, *Pharmacological Reviews*, 1990, 42, 355] y [Bowen W.D. (2000) *Pharmaceutica Acta Helvetiae* 74: 211-218].

40 El receptor sigma-2 también se expresa en numerosos tejidos mamíferos adultos (por ejemplo sistema nervioso, sistema inmunitario, sistema endocrino, hígado, riñón, etc.). Los receptores sigma-2 pueden ser componentes de una nueva vía de apoptosis que puede desempeñar un papel importante en la regulación de la proliferación celular o en el desarrollo celular. Esta vía parece consistir en receptores sigma-2 unidos a membranas intracelulares, ubicadas en orgánulos que almacenan calcio, tales como el retículo endoplásmico y las mitocondrias, que también tienen la capacidad de liberar calcio a partir de estos orgánulos. Las señales de calcio pueden usarse en la vía de señalización para células normales y/o en la inducción de la apoptosis.

45 Los agonistas de receptores sigma-2 inducen cambios en la morfología celular, apoptosis en varios tipos de líneas celulares y regulan la expresión de ARNm de p-glucoproteína, de modo que pueden ser potencialmente útiles como agentes antineoplásicos para el tratamiento del cáncer. De hecho, se ha observado que agonistas de receptores sigma-2 inducen la apoptosis en líneas celulares de tumor mamario resistentes a agentes antineoplásicos comunes que dañan el ADN. Además, los agonistas de receptores sigma-2 potencian los efectos citotóxicos de estos agentes antineoplásicos a concentraciones en las que el agonista no es citotóxico.

50 Por tanto, pueden usarse agonistas de receptores sigma-2 como agentes antineoplásicos a dosis que inducen la apoptosis o a dosis subtóxicas en combinación con otros agentes antineoplásicos para revertir la resistencia al fármaco, permitiendo de ese modo usar dosis inferiores del agente antineoplásico y reducir considerablemente sus efectos adversos.

55 Los antagonistas de receptores sigma-2 pueden evitar los efectos secundarios motores irreversibles provocados por agentes neurolépticos típicos. De hecho, se ha encontrado que antagonistas de receptores sigma-2 pueden ser útiles como agentes para mejorar los efectos de debilitamiento de la discinesia retardada que aparecen en pacientes

debido a tratamiento crónico de psicosis con fármacos antipsicóticos típicos, tales como haloperidol. Los receptores sigma-2 también parecen desempeñar un papel en ciertos trastornos degenerativos en los que el bloqueo de estos receptores podría ser útil.

5 No se conocen ligandos sigma endógenos, aunque se ha sugerido que la progesterona es uno de ellos. Los posibles efectos farmacológicos mediados por sitios sigma incluyen modulación de la función del receptor de glutamato, respuesta a neurotransmisores, neuroprotección, comportamiento y cognición (Quirion, R. *et al.* Trends Pharmacol. Sci., 1992, 13:85-86). La mayoría de los estudios han dado a entender que los sitios de unión sigma (receptores) son elementos plasmalémicos de la cascada de transducción de señales. Se han evaluado como antipsicóticos fármacos que se ha notificado que son ligandos sigma selectivos (Hanner, M. *et al.* Proc. Natl. Acad. Sci., 1996, 93:8072-8077). La existencia de receptores sigma en el SNC, sistemas inmunitario y endocrino ha sugerido la probabilidad de que puedan servir como vínculo entre los tres sistemas.

En vista de las posibles aplicaciones terapéuticas de agonistas o antagonistas del receptor sigma, se ha dirigido un gran esfuerzo a encontrar ligandos selectivos. Se han notificado diferentes ligandos de receptores sigma.

15 Por ejemplo, la solicitud de patente internacional WO2007/098961 describe derivados de 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno que tienen actividad farmacológica hacia el receptor sigma.

También se dieron a conocer derivados de espiro[benzopirano] o espiro[benzofurano] en el documento EP1847542 así como derivados de pirazol (documento EP1634873) con actividad farmacológica sobre receptores sigma.

El documento WO2009071657 también notifica compuestos triazólicos tricíclicos que tienen buena actividad hacia los receptores sigma.

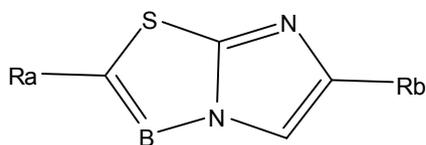
20 Se han dado a conocer hasta la fecha en la técnica anterior algunos derivados de imidazo[2,1-b]tiazol con actividad terapéutica. Por ejemplo, el documento WO 2009040552 da a conocer imidazotiadiazoles para tratar cáncer a través de la inhibición de proteínas cinasas. El documento CA 1053239 también da a conocer algunos derivados de imidazo[2,1-b]tiazol con actividad antihiperglicémica. Los documentos WO2005079735 y US 20060156484 enseñan entre otros compuestos derivados de imidazo[2,1-b]tiazol aunque como agentes colorantes para la queratina. El documento EP0141072 enseña imidazotiadiazoles como agentes diuréticos y uricosúricos antihipertensión. Además Scribner et al. [Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 18 (2008): 5263-5267] dan a conocer 5,6 diarilimidazo[2,1-b][1,3]tiazoles como agentes anticoccidiales. Sin embargo, ninguna de estas referencias da a conocer los derivados de imidazo[2,1-b]tiazol de la presente invención. Además ninguna de estas referencias sugiere que los derivados de imidazo[2,1-b]tiazol puedan ser activos hacia los receptores sigma.

30 No obstante, existe todavía una necesidad de encontrar compuestos que tengan actividad farmacológica hacia el receptor sigma, que sean tanto eficaces como selectivos y que tengan buenas propiedades de "conversión en fármaco", es decir, buenas propiedades farmacéuticas relacionadas con la administración, distribución, metabolismo y excreción.

Sumario de la invención

35 La presente invención da a conocer compuestos novedosos con gran afinidad por receptores sigma que podrían usarse para el tratamiento de enfermedades o trastornos relacionados con sigma.

Específicamente, un objeto de la presente invención son derivados de imidazo[2,1-b]tiazol novedosos de fórmula general (I):



40 Otro objeto de la invención son los diferentes procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula general (I).

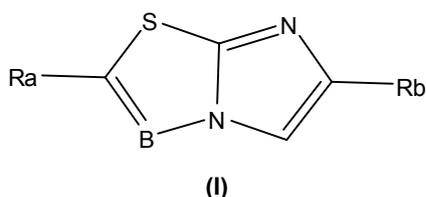
Otro objeto de la invención se refiere al uso de tales compuestos de fórmula general (I) para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades o afecciones mediadas por receptores sigma, especialmente enfermedades o afecciones mediadas por sigma-1. Dentro del grupo de enfermedades o afecciones mediadas por el receptor sigma para los que los compuestos de la invención son eficaces pueden citarse diarrea, trastornos lipoproteicos, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, migraña, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, glaucoma, déficits de aprendizaje, memoria y atención, trastornos de la cognición, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a fármacos y sustancias químicas incluyendo cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; discinesia tardía, apoplejía isquémica, epilepsia, apoplejía, estrés, cáncer, afecciones psicóticas, en particular

depresión, ansiedad o esquizofrenia; inflamación o enfermedades autoinmunitarias. Los compuestos de la invención son muy buenos y son especialmente eficaces para el tratamiento y la profilaxis del dolor, especialmente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otras afecciones de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia.

5 También son un objeto de la invención composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de fórmula general (I) con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden estar adaptadas con el fin de administrarse mediante cualquier vía de administración, ya sea por vía oral o por vía parenteral, tal como por vía pulmonar, por vía nasal, por vía rectal y/o por vía intravenosa. Por tanto, la formulación según la invención puede estar adaptada para la aplicación tópica o sistémica, particularmente para la aplicación dérmica, subcutánea, intramuscular, intraarticular, intraperitoneal, pulmonar, bucal, sublingual, nasal, percutánea, vaginal, oral o parenteral.

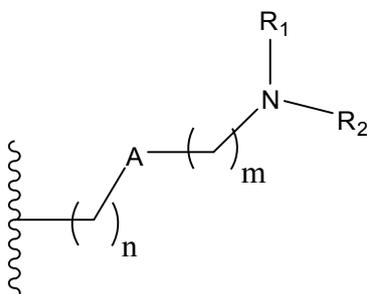
Descripción detallada de la invención

La invención se refiere en primer lugar a un compuesto de fórmula general (I):



15 en la que

R_a y **R_b** representan independientemente un radical arilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con un halógeno o un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, saturado; un radical heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S como miembro de anillo, opcionalmente sustituido con un halógeno o un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, saturado; o el siguiente resto:



20 con la condición de que uno de **R_a** y **R_b** representa este resto y el otro representa un radical arilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con un halógeno o un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, saturado; o un radical heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S como miembro de anillo, opcionalmente sustituido con un halógeno o un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, saturado

25 **A** es un C u O;

B es un C o N;

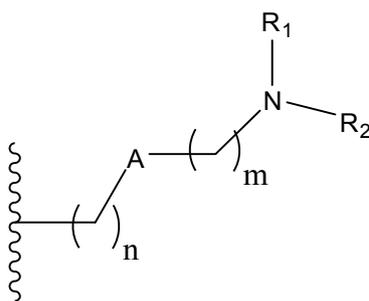
30 **R₁** y **R₂** representan independientemente un H, o **R₁** y **R₂** junto con el N formador de puentes forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que puede tener al menos un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S y que puede estar opcionalmente sustituido con un radical C₁₋₁₀ alifático ramificado o no ramificado, saturado o insaturado o con un radical arilo opcionalmente sustituido con un alquilo C₁₋₆, un halógeno o un grupo OH;

n es 0, 1 o 2;

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

con la condición de que cuando A es O, m es diferente de 0; y

35 con la condición de que cuando B representa un C y **R_b** representa un fenilo sustituido con un halógeno, **R_a** no puede representar el resto:



con R_1 y R_2 junto con el N formador de puentes formando una piperazina,

o una sal, enantiómero o isómero geométrico/diastereomérico o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

“Halógeno” o “halo” tal como se refieren en la presente invención representa flúor, cloro, bromo o yodo.

- 5 “Radicales alquilo”, tal como se refieren en la presente invención, son radicales alifáticos saturados. Pueden ser lineales o ramificados. Alquilo C_{1-6} tal como se expresa en la presente invención significa un radical alquilo de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.

10 Un “radical arilo”, tal como se hace referencia en la presente invención, se entiende que significa sistemas de anillos con al menos un anillo aromático pero sin heteroátomos incluso en uno solo de los anillos. Estos radicales alquilo pueden estar opcionalmente mono o polisustituídos con sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo alquilo C_{1-6} , -F, -Cl, -I, -Br, -OH. Los ejemplos preferidos de radicales arilo incluyen pero no se restringen a radicales fenilo, naftilo, fluorantenilo, fluorenilo, tetralinilo o indanilo o antraceniilo, que pueden estar opcionalmente mono o polisustituídos, si no se define lo contrario.

15 Un “radical heteroarilo” se entiende que significa sistemas de anillos heterocíclicos que tienen al menos un anillo aromático y pueden contener opcionalmente uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre y pueden estar opcionalmente mono o polisustituídos con sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo alquilo C_{1-6} , F, Cl, I, Br, OH. Los ejemplos preferidos de heteroarilos incluyen pero no se restringen a furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, benzotiazol, triazol, pirazol, isoxazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, bencimidazol, carbazol y quinazolina.

20 El término “condensado” según la presente invención significa que un anillo o sistema de anillos está unido a otro anillo o sistema de anillos, por lo que los términos “anular” o “anillado” se usan también por los expertos en la técnica para designar esta clase de unión.

25 El término “sistema de anillos” según la presente invención se refiere a sistemas de anillos que comprenden sistemas de anillos carbocíclicos saturados, insaturados o aromáticos que contienen opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo y que están opcionalmente al menos monosustituídos. Dichos sistemas de anillos pueden estar condensados con otros sistemas de anillos carbocíclicos tales como grupos arilo, grupos naftilo, grupos heteroarilo, grupos cicloalquilo, etc.

