



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 266 608**

(51) Int. Cl.:

**A61K 31/428** (2006.01)

**C07D 277/82** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **02790418 .4**

(86) Fecha de presentación : **21.11.2002**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1450797**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **01.09.2004**

(54) Título: **Derivados del benzotiazol.**

(30) Prioridad: **29.11.2001 EP 01128338**

(73) Titular/es: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.**  
**Grenzacherstrasse 124**  
**4070 Basel, CH**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.03.2007**

(72) Inventor/es: **Flohr, Alexander;**  
**Jakob-Roetne, Roland;**  
**Norcross, Roger, David y**  
**Riemer, Claus**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.03.2007**

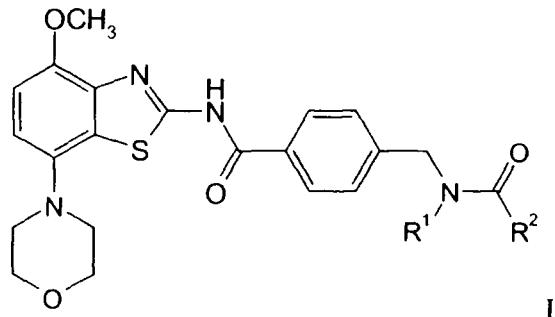
(74) Agente: **Isern Jara, Jorge**

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 del benzotiazol.

5 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general



20 en donde

R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

25 R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono ó -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR'

R' es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ó -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, independientemente entre sí para R'<sub>2</sub>, ó R'<sub>2</sub> puede formar juntamente con el átomo de N un anillo de pirrolidina;

30 n es 1, 2 ó 3;

y a sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los mismos.

35 Se ha descubierto sorprendentemente que los compuestos de fórmula general I son ligandos del receptor de la adenosina. Específicamente, los compuestos de la presente invención tienen una buena afinidad con el receptor A<sub>2A</sub> y una alta selectividad para los receptores A<sub>1</sub> y A<sub>3</sub>.

40 La adenosina modula un amplio margen de funciones fisiológicas mediante la interacción con receptores específicos de la superficie celular. El potencial de los receptores de la adenosina como objetivos diana de fármacos se revisó primeramente en 1982. La adenosina está relacionada tanto estructuralmente como metabólicamente con los nucleótidos bioactivos adenosin trifosfato (ATP), adenosin difosfato (ADP), adenosin monofosfato (AMP) y adenosin monofosfato cíclico (AMPc); con el agente bioquímico de metilación S-adenosil-L-metionina (SAM); y estructuralmente con las coenzimas NAD, FAD y coenzima A; y con el ARN. Juntamente, la adenosina y estos compuestos relacionados, son importantes en la regulación de muchos aspectos del metabolismo celular y en la modulación de 45 diferentes actividades del sistema nervioso central.

50 Los receptores para la adenosina han sido clasificados como receptores A<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub>, A<sub>2B</sub> y A<sub>3</sub>, pertenecientes a la familia de receptores acoplados a la proteína G. La activación de los receptores por la adenosina da origen a una señal del mecanismo de transducción. Estos mecanismos dependen de la proteína G asociada al receptor. Cada uno de los 55 subtipos de receptores de la adenosina ha sido caracterizado clásicamente por el sistema efector de la adenilato ciclase, el cual utiliza el AMPc como un segundo mensajero. Los receptores A<sub>1</sub> y A<sub>3</sub> acoplados con las proteínas G<sub>i</sub> inhiben la adenilato ciclase, ocasionando una disminución en los niveles del AMPc celular, mientras que los receptores A<sub>2A</sub> y A<sub>2B</sub> se acoplan a las proteínas G<sub>s</sub> y activan la adenilato ciclase, ocasionando un aumento en los niveles del AMPc celular. Es sabido que el sistema del receptor A<sub>1</sub> incluye la activación de la fosfolipasa C y la modulación de los canales del ión potasio y de los canales del ión calcio. El subtipo A<sub>3</sub>, además de su asociación con la adenilato ciclase, estimula también la fosfolipasa C y de esta forma activa los canales del ión calcio.