30 “Radicales/grupos ciclilo” o “sistemas cíclicos”, según se definen en la presente invención comprenden cualesquiera sistemas de anillos carbocíclicos saturados, insaturados o aromáticos que contengan opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo y que estén opcionalmente al menos monosustituídos. Los grupos ciclilo o sistemas cíclicos comprenden preferiblemente sistemas de anillos de arilo, heteroarilo, ciclilo, heterociclilo y/o espirilo.

35 “Radicales/grupos heterociclilo” o “anillo o sistemas heterocíclicos”, según se definen en la presente invención, comprenden cualesquiera sistemas de anillos carbocíclicos saturados que estén opcionalmente al menos monosustituídos y que contengan al menos un heteroátomo como miembro de anillo. Heteroátomos preferidos para estos grupos heterociclilo son N, S u O. Sustituyentes preferidos para radicales heterociclilo, según la presente invención, son F, Cl, Br, I, fenilo y/o alquilo C_{1-6} .

40 El término “sal” debe entenderse que significa cualquier forma del compuesto activo según la invención en la que este asume una forma iónica o está cargado y acoplado con un contraión (un catión o anión) o está en solución. Por esto también deben entenderse complejos del compuesto activo con otras moléculas e iones, en particular complejos que están formando complejos por medio de interacciones iónicas.

45 El término “sal fisiológicamente aceptable” o “sal farmacéuticamente aceptable” debe entenderse en particular, en el contexto de esta invención, como sal (según se definió anteriormente) formada bien con un ácido fisiológicamente tolerado, es decir sales del compuesto activo particular con ácidos inorgánicos u orgánicos que se toleran fisiológicamente -especialmente si se usan en seres humanos y/o mamíferos- o bien con al menos un catión, preferiblemente inorgánico, que se tolera fisiológicamente -especialmente si se usa en seres humanos y/o

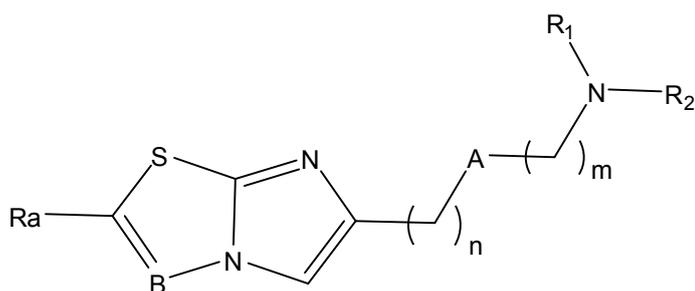
5 mamíferos. Ejemplos de sales fisiológicamente toleradas de ácidos particulares son sales de: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, bromhidrato, monobromhidrato, monoclorhidrato o clorhidrato, metyoduro, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico, ácido hipúrico, ácido pícrico y/o ácido aspártico. Ejemplos de sales fisiológicamente toleradas de bases particulares son sales de metales alcalinos y metales alcalinotérreos y con NH_4 .

El término "solvato" debe entenderse que significa cualquier forma del compuesto activo según la invención en la que este compuesto tiene unido a él mediante un enlace no covalente otra molécula (lo más probablemente un disolvente polar), incluyendo especialmente hidratos y alcoholatos, por ejemplo metanolato.

10 El término "profármaco" se usa en su sentido más amplio y abarca los derivados que se convierten *in vivo* en los compuestos de la invención. Tales derivados los producirían fácilmente los expertos en la técnica e incluyen, dependiendo de los grupos funcionales presentes en la molécula y sin limitación, los siguientes derivados de los compuestos de la invención: ésteres, ésteres de aminoácidos, ésteres de fosfatos, ésteres de sulfonato de sales metálicas, carbamatos y amidas. Ejemplos de procedimientos bien conocidos de producción de un profármaco de un
15 compuesto que actúa dado se conocen por los expertos en la técnica y pueden encontrarse por ejemplo en Krogsgaard-Larsen *et al.* "Textbook of Drug design and Discovery" Taylor & Francis (abril de 2002).

Profármacos particularmente favorecidos son los que aumentan la biodisponibilidad de los compuestos cuando tales compuestos se administran a un paciente (por ejemplo, permitiendo que un compuesto administrado por vía oral se absorba más fácilmente en la sangre) o que potencian la administración del compuesto original a un compartimento
20 biológico (por ejemplo, el cerebro o sistema linfático) con respecto a la especie original. Los profármacos no son parte de la invención.

En una realización particular y preferida de la invención los compuestos de la invención tienen una fórmula general (Ia):

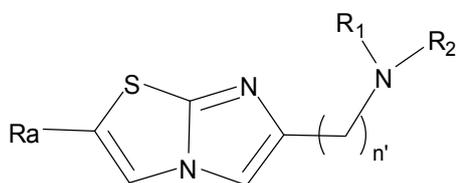


(Ia)

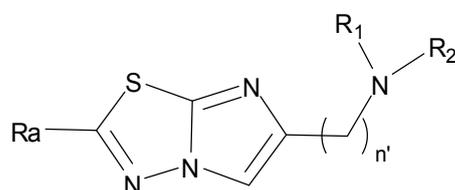
25

en la que R_a , R_1 , R_2 , A , B , n y m tienen el mismo significado que para la fórmula general (I).

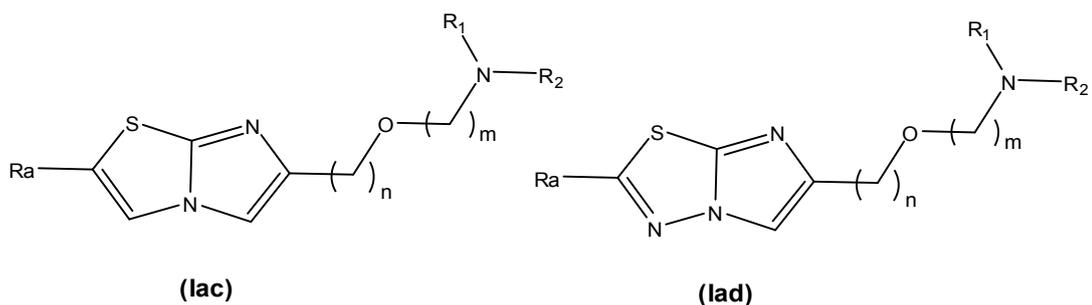
En una realización aún más particular, los compuestos de la invención tienen una fórmula general I seleccionada de (Iaa), (Iab), (Iac) o (Iad):



(Iaa)

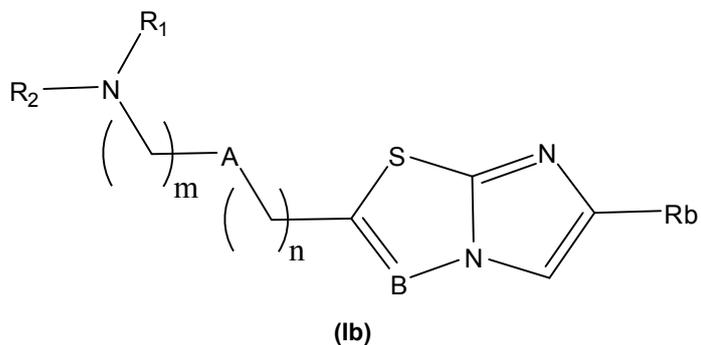


(Iab)



en las que R_a , R_1 , R_2 , n y m tienen el mismo significado que para la fórmula general (I) y n' son 1 o 2.

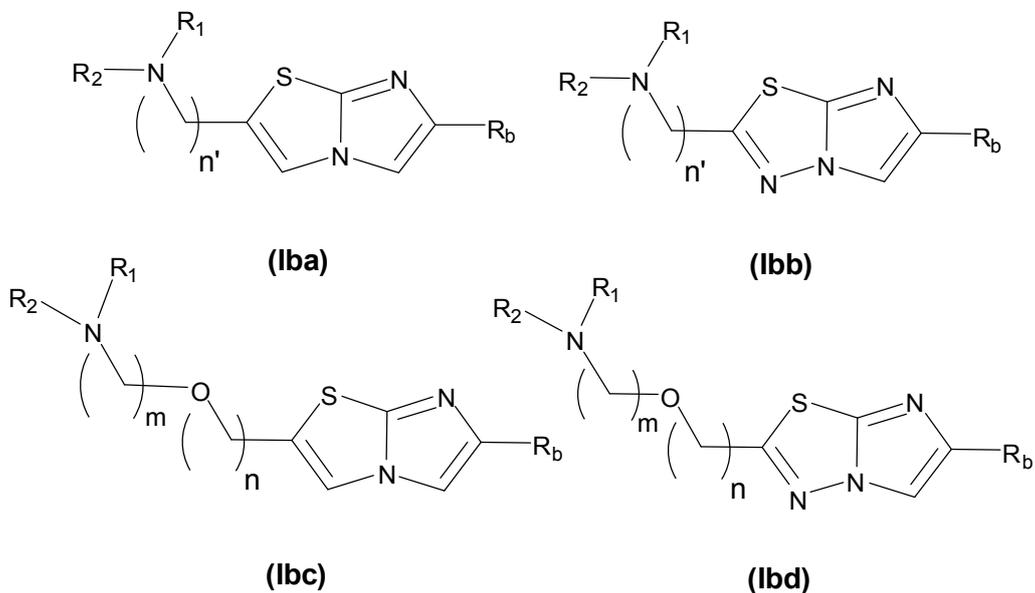
En otra realización preferida y particular de la invención los compuestos pueden tener una fórmula general (Ib):



5

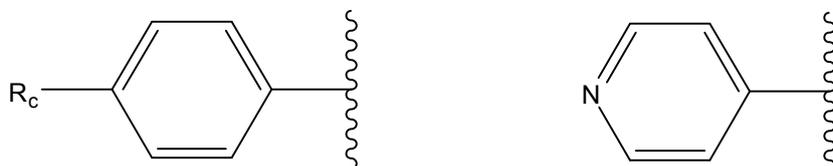
en la que R_b , R_1 , R_2 , A , B , n y m tienen el mismo significado que para la fórmula general (I).

Se representa una realización aún más particular mediante compuestos de fórmula general (Iba), (Ibb), (Ibc) o (Ibd):



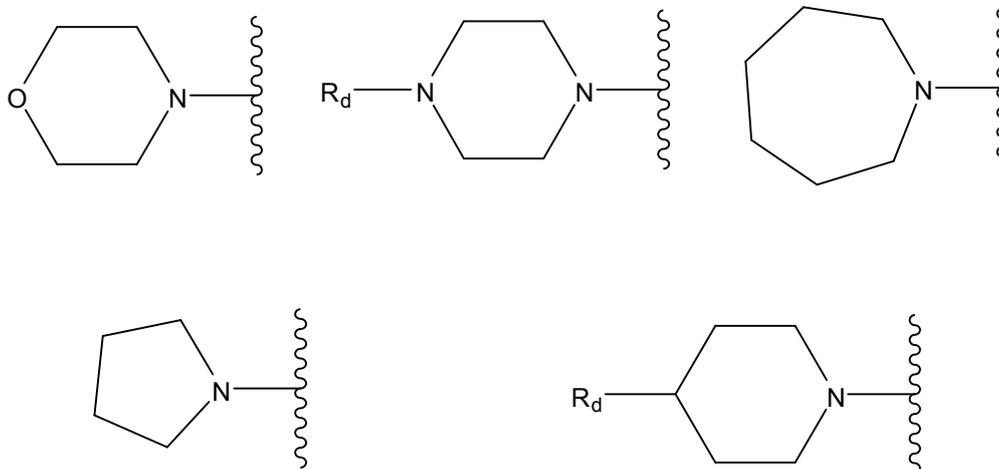
en las que R_b , R_1 , R_2 , n y m tienen el mismo significado que para la fórmula general (I) y n' es 1 o 2.

10 En otra realización preferida de la invención, R_a o R_b en cualesquiera compuestos de fórmula (I), (Ia) o (Ib) pueden representar un grupo seleccionado de:



en las que R_c representa H, un alquilo C_{1-6} , un halógeno o un grupo -OR' donde R' representa un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado.

En aún otra realización preferida de la invención R_1 y R_2 junto con el N formador de puentes forman un grupo seleccionado de:



5

en las que R_d representa un H, un alquilo C_{1-6} o un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un alquilo C_{1-6} , un halógeno o un grupo -OH.

En una realización preferida y particular, **A** es C y **m** y **n** son ambos 0 para los compuestos de fórmula (I), (Ia) o (Ib).

En otra realización preferida y particular de los compuestos de fórmula (I), (Ia) o (Ib) **A** es O, **n** es 1 y **m** es 2.

10 En variantes preferidas de la invención, el ligando sigma de fórmula (I) se selecciona de:

- [1] maleato de 4-((2-fenilimidazo[2,1-b]tiazol-6-il)metil)morfolina,
- [2] maleato de 6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-2-(piridin-4-il)imidazo[2,1-b]tiazol,
- [3] maleato de 6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-2-fenilimidazo[2,1-b]tiazol,
- [4] maleato de 6-((2-(azepan-1-il)etoxi)metil)-2-fenilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol,
- 15 [5] maleato de 2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-6-fenilimidazo[2,1-b]tiazol,
- [6] maleato de 6-(azepan-1-ilmetil)-2-fenilimidazo[2,1-b]tiazol,
- [7] maleato de 6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-2-fenilimidazo[2,1-b]tiazol,
- [8] maleato de 4-(2-((2-fenilimidazo[2,1-b]tiazol-6-il)metoxi)etil)morfolina,
- [9] maleato de 6-((2-(azepan-1-il)etoxi)metil)-2-fenilimidazo[2,1-b]tiazol,
- 20 [10] maleato de 2-fenil-6-((2-(pirrolidin-1-il)etoxi)metil)imidazo[2,1-b]tiazol,
- [11] maleato de 6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-2-fenilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol,
- [12] maleato de 2-(azepan-1-ilmetil)-6-fenilimidazo[2,1-b]tiazol,
- [13] maleato de 2-(4-fluorofenil)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)imidazo[2,1-b]tiazol,
- [14] maleato de 3-(1-((2-fenilimidazo[2,1-b]tiazol-6-il)metil)piperidin-4-il)fenol.

25 Cualquier compuesto al que se hace referencia en el presente documento se desea para representar tal compuesto específico así como ciertas variaciones o formas. En particular, los compuestos a los que se hace referencia en el presente documento pueden tener centros asimétricos y por tanto existir en diferentes formas diastereoméricas o enantioméricas. Por tanto, cualquier compuesto dado al que se hace referencia en el presente documento se desea para representar uno cualquiera de un racemato, una o más formas enantioméricas, una o más formas diastereoméricas y mezclas de los mismos. Asimismo, también es posible estereoisomerismo o isomerismo geométrico alrededor del doble enlace, por lo tanto en algunos casos la molécula podría existir como isómero (E) o isómero (Z) (isómeros cis y trans). Si la molécula contiene varios dobles enlaces, cada doble enlace tendrá su propio

30

estereoisomerismo, que podría ser el mismo que, o diferente de, el estereoisomerismo de los otros dobles enlaces de la molécula. Además, los compuestos a los que se hace referencia en el presente documento pueden existir como atropisómeros. Todos los estereoisómeros incluyendo enantiómeros, diastereómeros, isómeros geométricos y atropisómeros de los compuestos a los que se hace referencia en el presente documento y mezclas de los mismos, se consideran dentro del alcance de la presente invención.

Además, cualquier compuesto al que se hace referencia en el presente documento puede existir como tautómeros. Específicamente, el término tautómero se refiere a uno de dos o más isómeros estructurales de un compuesto que existen en equilibrio y se convierten fácilmente de una forma isomérica a otra. Pares tautoméricos comunes son amina-imina, amida-ácido imídico, ceto-enol, lactama-lactima, etc.

A menos que se indique lo contrario, los compuestos de la invención también están destinados a incluir formas marcadas isotópicamente es decir compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por el reemplazamiento de al menos un átomo de hidrógeno por un deuterio o tritio, o el reemplazamiento de al menos un carbono por carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C , o el reemplazamiento de al menos un nitrógeno por nitrógeno enriquecido en ^{15}N están dentro del alcance de esta invención.

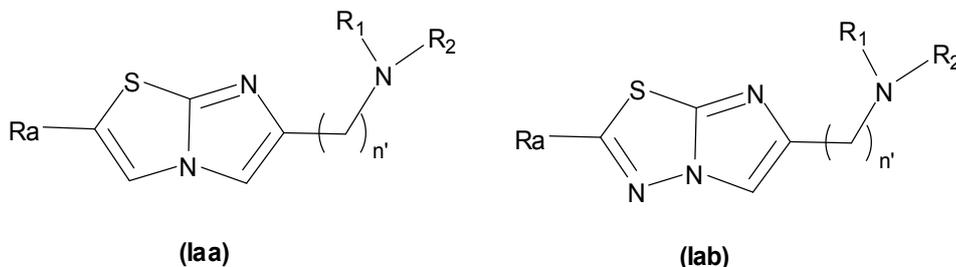
Los compuestos de fórmula (I) o sus sales o solvatos están preferiblemente en forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura. Por forma farmacéuticamente aceptable quiere decirse, entre otras cosas, que tiene un nivel farmacéuticamente aceptable de pureza excluyendo aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y vehículos y no incluyendo material considerado tóxico a niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para la sustancia farmacológica 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.

En otro aspecto, la invención se refiere a los procedimientos para obtener los compuestos de fórmula general (I). Se han desarrollado cuatro procedimientos diferentes para obtener todos los derivados de compuestos de la invención, en el presente documento los procedimientos se explicarán a continuación en los procedimientos A a D.

Procedimiento A

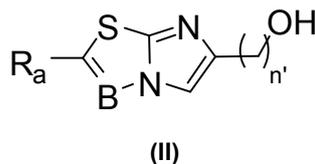
El procedimiento A representa el procedimiento para preparar compuestos de fórmula general (Ia) y fórmula (Ib), es decir, compuestos de fórmula (Ia) donde B puede ser C o N pero A representa un C y n es siempre 1 o 2.

El procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (Ia) o (Ib) según el procedimiento A:



en las que R_a , R_1 y R_2 tienen los mismos significados que para la fórmula (I) y n' es 1 o 2, comprendiendo el procedimiento:

a) la reacción entre un compuesto de fórmula general (II):



en la que **B** es un C o un N, con un haluro de sulfónido tal como cloruro de metanosulfónido y

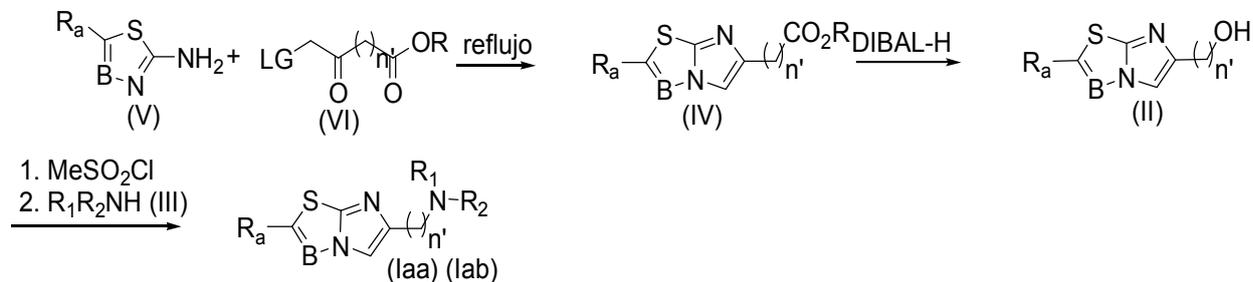
b) la reacción entre el compuesto resultante con un compuesto de fórmula general (III):



llevándose a cabo las reacciones en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente orgánico adecuado tal como diclorometano.

La vía general para la síntesis de los compuestos de fórmula (Iaa) y (Iab) mediante el procedimiento A se representa en el esquema 1:

Esquema 1



- 5 Se preparan los compuestos de fórmula (Iaa) y (Iab) tal como se expresa en el esquema 1 mediante una sustitución nucleófila entre un compuesto de fórmula (II), convertido en el mesilato correspondiente mediante tratamiento con cloruro de metanosulfonilo y una amina sustituida conveniente (III). Esta reacción se realiza en presencia de una base tal como trietilamina y en un disolvente adecuado tal como CH₂Cl₂ a temperatura ambiente.

- 10 A su vez, se obtienen compuestos de fórmula (II) mediante reducción de compuestos de fórmula (IV) mediante procedimientos conocidos generalmente por el experto en la técnica (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 5263).

Las aminas (III) están disponibles comercialmente.

Se obtienen compuestos de fórmula (IV) mediante condensación entre compuestos de fórmula (V) y compuestos de fórmula (VI) mediante procedimientos conocidos generalmente por el experto en la técnica (J. Med. Chem. 2009, 52, 1275; documento WO2007019344).

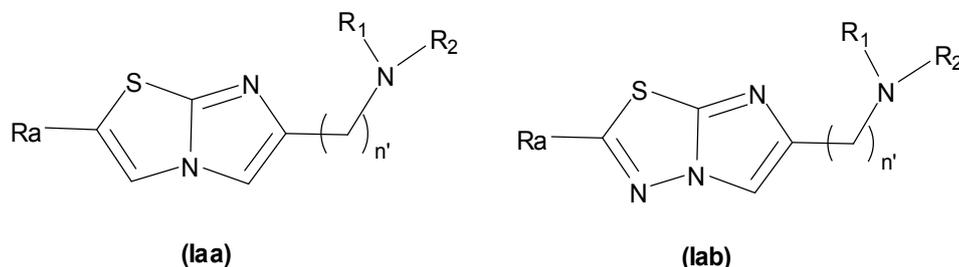
- 15 Los compuestos (V) están disponibles comercialmente o se obtienen mediante reacción entre un acetaldehído sustituido conveniente y tiourea tal como se describe en el documento WO2008144767.

Los derivados de oxoácido (VI) están disponibles comercialmente.

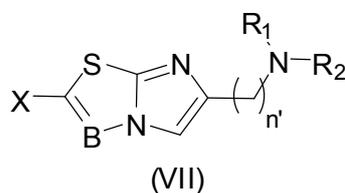
Procedimiento B

- 20 El procedimiento B representa un procedimiento diferente para preparar compuestos de fórmula general (Iaa) y fórmula (Iab), es decir, compuestos de fórmula (Ia) donde B puede ser C o N pero A representa un C y n es siempre 1 o 2.

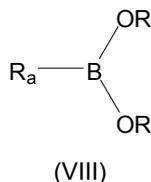
El procedimiento B representa un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (Iaa) o (Iab):



- 25 en las que R_a, R₁ y R₂ tienen los mismos significados que para la fórmula (I) y n' es 1 o 2, comprendiendo el procedimiento la reacción entre un compuesto de fórmula general (VII):



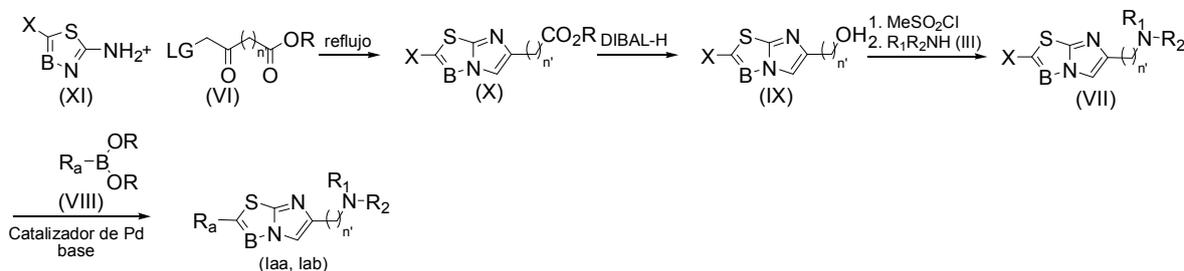
en la que X representa un halógeno y B un C o un N y un compuesto de fórmula general (VIII):



- 5 en la que cada **R** representa independientemente un hidrógeno, un alquilo C₁₋₆ o ambos R junto con el boro formador de puentes puente forman un éster cíclico borónico tal como un éster de pinacol de ácido borónico en presencia de un catalizador adecuado, tal como un catalizador de paladio y una base tal como carbonato de potasio, hidróxido de fosfato o alcóxidos en un disolvente inerte para la reacción orgánico tal como THF, DMSO, DMF, dietil éter o etanol.