60 El receptor A<sub>1</sub> (326-328 aminoácidos) se clonó a partir de varias especies (canina, humana, rata, perro, pollo, bovina, cobaya) con el 90-95% identificado entre las especies de mamíferos. El receptor A<sub>2A</sub> (409-412 aminoácidos) se clonó a partir de las especies canina, rata, humana, cobaya y ratón. El receptor A<sub>2B</sub> (332 aminoácidos) se clonó a partir de la especie humana y ratón con el 45% de homología de los receptores A<sub>2B</sub> humano con los receptores A<sub>1</sub> y A<sub>2A</sub> humanos. El receptor A<sub>3</sub> (317-320 aminoácidos) se clonó a partir de las especies humana, rata, perro, conejo y oveja.

65 Los subtipos de receptores A<sub>1</sub> y A<sub>2A</sub> están propuestos para jugar papeles complementarios en la regulación de la adenosina del suministro de energía. La adenosina, que es un producto del metabolismo del ATP, se difunde desde la célula y actúa localmente para activar los receptores de la adenosina para disminuir la demanda de oxígeno (A<sub>1</sub>) ó

## ES 2 266 608 T3

aumentar el suministro de oxígeno ( $A_{2A}$ ) y de esta forma reintegrar el equilibrio del suministro de energía: demanda dentro del tejido. Las acciones de ambos subtipos consisten en aumentar la cantidad de oxígeno disponible al tejido y proteger las células contra el daño causado por un corto período de desequilibrio de oxígeno. Una de las importantes funciones de la adenosina endógena es la prevención de daños causados durante traumas tales como la hipoxia, isquemia, hipotensión y ataque cardíaco.

Además, es sabido que la unión del agonista del receptor de la adenosina a los mastocitos que expresan el receptor  $A_3$  de la rata, da como resultado un aumento del inositol trifosfato y de las concentraciones de calcio intracelular, lo cual potencia la secreción inducida por el antígeno de los mediadores inflamatorios. Por lo tanto, el receptor  $A_3$  juega un papel en la mediación de los ataques asmáticos y otras respuestas alérgicas.

La adenosina es un neuromodulador, capaz de modular muchos aspectos de la función fisiológica del cerebro. La adenosina endógena, un engranaje central entre el metabolismo de la energía y la actividad neuronal, varía de acuerdo con el estado del comportamiento y las condiciones (pato)fisiológicas. En condiciones de un aumento de la demanda y una disminución de la disponibilidad de energía (tal como la hipoxia, hipoglicemia, y/o una actividad neuronal excesiva), la adenosina proporciona un poderoso mecanismo realimentado de protección. La interacción con los receptores de la adenosina representa un objetivo diana ideal para la intervención terapéutica en un número de enfermedades neurológicas y psiquiátricas tales como la epilepsia, sueño, trastornos del movimiento (enfermedad de Parkinson o de Huntington), enfermedad de Alzheimer, depresión, esquizofrenia o adicción. Un aumento en la liberación del neurotransmisor sigue a traumas tales como la hipoxia, isquemia y ataques cardíacos. Estos neurotransmisores son fundamentalmente los responsables de la degeneración neuronal y de la muerte neuronal, que ocasiona un daño en el cerebro o la muerte del individuo. Los agonistas del  $A_1$  de la adenosina los cuales imitan los efectos inhibidores centrales de la adenosina, pueden por lo tanto ser útiles como agentes neuroprotectores. La adenosina ha sido propuesta como un agente endógeno anticonvulsivo, que inhibe la liberación del glutamato de las neuronas excitadas e inhiben la inflamación neuronal. Los agonistas de la adenosina por lo tanto, pueden emplearse como agentes antiepilepticos. Los antagonistas de la adenosina estimulan la actividad del SNC y han demostrado ser efectivos como potenciadores de la cognición. Los antagonistas selectivos  $A_{2a}$  tienen un potencial terapéutico en el tratamiento de varias formas de demencia, por ejemplo en la enfermedad de Alzheimer, y de trastornos neurodegenerativos, p. ej., en el ataque apoplético. Los antagonistas del receptor  $A_{2a}$  modulan la actividad de las neuronas estriadas GABAérgicas y regulan los movimientos suaves y bien coordinados, ofreciendo de esta manera una terapia potencial para los síntomas parkinsonianos. La adenosina está también implicada en un número de procesos fisiológicos entre los que están comprendidos la sedación, hipnosis, esquizofrenia, ansiedad, dolor, respiración, depresión y adicción a las drogas (anfetamina, cocaína, opioides, etanol, nicotina, cannabinoides). Los fármacos que actúan en los receptores de la adenosina tienen por lo tanto un potencial terapéutico como sedativos, relajantes musculares, antipsicóticos, ansiolíticos, analgésicos, estimulantes respiratorios, antidepressivos, y para tratar el abuso de las drogas. Pueden utilizarse también en el tratamiento del ADHD (trastorno del déficit de atención y de la hiperactividad).