La vía general para la síntesis de compuestos de fórmula (Iaa) y (Iab) mediante el procedimiento B se representa en el esquema 2:

10 Esquema 2



- 15 Se obtienen compuestos de fórmula (Iaa) y (Iab) mediante un acoplamiento de Suzuki de un compuesto de fórmula (VII) con derivados de ácido organoborónico (VIII) en presencia de un catalizador de paladio, una base y un disolvente adecuado. Se realiza esta reacción en un disolvente inerte para la reacción, tal como tetrahidrofurano (THF), dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), dietil éter, etanol, etc. El catalizador de paladio puede seleccionarse de un catalizador de Pd(II) o Pd(0), por ejemplo Pd(OAc)₂, Pd(PPh₃)₄ o Pd/C. La base que está implicada en la esfera de coordinación del paladio y en la aceleración de la etapa de transmetalación puede seleccionarse de una base cargada negativamente, tal como carbonato de sodio o potasio, fosfato, hidróxido, alcóxidos, etc.

- 20 A su vez, se obtienen compuestos de fórmula (VII) mediante sustitución nucleófila entre un compuesto de fórmula (IX), convertido en el mesilato correspondiente mediante tratamiento con cloruro de metanosulfonilo y una amina sustituida conveniente (III). Se realiza esta reacción en presencia de una base tal como trietilamina y en un disolvente adecuado tal como CH₂Cl₂ a temperatura ambiente.

Están disponibles comercialmente derivados de ácido organoborónico (VIII).

- 25 Se obtienen compuestos de fórmula (IX) mediante reducción de compuestos de fórmula (X) mediante procedimientos conocidos generalmente por el experto en la técnica (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 5263).

Las aminas (III) están disponibles comercialmente.

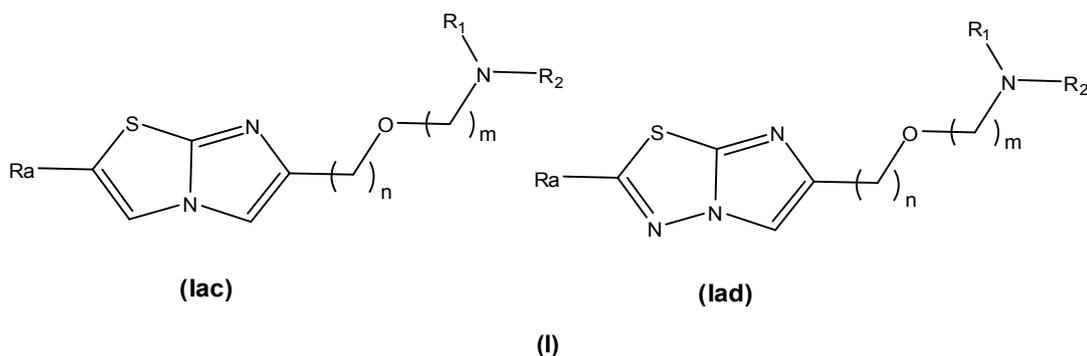
- 30 Se obtienen compuestos de fórmula (X) mediante condensación entre compuestos de fórmula (XI) y compuestos de fórmula (VI) mediante procedimientos conocidos generalmente por el experto en la técnica (J. Med. Chem. 2009, 52, 1275; documento WO2007019344).

Están disponibles comercialmente compuestos (XI) y derivados de oxoácido (VI).

Procedimiento C

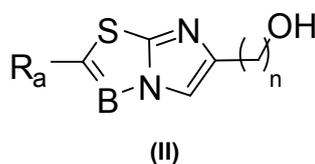
El **procedimiento C** representa el procedimiento para preparar compuestos de fórmula general (Iac) y fórmula (Iad), es decir, compuestos de fórmula (Ia) donde B puede ser C o N pero A representa un O.

- 35 El procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (Iac) o (Iad) mediante el procedimiento C:

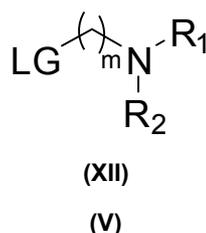


en las que R_a , R_1 , R_2 n y m tienen los mismos significados que para la fórmula (I), comprende la reacción entre un compuesto de fórmula general (II):

5



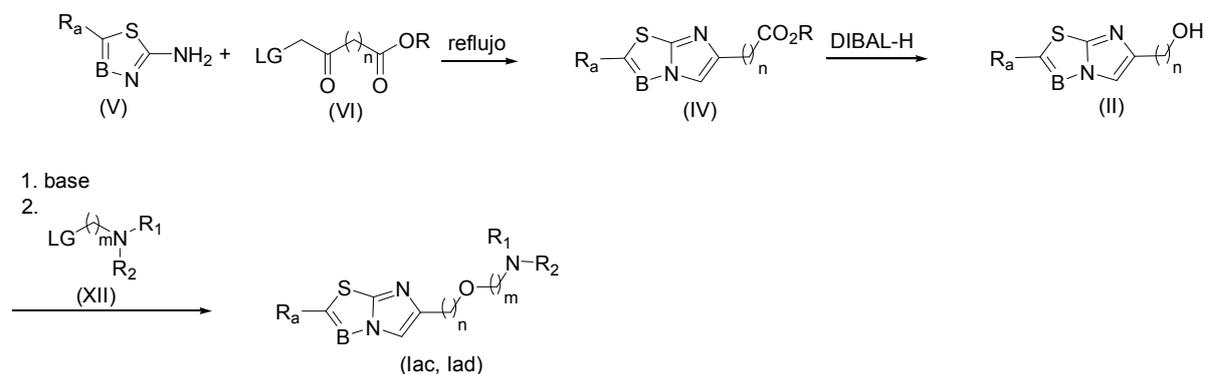
en la que B es C o un N y un compuesto de fórmula general (XII):



10

en la que LG es un grupo saliente adecuado, preferiblemente un halógeno, en presencia de una base en un disolvente orgánico.

La vía general para la síntesis de compuestos de fórmula (Iac) y (Iad) mediante el procedimiento C se representa en el esquema 3:

15 **Esquema 3**

20

Se obtienen compuestos de fórmula general (Iac) y fórmula (Iad) mediante reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (XII) en presencia de una base y un disolvente adecuado; en los que LG representa un grupo saliente que puede seleccionarse de un haluro, por ejemplo bromuro o cloruro, o un grupo arilsulfonilo, por ejemplo mesilato, triflato o tosilato y similares. Se realiza esta reacción en condiciones de transferencia de fase. La base es suficientemente fuerte como para quitar un hidrógeno del grupo hidroxilo, por ejemplo una base cargada negativamente, tal como carbonato de sodio o potasio, fosfato, hidróxido, alcóxidos, etc.

Se obtienen compuestos de fórmula (II) mediante reducción de compuestos de fórmula (IV) mediante procedimientos conocidos generalmente por el experto en la técnica (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 5263).

Los compuestos de fórmula (XII) están disponibles comercialmente.

Se obtienen compuestos de fórmula (IV) mediante condensación entre compuestos de fórmula (V) y compuestos de fórmula (VI) mediante procedimientos conocidos generalmente por el experto en la técnica (J. Med. Chem. 2009, 52, 1275; documento WO2007019344).

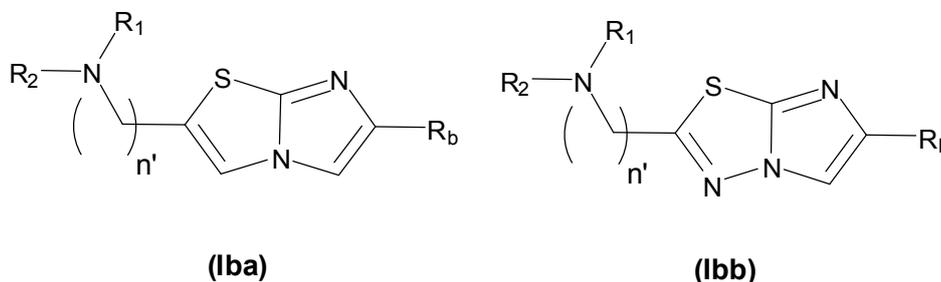
- 5 Los compuestos (V) están disponibles comercialmente o se obtienen mediante reacción entre un acetaldehído sustituido conveniente y tiourea tal como se describe en el documento WO2008144767.

Los derivados de oxoácido (VI) están disponibles comercialmente.

Procedimiento D

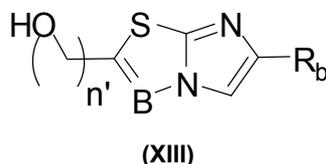
- 10 El procedimiento D representa el procedimiento para preparar compuestos de fórmula general (Iba) y fórmula (Ibb), es decir, compuestos de fórmula (Ib) donde B puede ser C o N pero A representa un C y n es siempre 1 o 2.

El procedimiento B representa un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (Iba) o (Ibb):



- 15 en las que **R_b**, **R₁** y **R₂** tienen los mismos significados que para la fórmula (I) y n' es 1 o 2, comprendiendo el procedimiento:

a) la reacción entre un compuesto de fórmula general (XIII):



en la que **B** es C o N, con un haluro de sulfónido tal como cloruro de metanosulfónido,

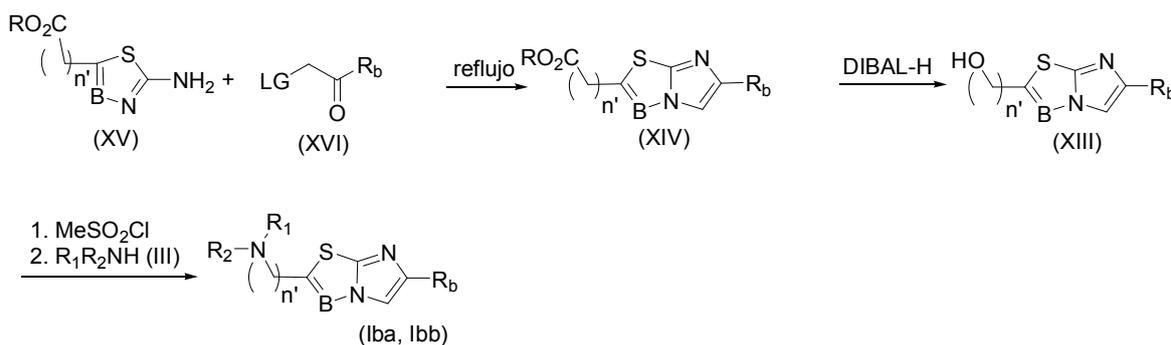
- 20 b) la reacción del compuesto resultante con un compuesto de fórmula general (III):



llevándose a cabo las reacciones en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente orgánico tal como diclorometano.

- 25 La vía general para la síntesis de compuestos de fórmula (Iba) y (Ibb) mediante el procedimiento D se representa en el esquema 4:

Esquema 4



Se preparan compuestos de fórmula (Iba) y (Ibb) mediante sustitución nucleófila entre un compuesto de fórmula (XIII), convertido en el mesilato correspondiente mediante tratamiento con cloruro de metanosulfonilo y una amina sustituida conveniente (III). Se realiza esta reacción en presencia de una base tal como trietilamina y en un disolvente adecuado tal como CH_2Cl_2 a temperatura ambiente.

- 5 A su vez, se obtienen compuestos de fórmula (XIII) mediante reducción de compuestos de fórmula (XIV) mediante procedimientos conocidos generalmente por el experto en la técnica (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 5263).

Las aminas (III) están disponibles comercialmente.

- 10 Se obtienen compuestos de fórmula (XIV) mediante condensación entre compuestos de fórmula (XV) y compuestos de fórmula (XVI) mediante procedimientos conocidos generalmente por el experto en la técnica (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 5263; J. Med. Chem. 2009, 52, 1275; documento WO2007019344).

Los compuestos (XV) y las arilcetonas (XVI) están disponibles comercialmente.