Un papel importante para la adenosina en el sistema cardiovascular es como agente cardioprotector. Niveles de adenosina endógena aumentan la respuesta a la isquemia e hipoxia, y protegen el tejido cardíaco durante y después de un trauma (preacondicionado). Al actuar en el receptor  $A_1$ , los agonistas  $A_1$  de la adenosina pueden proteger contra la lesión causada por la isquemia miocárdica y la reperfusión. La influencia moduladora de los receptores  $A_{2a}$  sobre la función adrenérgica puede tener implicaciones en una variedad de trastornos tales como la enfermedad de las arterias coronarias y el ataque cardíaco. Los antagonistas  $A_{2a}$  pueden ser terapéuticamente beneficiosos en situaciones en las cuales es deseable una respuesta antiadrenérgica potenciada, tal como p. ej., durante una isquemia miocárdica aguda. Los antagonistas selectivos a los receptores  $A_{2a}$  pueden también potenciar la efectividad de la adenosina en las arritmias supraventriculares terminales.

La adenosina modula muchos aspectos de la función renal, incluyendo la liberación de la renina, el tanto por ciento de filtración glomerular y el flujo sanguíneo renal. Los compuestos que antagonizan los efectos renales de la adenosina tienen un potencial como agentes protectores renales. Además, los antagonistas  $A_3$  y/o  $A_{2B}$  de la adenosina pueden ser de utilidad en el tratamiento del asma y otras respuestas alérgicas o/y en el tratamiento de la diabetes mellitus y la obesidad.

Numerosos documentos describen el conocimiento actual de los receptores de adenosina, por ejemplo las siguientes publicaciones:

*Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 6, (1998), 619-641,

*Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 6, (1998), 707-719,

60 *J. Med. Chem.*, (1998), 41, 2835-2845,

*J. Med. Chem.*, (1998), 41, 3186-3201,

65 *J. Med. Chem.*, (1998), 41, 2126-2133,

*J. Med. Chem.*, (1999), 42, 706-721,

# ES 2 266 608 T3

*J. Med. Chem.*, (1996), 39, 1164-1171,

*Arch. Pharm. Med. Chem.*, 332, 39-41, (1999),

5 *Am. J. Physiol.*, 276, H1113-1116, (1999), ó

Naunyn Schmied, *Arch. Pharmacol.* 362, 375-381, (2000).

Son objeto de la presente invención, los compuestos de la fórmula I, *per se*, el empleo de los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables para la elaboración de medicamentos para el tratamiento de enfermedades, relacionadas con el receptor A<sub>2</sub> de la adenosina, su elaboración, medicamentos basados sobre un compuesto de acuerdo con la invención y su producción así como el empleo de compuestos de fórmula I en el control o prevención de enfermedades basadas en la modulación del sistema de adenosina, tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, neuroprotección, esquizofrenia, ansiedad, dolor, déficits 10 de respiración, depresión, adicción a drogas tales como la anfetamina, cocaína, opioides, etanol, nicotina, cannabinoides, o contra el asma, respuestas alérgicas, hipoxia, isquemia, ataque cardíaco y abuso de substancias. Además, los compuestos de la presente invención pueden ser de utilidad como sedativos, relajantes musculares, antipsicóticos, 15 antiepilepticos, anticonvulsivos y agentes cardioprotectores para trastornos tales como la enfermedad de las arterias coronarias y fallo cardíaco. Las indicaciones más preferidas de acuerdo con la presente invención son aquellas que 20 se basan sobre la actividad antagonista del receptor A<sub>2A</sub>, la cual incluye los trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo el tratamiento o prevención de la enfermedad de Alzheimer, ciertos trastornos depresivos, adicción a las drogas, neuroprotección y enfermedad de Parkinson así como la ADHD.

Como se emplea aquí, el término “alquilo” significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada saturada que 25 contiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo, t-butilo y similares. Los grupos alquilo inferiores preferidos son los grupos con 1 - 4 átomos de carbono.

El término “halógeno” significa cloro, yodo, flúor y bromo.

30 El término “alcoxilo inferior” significa un grupo en donde el radical alquilo es como se ha definido más arriba, el cual está unido por mediación de un átomo de oxígeno.

El término “sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables” comprende las sales con ácidos orgánicos e 35 inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares.

Son compuestos preferidos de la presente solicitud, los compuestos de fórmula I, en donde R<sup>2</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-alquilo 40 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, por ejemplo, los siguientes compuestos:

4-[(2-metoxi-acetilamino)-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida ó

4-[(metoxiacetil-metil-amino)-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida.

45 Son también preferidos, los compuestos en los que R<sup>2</sup> es cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, y R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, por ejemplo, los compuestos siguientes:

4-[(ciclopropanocarbonil-amino)-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,

50 4-[(ciclobutanocarbonil-amino)-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,

4-[(ciclopropanocarbonil-metil-amino)-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida ó

55 4-[(ciclobutanocarbonil-metil-amino)-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida.

Otro grupo de compuestos preferidos son aquellos en donde R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, por ejemplo los compuestos siguientes:

60 N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-[(metil-propionilamino)-metil]-benzamida,

N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-(propionilamino-metil)-benzamida,

4-[(acetil-metil-amino)-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,

65 4-(acetilamino-metil)-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida ó

4-[(etil-propionil-amino)-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida.

# ES 2 266 608 T3

Otros compuestos preferidos son aquellos en los que R<sup>2</sup> es el grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR'<sub>2</sub> y R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

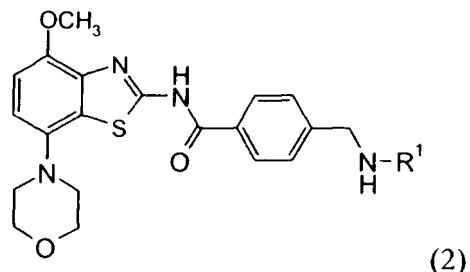
4-[(dimetilaminoacetil-metil-amino)-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,

5 N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-{{[metil-(pirrolidin-1-il-acetil)-amino]-metil}-benzamida.

Los presentes compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse por métodos ya conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante los procedimientos que se describen a continuación, los cuales procedimientos comprenden:

10

a) reacción de un compuesto de fórmula



25

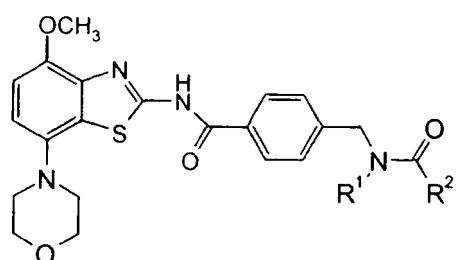
con un compuesto de fórmula



(3)

30

para obtener un compuesto de fórmula



45

en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se ha definido más arriba, y,

si se desea, convirtiendo el compuesto obtenido en las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

50

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse de acuerdo con la variante del procedimiento a) y con el siguiente esquema I:

En el esquema I, la preparación del material de partida (4) y los intermedios (5), (6), (7), (8) y (9) han sido descritos con más detalle en la patente EP 00113219.0.