- 15 Un aspecto adicional de la invención se refiere al uso terapéutico de los compuestos de fórmula general (I). Tal como se mencionó anteriormente, los compuestos de fórmula general (I) muestran una fuerte afinidad por receptores sigma y pueden comportarse como agonistas, antagonistas, agonistas inversos, antagonistas parciales o agonistas parciales de los mismos. Por tanto, los compuestos de fórmula general (I) son útiles como medicamentos.

- 20 Son adecuados para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades y trastornos mediados por receptores sigma, especialmente, receptores sigma-1. En este sentido, los compuestos de fórmula (I) son muy buenos ansiolíticos e inmunosupresores y son muy útiles en el tratamiento y la profilaxis de diarrea, trastornos lipoproteicos, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, migraña, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, glaucoma, déficits de aprendizaje, memoria y atención, trastornos de la cognición, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a fármacos y sustancias químicas incluyendo cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; discinesia tardía, apoplejía isquémica, epilepsia, apoplejía, estrés, cáncer, afecciones psicóticas, en particular depresión, ansiedad o esquizofrenia; inflamación o enfermedades autoinmunitarias.

- 25 Los compuestos de fórmula (I) son especialmente adecuados para el tratamiento del dolor, especialmente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otras afecciones de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia. El DOLOR se define por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) como "una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño tisular real o posible, o descrita en términos de tal daño" (IASP, Classification of chronic pain, 2ª edición, IASP Press (2002), 210). A pesar de que el dolor es siempre subjetivo sus causas o síndromes pueden clasificarse.
- 30

En una realización preferida se usan los compuestos de la invención para el tratamiento y la profilaxis de alodinia y más específicamente de alodinia térmica o mecánica.

En otra realización preferida se usan los compuestos de la invención para el tratamiento y la profilaxis de hiperalgesia.

- 35 Aún en otra realización preferida se usan los compuestos de la invención para el tratamiento y la profilaxis de dolor neuropático y más específicamente para el tratamiento y la profilaxis de hiperpatía.

Un aspecto relacionado de la invención se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades y trastornos mediados por receptores sigma, tal como se explicó anteriormente.

- 40 Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I) o una sal, un profármaco, un isómero o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un portador, aditivo, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 45 La composición farmacéutica de la invención puede formularse como un medicamento en diferentes formas farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto que se une al receptor sigma y opcionalmente al menos una sustancia activa adicional y/u opcionalmente al menos una sustancia auxiliar.

- 50 Las sustancias o aditivos auxiliares pueden seleccionarse entre vehículos, excipientes, materiales de soporte, lubricantes, cargas, disolventes, diluyentes, colorantes, acondicionadores del aroma tales como azúcares, antioxidantes y/o aglutinantes. En el caso de supositorios, esto puede implicar ceras o ésteres de ácidos grasos o conservantes, emulsionantes y/o portadores para aplicación parenteral. La selección de estos materiales y/o aditivos auxiliares y las cantidades a usarse dependerán de la forma de aplicación de la composición farmacéutica.

La composición farmacéutica según la invención puede estar adaptada a cualquier forma de administración, ya sea por vía oral o por vía parenteral, por ejemplo por vía pulmonar, por vía nasal, por vía rectal y/o por vía intravenosa.

Preferiblemente, la composición es adecuada para administración oral o parenteral, más preferiblemente para la

administración oral, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, subcutánea, intratecal, rectal, transdérmica, transmucosa o nasal.

La composición de la invención puede formularse para la administración oral en cualquier forma seleccionada preferiblemente del grupo que consiste en comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, gomas de mascar, polvos, gotas, geles, zumos, jarabes, soluciones y suspensiones.

La composición de la presente invención para la administración oral también puede estar en forma de materiales multiparticulados, preferiblemente micropartículas, microcomprimidos, pellas o gránulos, opcionalmente comprimidos en un comprimido, cargados en una cápsula o suspendidos en un líquido adecuado. Se conocen por los expertos en la técnica líquidos adecuados.

Preparaciones adecuadas para aplicaciones parenterales son soluciones, suspensiones, preparaciones secas reconstituibles o pulverizaciones.

Los compuestos de la invención pueden formularse como depósitos en forma disuelta o en parches, para aplicación percutánea.

Las aplicaciones cutáneas incluyen pomadas, geles, cremas, lociones, suspensiones o emulsiones.

La forma preferida de aplicación rectal es por medio de supositorios.

El medicamento respectivo puede -dependiendo de su vía de administración- también contener una o más sustancias auxiliares conocidas por los expertos en la técnica. El medicamento según la presente invención puede producirse según procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

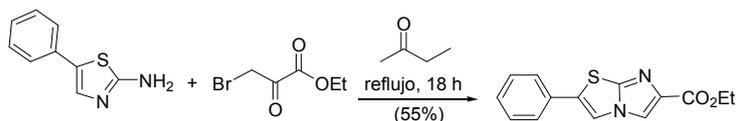
La dosificación diaria para seres humanos y animales puede variar dependiendo de factores que tienen su base en las respectivas especies u otros factores, tales como edad, sexo, peso o grado de enfermedad y así sucesivamente. La dosificación diaria para seres humanos puede estar preferiblemente en el intervalo desde 1 hasta 2000, preferiblemente desde 1 hasta 1500, más preferiblemente desde 1 hasta 1000 miligramos de sustancia activa a administrarse durante una o varias tomas al día.

Los siguientes ejemplos son meramente ilustrativos de ciertas realizaciones de la invención.

25 Ejemplos

Ejemplo 1 (procedimiento A): síntesis de maleato de 4-((2-fenilimidazo[2,1-b]tiazol-6-il)metil)morfolina

a) Síntesis de 2-fenilimidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxilato de etilo

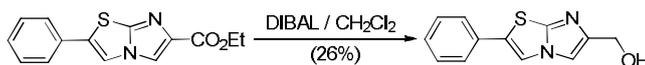


Se sometió a reflujo una solución de 5-feniltiazol-2-amina (5,0 g, 28,37 mmol) y bromopiruvato de etilo (5,3 ml, 42,56 mmol) en metil etil cetona (250 ml) durante una noche en atmósfera de argón. Se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (mezclas de CH₂Cl₂:MeOH de polaridad creciente como eluyente) proporcionando el producto deseado (4,24 g, al 55 %).

RMN de ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 8,45 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,52-7,42 (m, 3H), 4,26 (d, J= 7,2 Hz, 2H), 1,29 (t, J= 7,2 Hz, 3H) ppm.

35 EI-EM m/z: 272,1 (M).

b) Síntesis de (2-fenilimidazo[2,1-b]tiazol-6-il)metanol

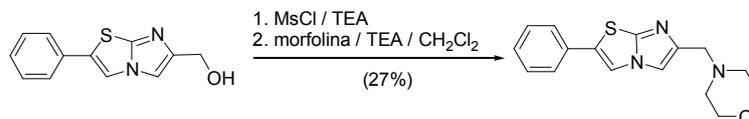


Se añadió una solución de DIBAL (1,0 M en CH₂Cl₂, 46,7 ml, 46,7 mmol) a una solución de 2-fenilimidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxilato de etilo (4,2 g, 15,57 mmol) en CH₂Cl₂ (130 ml) enfriada hasta 0 °C en atmósfera de argón. Se agitó la mezcla resultante durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se filtró a través de Celite®. Se separaron las fases y la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (mezclas de CH₂Cl₂:MeOH de polaridad creciente como eluyente) proporcionando el producto deseado (929 mg, al 26 %).

45 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 8,39 (s, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,46 (t, J= 8Hz, 2H), 7,37 (t, J= 8 Hz, 1H), 5,07 (t, J= 5,8 Hz, 1H), 4,45 (d, J= 4,8 Hz, 2H) ppm.

EI-EM m/z: 230,1 (M).

c) Síntesis de maleato de 4-((2-fenilimidazo[2,1-b]tiazol-6-il)metil)morfolina



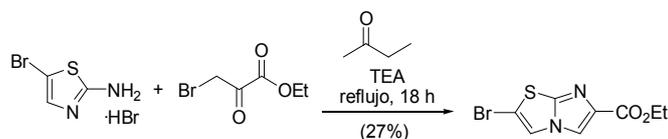
5 Se añadieron cloruro de metanosulfonilo (0,1 ml, 0,99 mmol) y trietilamina (0,14 ml, 0,99 mmol) a una solución de (2-fenilimidazo[2,1-b]tiazol-6-il)metanol (228 mg, 0,99 mmol) en CH_2Cl_2 (15 ml) enfriada hasta 0 °C en atmósfera de argón. Se agitó la mezcla resultante durante 15 minutos. Se diluyó la mezcla de reacción con salmuera y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se secó el extracto orgánico con Na_2SO_4 y se evaporó hasta sequedad. A una solución del residuo anterior en CH_2Cl_2 (8 ml), se le añadieron morfolina (0,082 ml, 0,94 mmol) y trietilamina (0,13 ml, 0,94 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante una noche. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se secó el extracto orgánico con Na_2SO_4 y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (mezclas de CH_2Cl_2 :MeOH de polaridad creciente como eluyente) proporcionando el producto deseado (80 mg, al 27 %). Se convirtió el producto en la sal de maleato correspondiente añadiendo ácido maleico (26 mg, 0,22 mmol) en acetona (0,35 ml), seguido por filtración del sólido resultante y secado al vacío.

15 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8,49 (s, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,49 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,41 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,04 (s, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,31 (m, 8H) ppm.

ESI(+)-EMAR: 300,1164 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 2 (procedimiento B): síntesis de maleato de 6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-2-(piridin-4-il)imidazo[2,1-b]tiazol

20 **a) Síntesis de 2-bromoimidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxilato de etilo**

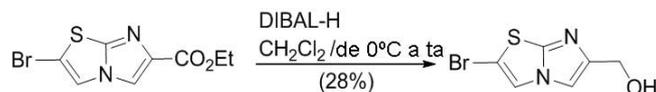


25 Se sometió a reflujo una mezcla de bromhidrato de 5-bromotiazol-2-amina (5,0 g, 19,23 mmol), bromopiruvato de etilo (3,6 ml, 28,85 mmol) y trietilamina (4,0 ml, 28,85 mmol) en metil etil cetona (200 ml) durante una noche en atmósfera de argón. Se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (mezclas de hexano:EtOAc de polaridad creciente como eluyente) proporcionando el producto deseado (1,46 g, al 27 %).

RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ : 8,34 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 4,25 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3H) ppm.

EI-EM m/z: 273,9 (M).

b) Síntesis de (2-bromoimidazo[2,1-b]tiazol-6-il)metanol

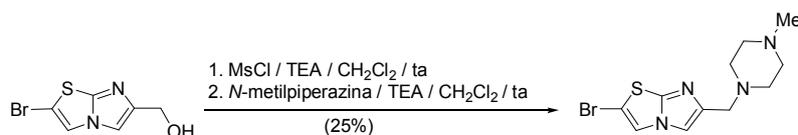


30 Se añadió una solución de DIBAL (1,0 M en CH_2Cl_2 , 15,8 ml, 15,81 mmol) a una solución de 2-bromoimidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxilato de etilo (1,45 g, 5,27 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) en atmósfera de argón. Se agitó la mezcla resultante durante 4 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se filtró a través de Celite®. Se separaron las fases y la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (mezclas de CH_2Cl_2 :MeOH de polaridad creciente como eluyente) proporcionando el producto deseado (341 mg, al 28 %).

35 RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 8,18 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 5,06 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 4,4 Hz, 2H) ppm.

EI-EM m/z: 231,9 (M).

c) Síntesis de 2-bromo-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)imidazo[2,1-b]tiazol

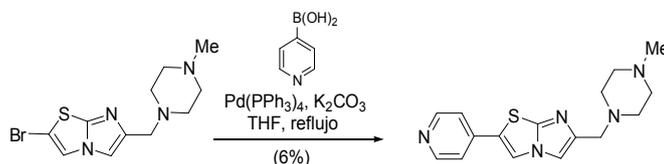


Se añadieron cloruro de metanosulfonilo (0,16 ml, 1,44 mmol) y trietilamina (0,2 ml, 1,44 mmol) a una solución de (2-bromoimidazo[2,1-*b*]tiazol-6-il)metanol (335 mg, 1,44 mmol) en CH₂Cl₂ (8 ml) en atmósfera de argón. Se agitó la mezcla resultante durante 15 minutos. Se diluyó la mezcla de reacción con salmuera y se extrajo con CH₂Cl₂. Se secó el extracto orgánico con Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad. A una solución del residuo anterior en CH₂Cl₂ (8 ml), se le añadieron *N*-metilpiperazina (0,16 ml, 1,44 mmol) y trietilamina (0,2 ml, 1,44 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 20 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. Se secó el extracto orgánico con Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (mezclas de EtOAc/NH₃:MeOH de polaridad creciente como eluyente) proporcionando el producto deseado (114 mg, al 25 %).