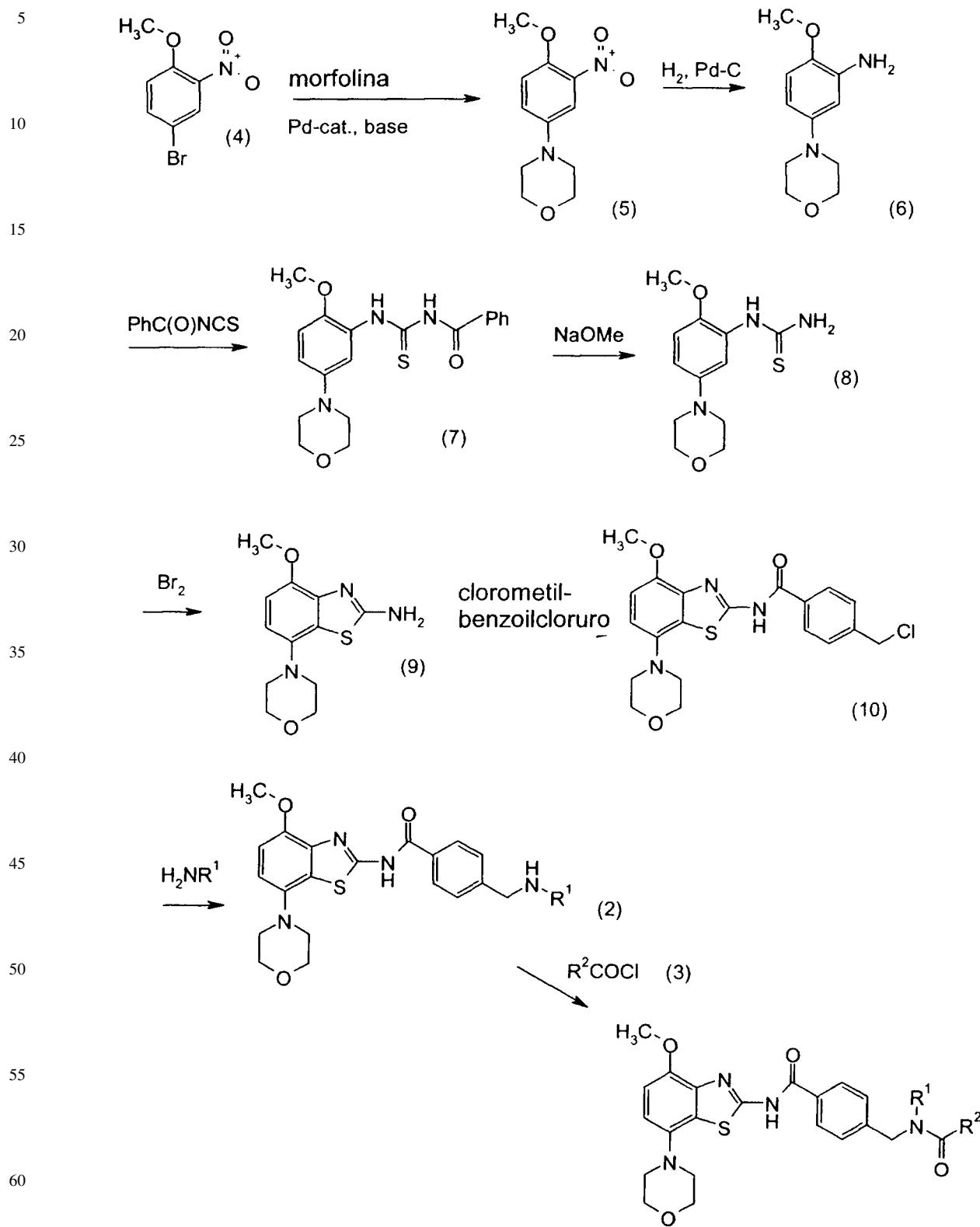
55

60

65

ES 2 266 608 T3

## Esquema I



# ES 2 266 608 T3

en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se han definido más arriba.

Los compuestos de fórmula I se preparan como sigue:

- 5 Un compuesto de fórmula (2) por ejemplo el N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-aminometil-benzamida, disuelto en diclorometano se trata con piridina y con un compuesto de fórmula (3), por ejemplo el cloruro de metoxi-acetilo o cloruro de ciclopropanocarbonilo, y se agitan a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añade solución acuosa saturada de carbonato de sodio, se separan las fases y se extrae la solución acuosa. Las fases orgánicas combinadas se secan, se filtran y se evaporan hasta sequedad y se obtiene el correspondiente compuesto de fórmula I.

## 10 *Aislamiento y purificación de los compuestos*

El aislamiento y purificación de los compuestos y substancias intermedias aquí descritas, pueden efectuarse, si se desea, por cualquier procedimiento adecuado de separación y purificación, tales como por ejemplo, filtración, extracción, cristalización, cromatografía de columna, cromatografía en capa fina, cromatografía en capa gruesa, cromatografía preparativa líquida de baja o alta presión, o una combinación de estos procedimientos. Ilustraciones específicas de procedimientos adecuados de separación y aislamiento pueden efectuarse por referencia a las preparaciones y ejemplos descritos a continuación. Sin embargo, pueden también emplearse por supuesto, otros procedimientos equivalentes de separación o aislamiento.

## 20 *Sales de compuestos de fórmula I*

Los compuestos de fórmula I pueden ser básicos, por ejemplo, en los casos en donde el radical R<sup>2</sup> contiene un grupo básico tal como un grupo amina alifático o aromático. En estos casos, los compuestos de fórmula I pueden ser convertidos en su sal de adición ácida correspondiente.

La conversión se efectúa por tratamiento con por lo menos una cantidad estequiométrica de un ácido apropiado, tal como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Típicamente, la base libre se disuelve en un disolvente orgánico inerte tal como el éter dietílico, acetato de etilo, cloroformo, etanol o metanol y similares, y el ácido se añade en un disolvente similar. La temperatura se mantiene entre 0°C y 50°C. La sal resultante precipita espontáneamente o puede prepararse en solución con un disolvente menos polar.

Las sales de adición ácida de compuestos básicos de fórmula I pueden convertirse en las correspondientes bases libres mediante tratamiento con por lo menos un equivalente estequiométrico de una base adecuada tal como el hidróxido de sodio o de potasio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, amoníaco, y similares.

40 Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables, poseen propiedades farmacológicas valiosas. Específicamente, se ha descubierto que los compuestos de la presente invención son ligandos de receptores de la adenosina y poseen una alta afinidad para el receptor A<sub>2A</sub> de la adenosina.

45 Los compuestos fueron investigados de acuerdo con el ensayo que se da a continuación.

## *Receptor A<sub>2A</sub> de la adenosina humana*

El receptor A<sub>2A</sub> de la adenosina humana se expresó recombinantemente en células de ovario de hamster chino (CHO) empleando el sistema de expresión del virus semliki forest. Las células se recogieron, se lavaron dos veces por centrifugación, se homogeneizaron y se lavaron de nuevo por centrifugación. El sedimento final de membrana, lavado, se suspendió en un tampón de Tris (50 mM) que contenía 120 mM de NaCl, 5 mM de KCl, 2 mM de CaCl<sub>2</sub> y 10 mM de MgCl<sub>2</sub> (pH 7,4) (tampón A). El ensayo de unión [<sup>3</sup>H]-SCH-58261 (Dionisotti y col., 1997, Br J Pharmacol 121, 353; 1 nM), se efectuó en placas de 96 pocillos en presencia de 2,5 µg de proteína de membrana, 0,5 mg de perlas de Ysi-poli-l-lisina SPA, y 0,1 U de adenosina desaminasa en un volumen final de 200 µl de tampón A. La unión no específica se definió empleando un derivado de la amina xantina (XAC; 2 µM). Los compuestos se ensayaron en 10 concentraciones de 10 µM a 0,3 nM. Todos los ensayos se efectuaron por duplicado y se repitieron por lo menos dos veces. Las placas del ensayo se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente antes de la centrifugación y a continuación se determinó el ligando de unión empleando un contador de centelleo Packard Topcount. Se calcularon los valores IC<sub>50</sub> empleando un programa adecuado de curva no lineal y se calcularon los valores Ki usando la ecuación Cheng-Prusoff.

Los compuestos preferidos presentaron un pKi > 8,8.

# ES 2 266 608 T3

Ejemplo nº	hA <sub>2</sub> (pKi)
1	9,1
2	8,9
4	9,2
5	9,1
6	9,2
7	9,0
9	9,0
10	9,0
11	9,3
12	9,1
14	8,9
15	8,9
19	8,8

30 Los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I, pueden emplearse como medicamentos, p. ej., en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse oralmente, p. ej., en forma de comprimidos, comprimidos lacados, grageas, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones. La administración puede, sin embargo, efectuarse también rectalmente, p. ej., en forma de supositorios, parenteralmente p. ej., en forma de soluciones para inyección.

40 Los compuestos de fórmula I pueden ser procesados con soportes farmacéuticamente inertes, inorgánicos u orgánicos, para la producción de preparaciones farmacéuticas. Pueden emplearse la lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácidos estearicos o sus sales y similares, por ejemplo, como tales soportes para comprimidos, comprimidos lacados, grageas y cápsulas de gelatina dura. Soportes adecuados para cápsulas de gelatina blanda son por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos y similares. Dependiendo de la naturaleza de la substancia activa, no se requieren sin embargo, habitualmente, en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Soportes adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, el agua, polioles, glicerina, aceite vegetal y similares. Soportes adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semi-líquidos o líquidos y similares.

45 Las preparaciones farmacéuticas pueden, sin embargo, contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener también otras substancias terapeuticamente valiosas.