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,43 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 3,58 (s, 2H), 2,58 (m, 4H), 2,48 (m, 4H), 2,28 (s, 3H) ppm.

EI-EM m/z: 314,0 (M).

d) Síntesis de maleato de 6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-2-(piridin-4-il)imidazo[2,1-*b*]tiazol



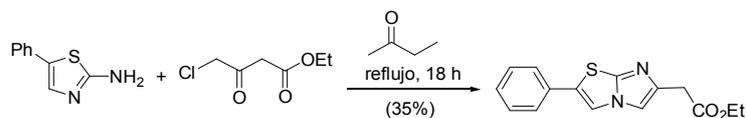
Se sometió a reflujo una mezcla de 2-bromo-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)imidazo[2,1-*b*]tiazol (86 mg, 0,27 mmol), Pd(PPh₃)₄ (79 g, 0,07 mmol), ácido 4-piridinborónico (43 mg, 0,3 mmol) y solución 2 M de K₂CO₃ (0,7 ml) en THF (7 ml) con agitación durante 1 día en atmósfera de argón. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con HCl 1 N. Se basificaron las fases acuosas con NaOH 2 N y se extrajeron con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas con Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (mezclas de EtOAc/NH₃:MeOH de polaridad creciente como eluyente) proporcionó el producto deseado (5 mg, al 6 %). Se convirtió el producto en la sal de maleato correspondiente añadiendo ácido maleico (1,0 equiv.) en acetona, seguido por filtración del sólido resultante y secado al vacío.

RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 8,75 (s, 1H), 8,64 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,77 (m, 1H), 7,61 (d, J = 6 Hz, 2H), 6,03 (s, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,30 (m, 4H), 3,03 (m, 4H), 2,71 (m, 3H) ppm.

ESI(+)-EMAR: 314,1434 [M+H]⁺.

Ejemplo 3 (procedimiento A): síntesis de maleato de 6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-2-fenilimidazo[2,1-*b*]tiazol

a) Síntesis de 2-(2-fenilimidazo[2,1-*b*]tiazol-6-il)acetato de etilo

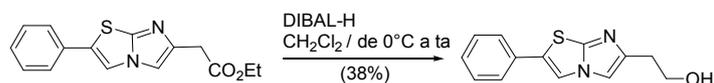


Se sometió a reflujo una mezcla de 5-feniltiazol-2-amina (500 mg, 2,84 mmol) y 4-cloro-3-oxobutanoato de etilo (0,58 ml, 4,26 mmol) en metil etil cetona (50 ml) durante una noche en atmósfera de argón. Se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (mezclas de CH₂Cl₂:MeOH de polaridad creciente como eluyente) proporcionando el producto deseado (272 mg, al 35 %).

RMN de ¹H (DMSO, 400 MHz) δ: 8,40 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 4,08 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,67 (s, 2H), 1,19 (t, J = 7 Hz, 3H) ppm.

EI-EM m/z: 286,1 (M).

b) Síntesis de 2-(2-fenilimidazo[2,1-*b*]tiazol-6-il)etanol

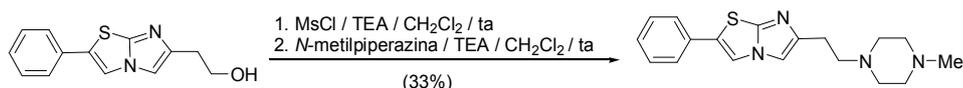


Se añadió una solución de DIBAL (1,0 M en CH₂Cl₂, 5,1 ml, 5,1 mmol) a una solución de 2-(2-fenilimidazo[2,1-b]tiazol-6-il)acetato de etilo (486 mg, 1,7 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) en atmósfera de argón. Se agitó la mezcla resultante durante 5 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se filtró a través de Celite®. Se separaron las fases y se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (mezclas de CH₂Cl₂:MeOH de polaridad creciente como eluyente) proporcionando el producto deseado (156 mg, al 38 %).

RMN de ¹H (DMSO, 400 MHz) δ: 8,37 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 4,60 (t, J= 5,6 Hz, 1H), 3,66 (m, 2H), 2,72 (t, J= 6,8 Hz, 2H) ppm.

EI-EM m/z: 244,1 (M).

10 **c) Síntesis de maleato de 6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-2-fenilimidazo[2,1-b]tiazol**



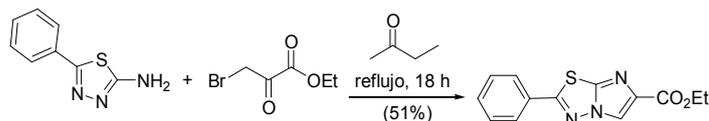
Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,048 ml, 0,62 mmol) y trietilamina (0,087 ml, 0,62 mmol) a una solución de 2-(2-fenilimidazo[2,1-b]tiazol-6-il)etanol (152 mg, 0,62 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) enfriada hasta 0 °C en atmósfera de argón. Se agitó la mezcla resultante durante 15 minutos. Se diluyó la mezcla de reacción con salmuera y se extrajo con CH₂Cl₂. Se secó el extracto orgánico con Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad. A una solución del residuo anterior en CH₂Cl₂ (3 ml), se le añadieron N-metilpiperazina (0,07 ml, 0,62 mmol) y trietilamina (0,087 ml, 0,62 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante una noche. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. Se secó el extracto orgánico con Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (mezclas de CH₂Cl₂:MeOH de polaridad creciente como eluyente) proporcionando el producto deseado (68 mg, al 33 %). Se convirtió el producto en la sal de maleato correspondiente añadiendo ácido maleico (24 mg, 0,21 mmol) en acetona (0,4 ml), seguido por filtración del sólido resultante y secado al vacío.

RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 8,39 (s, 1H), 7,56 (m, 3H), 7,46 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 6,12 (s, 2H), 3,30 (m, 8H), 2,82 (m, 4H), 2,66 (m, 4H) ppm.

25 ESI(+)-EMAR: 327,1644 [M+H]⁺.

Ejemplo 4 (procedimiento C): síntesis de maleato de 6-((2-(azepan-1-il)etoxi)metil)-2-fenilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

a) Síntesis de 2-fenilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-carboxilato de etilo

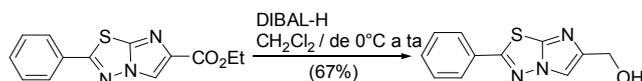


30 Se sometió a reflujo una mezcla de 5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (489 mg, 2,76 mmol) y bromopiruvato de etilo (0,58 ml, 4,14 mmol) en metil etil cetona (25 ml) durante una noche en atmósfera de argón. Se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (mezclas de CH₂Cl₂:MeOH de polaridad creciente como eluyente) proporcionando el producto deseado (386 g, al 51 %).

35 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 8,86 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,64-7,59 (m, 3H), 4,28 (q, J= 7,2 Hz, 2H), 1,29 (t, J= 7 Hz, 3H) ppm.

EI-EM m/z: 273,1 (M).

b) Síntesis de (2-fenilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)metanol



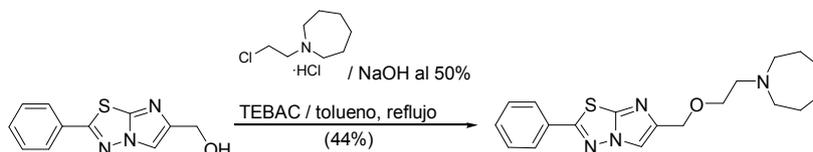
40 Se añadió una solución de DIBAL (1,0 M en CH₂Cl₂, 7,6 ml, 7,58 mmol) a una solución de 2-fenilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-carboxilato de etilo (691 g, 2,53 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) en atmósfera de argón. Se agitó la mezcla resultante durante 3 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se filtró a través de Celite®. Se separaron las fases y se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (mezclas de CH₂Cl₂:MeOH de polaridad creciente como

eluyente) proporcionando el producto deseado (393 mg, al 67 %).

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8,01 (s, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,59-7,56 (m, 3H), 5,17 (t, J= 5,6 Hz, 1H), 4,47 (d, J= 5,6 Hz, 2H) ppm.

EI-EM m/z: 231,0 (M).

5 c) Síntesis de maleato de 6-((2-(azepan-1-il)etoxi)metil)-2-fenilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



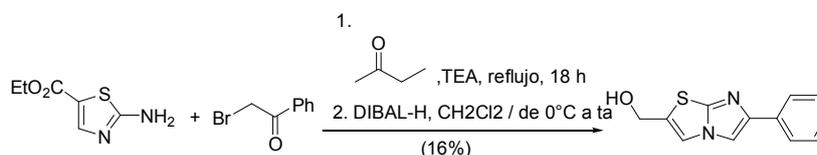
Se añadieron clorhidrato de 1-(2-cloroetil)azepano (514 mg, 2,59 mmol), NaOH al 50 % (10,4 ml, 12,97 mmol) y una cantidad catalítica de cloruro de benciltrietilamonio a una solución de (2-fenilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)metanol (120 mg, 0,52 mmol) en tolueno (3 ml) en atmósfera de argón. Se sometió a refluxo la mezcla resultante durante 6 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos con Na_2SO_4 y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (mezclas de EtOAc:MeOH de polaridad creciente como eluyente) proporcionando el producto deseado (393 mg, al 67 %). Se convirtió el producto en la sal de maleato correspondiente añadiendo ácido maleico (27 mg, 0,23 mmol) en acetona (0,25 ml), seguido por filtración del sólido resultante y secado al vacío.

15 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 9,24 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,62 (m, 3H), 6,00 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,78 (t, J= 5,1 Hz, 2H), 3,31 (m, 6H), 1,76 (m, 4H), 1,59 (m, 4H) ppm.

ESI(+)-EMAR: 357,1746 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 5 (procedimiento D): síntesis de maleato de 2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-6-fenilimidazo[2,1-b]tiazol

a) Síntesis de (6-fenilimidazo[2,1-b]tiazol-2-il)metanol

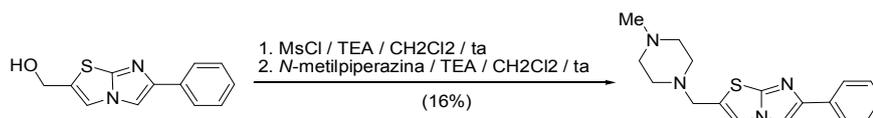


Se sometió a refluxo una mezcla de 2-aminotiazol-5-carboxilato de etilo (500 mg, 2,9 mmol) y 2-bromoacetofenona (869 mg, 4,35 mmol) en metil etil cetona (50 ml) durante 1 día en atmósfera de argón. Se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad. A una solución del residuo anterior en CH_2Cl_2 (65 ml), se le añadió una solución de DIBAL (1,0 M en CH_2Cl_2 , 12,1 ml, 12,18 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se filtró a través de Celite[®]. Se separaron las fases y se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (mezclas de EtOAc:MeOH de polaridad creciente como eluyente) proporcionando el producto deseado (298 mg, al 16 %).

30 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8,15 (s, 1H), 7,83 (m, 3H), 7,37 (m, 2H), 7,23 (tt, J= 7,2, 1,4 Hz, 1H), 5,66 (t, J= 5,8 Hz, 1H), 4,58 (dd, J= 5,6, 1,2 Hz, 2H) ppm.

EI-EM m/z: 230,1 (M).

b) Síntesis de maleato de 2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-6-fenilimidazo[2,1-b]tiazol



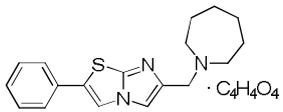
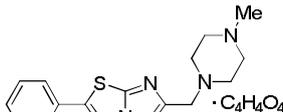
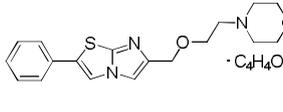
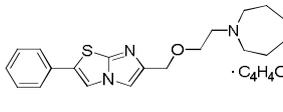
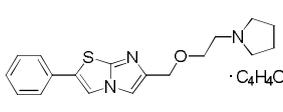
35 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,1 ml, 1,29 mmol) y trietilamina (0,18 ml, 1,29 mmol) a una suspensión de (6-fenilimidazo[2,1-b]tiazol-2-il)metanol (298 mg, 1,29 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml) enfriada hasta 0 °C en atmósfera de argón. Se agitó la mezcla resultante durante 15 minutos. Se diluyó la mezcla de reacción con salmuera y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se secó el extracto orgánico con Na_2SO_4 y se evaporó hasta sequedad. A una solución del residuo anterior en CH_2Cl_2 (3 ml), se le añadieron N-metilpiperazina (0,17 ml, 1,55 mmol) y trietilamina (0,22 ml, 1,55 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante una noche. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se secó el extracto orgánico con Na_2SO_4 y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el producto en bruto mediante

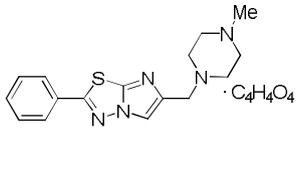
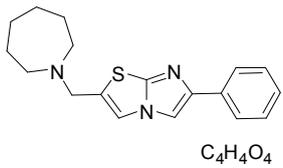
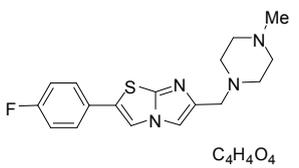
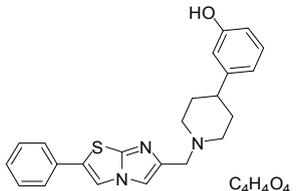
cromatografía en columna de gel de sílice (mezclas de EtOAc/NH₃:MeOH de polaridad creciente como eluyente) proporcionando el producto deseado (13 mg, al 16 %). Se convirtió el producto en la sal de maleato correspondiente añadiendo ácido maleico (5 mg, 0,04 mmol) en acetona, seguido por filtración del sólido resultante y secado al vacío.

5 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 8,17 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,79 (d, J= 7,4 Hz, 2H), 7,38 (t, J= 7,8 Hz, 2H), 7,24 (t, J= 7,4 Hz, 1H), 6,03 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,31 (m, 4H), 3,04 (m, 4H), 2,78 (s, 3H) ppm.

ESI(+)-EMAR: 313,1481 [M+H]⁺.

Otros compuestos de la invención son los ejemplos mostrados en la siguiente tabla:

Ejemplo	Estructura	Procedimiento	Nombre	RMN
6		A	Maleato de 6-(azepan-1-ilmetil)-2-fenilimidazo[2,1-b]tiazol	RMN de ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 8,51 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,49 (t, J= 7,6 Hz, 2H), 7,42 (t, J= 7,4 Hz, 1H), 6,06 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,37 (m, 4H), 3,19 (m, 2H), 1,79 (m, 3H), 1,60 (m, 3H) ppm.
7		A	Maleato de 6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-2-fenilimidazo[2,1-b]tiazol	RMN de ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 8,43 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 6,01 (s, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,31 (m, 4H), 3,00 (m, 4H), 2,66 (m, 3H) ppm.
8		C	Maleato de 4-(2-((2-fenilimidazo[2,1-b]tiazol-6-il)metoxi)etil)morfolina	RMN de ¹ H (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ: 8,40 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,62 (d, J= 7,8 Hz, 2H), 7,48 (t, J= 7,5 Hz, 2H), 7,39 (m, 1H), 6,04 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,76 (m, 6H), 3,23 (m, 3H), 3,15 (m, 3H) ppm.
9		C	Maleato de 6-((2-(azepan-1-il)etoxi)metil)-2-fenilimidazo[2,1-b]tiazol	RMN de ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 9,29 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,62 (d, J= 7,6 Hz, 2H), 7,48 (t, J= 7,4 Hz, 2H), 7,39 (t, J= 7,4 Hz, 1H), 6,01 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,77 (t, J= 5 Hz, 2H), 3,31 (m, 6H), 1,76 (m, 4H), 1,59 (m, 4H) ppm.
10		C	Maleato de 2-fenil-6-((2-(pirrolidin-1-il)etoxi)metil)imidazo[2,1-b]tiazol	RMN de ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 9,49 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 6,03 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,87 (m, 2H) ppm.

Ejemplo	Estructura	Procedimiento	Nombre	RMN
11		A	Maleato de 6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-2-fenilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol	RMN de ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 8,16 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,60 (m, 3H), 6,07 (s, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,31 (m, 4H), 3,04 (m, 4H), 2,72 (m, 3H) ppm.
12		D	Maleato de 2-(azepan-1-ilmetil)-6-fenilimidazo[2,1-b]tiadiazol	RMN de ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 8,28 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,82 (d, J= 7,2 Hz, 2H), 7,40 (t, J= 7,6 Hz, 2H), 7,27 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 6,09 (s, 2H), 4,55 (m, 2H), 3,31 (m, 4H), 1,76 (m, 4H), 1,61 (m, 4H) ppm.
13		B	Maleato de 2-(4-fluorofenil)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)imidazo[2,1-b]tiadiazol	RMN de ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 8,40 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,33 (t, J= 8,8 Hz, 2H), 6,12 (s, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,30 (m, 6H), 3,06 (m, 2H), 2,69 (m, 3H) ppm.
14		B	Maleato de 3-(1-((2-fenilimidazo[2,1-b]tiadiazol-6-il)metil)piperidin-4-il)fenol	RMN de ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 9,65 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,64 (d, J= 7,6 Hz, 2H), 7,50 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,10 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 6,60 (m, 3H), 6,05 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,35 (s, 1H), 3,56 (d, J= 11,6 Hz, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 1,93 (m, 2H), 1,82 (m, 2H) ppm.

Actividad biológica

Estudio farmacológico

- 5 Se realizaron la preparación de la membrana de cerebro y los ensayos de unión para el receptor σ_1 tal como se describen (DeHaven-Hudkins, D. L., L.C. Fleissner y F. Y. Ford-Rice, 1992, Characterization of the binding of [³H](+)pentazocine to σ recognition sites in guinea pig brain, Eur. J. Pharmacol. 227, 371-378) con algunas modificaciones. Se homogeneizaron cerebros de cobaya en 10 volúmenes (p/v) de Tris-HCl 50 mM, sacarosa 0,32 M, pH 7,4, con un instrumento Kinematica Polytron PT 3000 a 15000 r.p.m. durante 30 s. Se centrifugó el homogeneizado a 1000 g durante 10 min. a 4 °C y se recogieron los sobrenadantes y se centrifugaron de nuevo a 48000 g durante 15 min. a 4 °C. Se resuspendió el sedimento en 10 volúmenes de tampón Tris-HCl (50 mM, pH 7,4), se incubó a 37 °C durante 30 min. y se centrifugó a 48000 g durante 20 min. a 4 °C. Después de esto, se resuspendió el sedimento en tampón Tris-HCl nuevo (50 mM, pH 7,4) y se almacenó en hielo hasta su uso.

- 15 El radioligando usado fue [³H](+)-pentazocina a 5,0 nM y el volumen final fue de 200 μ l. Se inició la incubación con la adición de 100 μ l de membrana a una concentración tisular final de aproximadamente 5 mg de peso neto de tejido/ml y el tiempo de incubación fue de 150 min. a 37 °C. Tras la incubación, se recogieron las membranas sobre una placa filtrante de fibra de vidrio tratada previamente (MultiScreen-FC, Millipore) con polietilenimina al 0,1 %. Se lavaron los filtros dos veces con 200 μ l de tampón de lavado (Tris Cl 50 mM, pH = 7,4) y después se añadieron 25 μ l de cóctel de centelleo líquido Ecoscint H. Se dejaron reposar las microplacas durante varias horas y después se cuantificaron mediante espectrofotometría de centelleo líquido (1450 Microbeta, Wallac). Se determinó la unión no

específica con haloperidol 1 μ M.

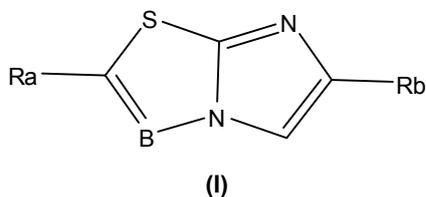
Algunos de los resultados obtenidos se muestran en la tabla (I).

Tabla (I)

Compuesto	$K_i \sigma_1$ (nM)
4	168
6	16
7	56
9	40
10	190
11	260
12	100
13	210

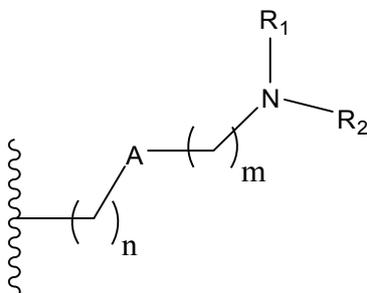
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I):



5 en la que

R_a y **R_b** representan independientemente un radical arilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con un halógeno o un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, saturado o insaturado; un radical heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S como miembro de anillo, opcionalmente sustituido con un halógeno o un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, saturado o insaturado; o el siguiente resto:



15 con la condición de que uno de **R_a** y **R_b** representa este resto y el otro representa un radical arilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con un halógeno o un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, saturado; o un radical heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S como miembro de anillo, opcionalmente sustituido con un halógeno o un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, saturado

A es un C u O;

B es un C o N;

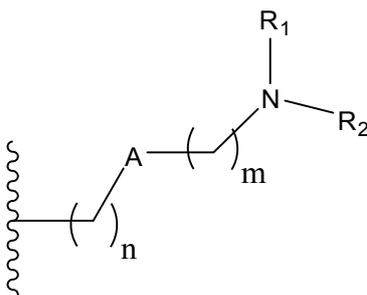
20 **R₁** y **R₂** representan independientemente un H, o **R₁** y **R₂** junto con el N formador de puentes forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que puede tener al menos un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S y que puede estar opcionalmente sustituido con un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, saturado o insaturado o con un radical arilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₆, un halógeno o un grupo OH;

n es 0, 1 o 2;

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

con la condición de que cuando A es O, m es diferente de 0; y

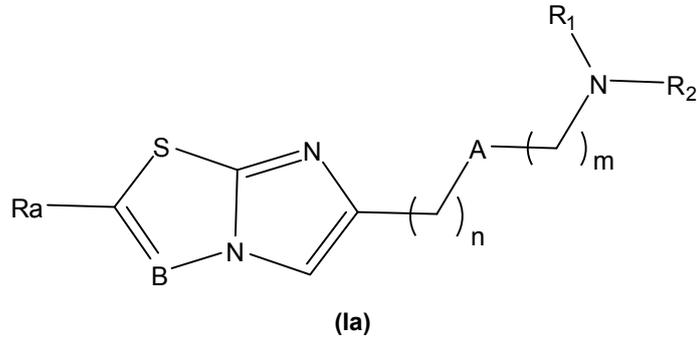
25 con la condición de que cuando B representa un C y **R_b** representa un fenilo sustituido con halógeno, **R_a** no puede representar el resto:



con **R₁** y **R₂** junto con el N al que están unidos formando una piperazina,

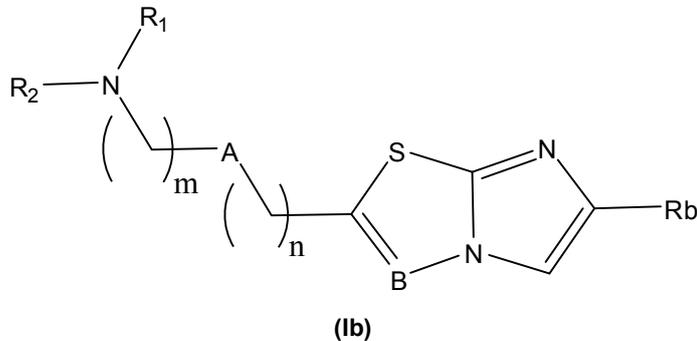
o una sal, enantiómero o isómero geométrico/diastereomérico o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula general (Ia):



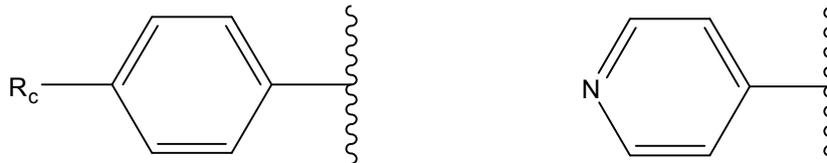
5 en la que **R_a**, **R₁**, **R₂**, **A**, **B**, **n** y **m** tienen el mismo significado que en la reivindicación 1.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula general (Ib):



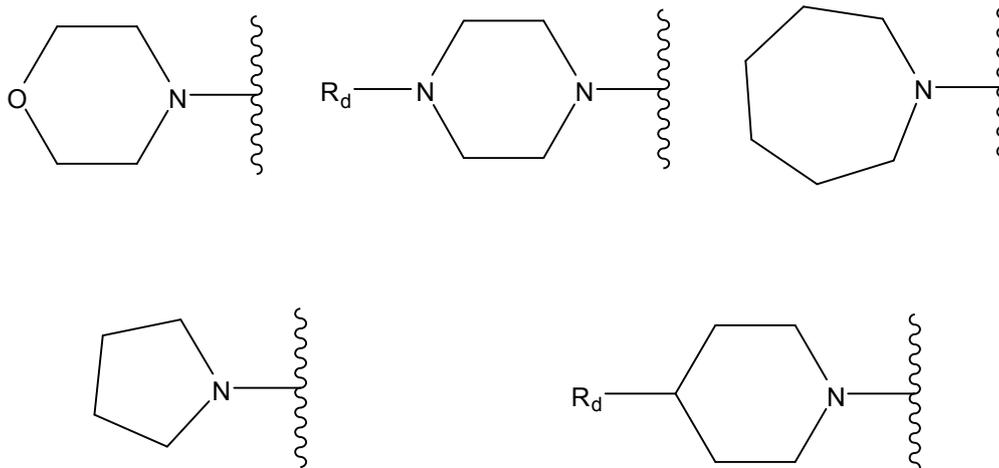
en la que **R_b**, **R₁**, **R₂**, **A**, **B**, **n** y **m** tienen el mismo significado que en la reivindicación 1.

10 4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que **R_a** o **R_b** representa un grupo seleccionado de:



en las que **R_C** representa H, un alquilo C₁₋₆, un halógeno o un grupo -OR' en el que R' representa un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado.

15 5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que **R₁** y **R₂** junto con el N formador de puentes forman un grupo seleccionado de:



en las que R_d representa un H, un alquilo C₁₋₆ o un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un alquilo C₁₋₆, un halógeno o un grupo –OH.

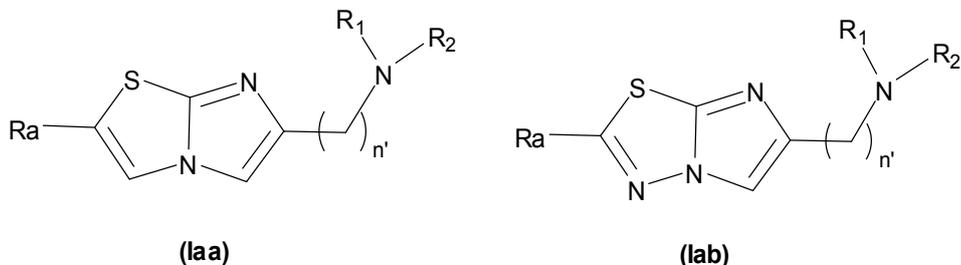
6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que **A** es C y **m** y **n** son ambos 0.
- 5 7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que **A** es O, **n** es 1 y **m** es 2.
8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 seleccionado del grupo que consiste en:
 - [1] maleato de 4-((2-fenilimidazo[2,1-b]tiazol-6-il)metil)morfolina,
 - [2] maleato de 6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-2-(piridin-4-il)imidazo[2,1-b]tiazol,
 - [3] maleato de 6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-2-fenilimidazo[2,1-b]tiazol,
 - 10 [4] maleato de 6-((2-(azepan-1-il)etoxi)metil)-2-fenilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol,
 - [5] maleato de 2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-6-fenilimidazo[2,1-b]tiazol,
 - [6] maleato de 6-(azepan-1-ilmetil)-2-fenilimidazo[2,1-b]tiazol,
 - [7] maleato de 6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-2-fenilimidazo[2,1-b]tiazol,
 - [8] maleato de 4-(2-((2-fenilimidazo[2,1-b]tiazol-6-il)metoxi)etil)morfolina,
 - 15 [9] maleato de 6-((2-(azepan-1-il)etoxi)metil)-2-fenilimidazo[2,1-b]tiazol,
 - [10] maleato de 2-fenil-6-((2-(pirrolidin-1-il)etoxi)metil)imidazo[2,1-b]tiazol,
 - [11] maleato de 6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-2-fenilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol,
 - [12] maleato de 2-(azepan-1-ilmetil)-6-fenilimidazo[2,1-b]tiazol,
 - [13] maleato de 2-(4-fluorofenil)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)imidazo[2,1-b]tiazol,
 - 20 [14] maleato de 3-(1-((2-fenilimidazo[2,1-b]tiazol-6-il)metil)piperidin-4-il)fenol

o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso como medicamento.
10. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o afección mediada por receptores sigma.
- 25 11. Un compuesto según la reivindicación 10 en el que la enfermedad o afección es dolor, especialmente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otras afecciones de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia.
 12. Un compuesto según la reivindicación 11 en el que la alodinia es alodinia mecánica o alodinia térmica.
 13. Un compuesto según la reivindicación 11 en el que el dolor neuropático es hiperpatía.
 14. Un compuesto para su uso según la reivindicación 10 en el que la enfermedad es diarrea, trastornos

lipoproteicos, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, migraña, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, glaucoma, déficits de aprendizaje, memoria y atención, trastornos de la cognición, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a fármacos y sustancias químicas incluyendo cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; discinesia tardía, epilepsia, apoplejía, estrés, cáncer, afecciones psicóticas, en particular depresión, ansiedad o esquizofrenia; inflamación o enfermedades autoinmunitarias.

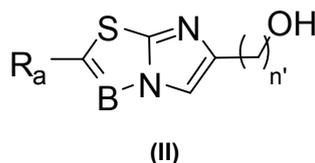
5

15. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general (Iaa) o (Iab):



en las que **R_a**, **R₁** y **R₂** tienen los mismos significados que en la reivindicación 1 y **n'** es 1 o 2, comprendiendo el procedimiento:

10 a) la reacción entre un compuesto de fórmula general (II):



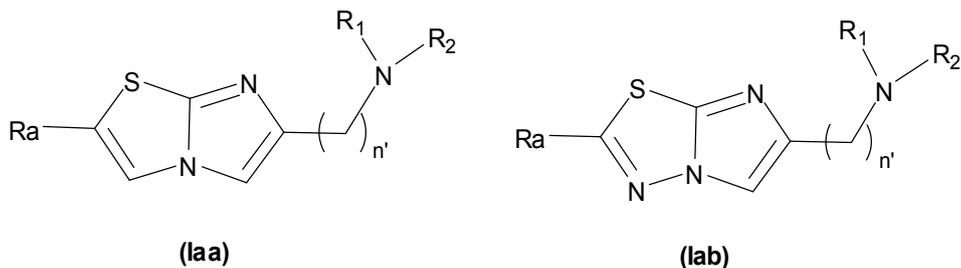
en la que **B** es un C o un N, con un haluro de sulfónido y

b) la reacción del compuesto resultante con un compuesto de fórmula general (III):

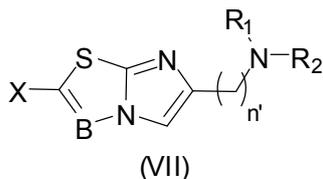
15 R_1R_2NH (III)

llevándose a cabo las reacciones en presencia de una base en un disolvente orgánico.

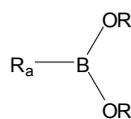
16. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general (Iaa) o (Iab):



20 en las que **R_a**, **R₁** y **R₂** tienen los mismos significados que en la reivindicación 1 y **n'** es 1 o 2, comprendiendo el procedimiento la reacción entre un compuesto de fórmula general (VII):



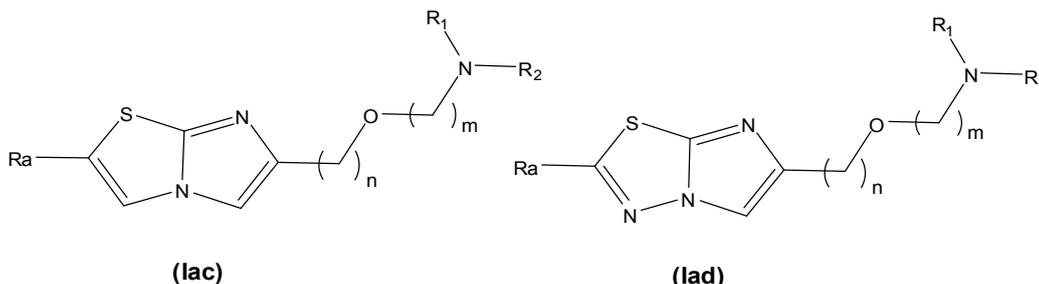
en la que **X** representa un halógeno y **B** un C o un N y un compuesto de fórmula general (VIII):



(VIII)

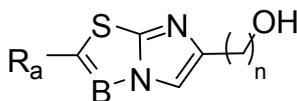
5 en la que cada **R** representa independientemente un hidrógeno, un alquilo C₁₋₆ o ambos R junto con el boro formador de puentes forman un éster cíclico borónico tal como un éster de pinacol de ácido borónico, en presencia de un catalizador adecuado y una base en un disolvente orgánico.

17. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general (Iac) o (Iad):



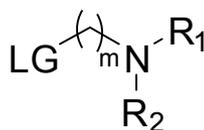
(I)

10 en las que **R_a**, **R₁**, **R₂**, **n** y **m** tienen los mismos significados que en la reivindicación 1, comprendiendo el procedimiento la reacción entre un compuesto de fórmula general (II):



(II)

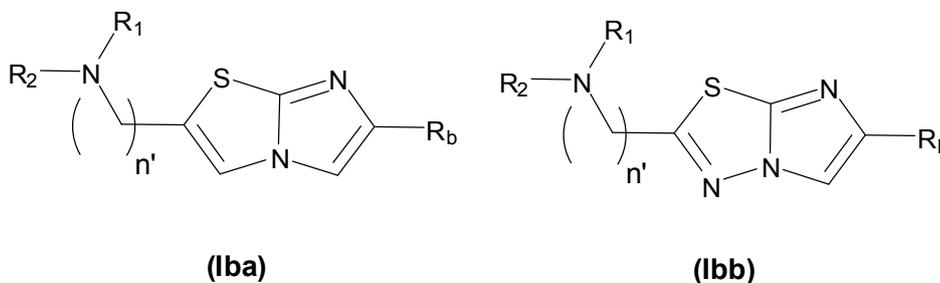
en la que **B** es C o un N y un compuesto de fórmula general (XII):



(XII)

15 en la que LG es un grupo saliente adecuado, preferiblemente un halógeno, en presencia de una base en un disolvente orgánico.

18. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (Iba) o (Ibb):

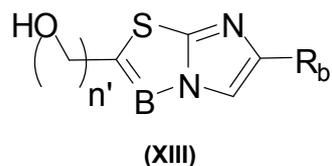


(Iba)

(Ibb)

20 en las que **R_b**, **R₁** y **R₂** tienen los mismos significados que en la reivindicación 1 y **n'** es 1 o 2, comprendiendo el procedimiento:

a) la reacción entre un compuesto de fórmula general (XIII):



en la que **B** es C o N, con un haluro de sulfónido y

b) la reacción del compuesto resultante con un compuesto de fórmula general (III):

5



llevándose a cabo las reacciones en presencia de una base en un disolvente orgánico.

19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal, enantiómero e isómero geométrico/diastereomérico o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un portador, aditivo, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10