50 Son también un objeto de la presente invención, los medicamentos que contienen un compuesto de fórmula I ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un soporte terapéuticamente inerte, así como un procedimiento para su producción, el cual comprende la conversión de uno o más compuestos de fórmula I y/o las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables, y si se desea, otra u otras substancias terapeuticamente valiosas, en una forma de administración galénica, juntamente con uno o más soportes terapéuticamente inertes.

55 De acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula I así como sus sales farmacéuticamente aceptables, son útiles en el control o prevención de enfermedades basadas en la actividad antagonista del receptor de la adenosina, tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, neuroprotección, esquizofrenia, ansiedad, dolor, déficits de respiración, depresión, asma, respuestas alérgicas, hipoxia, isquemia, ataques cardíacos y abuso de substancias. Además, los compuestos de la presente invención pueden ser de utilidad como sedantes, relajantes musculares, antipsicóticos, antiepilepticos, anticonvulsivos y agentes cardioprotectores y para la producción de los correspondientes medicamentos.

60 Las indicaciones más preferidas de acuerdo con la presente invención son aquellas que incluyen trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo el tratamiento o prevención de ciertos trastornos depresivos, neuroprotección y enfermedad de Parkinson.

# ES 2 266 608 T3

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y, se ajustará por supuesto, a las necesidades individuales de cada caso particular. En el caso de la administración oral, la dosificación para adultos puede variar desde aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg por día de un compuesto de fórmula general I ó de la correspondiente cantidad de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosificación diaria puede administrarse como dosis única o en dosis divididas y, además, el límite máximo puede sobrepasarse cuando se considera que está indicado.

## *Formulación de comprimidos (granulación en húmedo)*

10	<u>Item</u>	<u>Ingredientes</u>	<u>mg/comprimido</u>			
			5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
15	1.	Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
	2.	Lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
	3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
	4.	Celulosa microcristalina	30	30	30	150
	5.	Esterato de magnesio	1	1	1	1
20		Total	167	167	167	831

## *Procedimiento de elaboración*

1. Mezclar los items 1,2,3 y 4 y granular con agua purificada.
2. Secar los gránulos a 50°C.
3. Pasar los gránulos a través de un equipo de molienda adecuado.
4. Añadir el item 5 y mezclar durante tres minutos; comprimir en una prensa adecuada.

## *Formulación de cápsulas*

35	<u>Item</u>	<u>Ingredientes</u>	<u>mg/comprimido</u>			
			5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
40	1.	Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
	2.	Lactosa hidratada	159	123	148	---
	3.	Almidón de maíz	25	35	40	70
	4.	Talco	10	15	10	25
	5.	Esterato de magnesio	1	2	2	5
45		Total	200	200	300	600

## *Procedimiento de elaboración*

1. Mezclar los items 1,2, y 3 en un mezclador adecuado durante 30 minutos.
2. Añadir los items 4 y 5 y mezclar durante 3 minutos.
3. Llenar en una cápsula adecuada.

## Ejemplo 1

### 55 4-[(2-metoxi-acetilamino)-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida

Se trata la N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-aminometil-benzamida (100 mg, 0,24 mmoles), disuelta en diclorometano (5 ml), con piridina (29 µl, 0,36 mmoles) y cloruro de metoxi-acetilo (24 µl, 0,32 mmoles) y se agita a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añade carbonato de sodio acuoso saturado (6 ml), las fases se separan y la solución acuosa se extrae dos veces cada una con 5 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio, se filtran y evaporan hasta sequedad. La cromatografía flash (silica, eluyente: diclorometano contenido 3% de metanol) proporcionó el compuesto del título en forma de cristales de color blanco (71% de rendimiento) MS: m/e = 471 (M+H<sup>+</sup>).

65 Se prepararon los compuestos de los ejemplos 2 al 16 siguiendo el método general del ejemplo 1.

# ES 2 266 608 T3

## Ejemplo 2

*4-[(metoxiacetil-metil-amino)-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida*

5 Empleando la N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-metilaminometil-benzamida y el cloruro de metoxi-acetilo, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (83% de rendimiento). MS: m/e = 485 (M+H<sup>+</sup>).

## Ejemplo 3

10 *N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-[(3-metoxi-propionil)-metil-amino]-metil]-benzamida*

15 Empleando la N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-metilaminometil-benzamida y el cloruro de 3-metoxi-propionilo, se preparó el compuesto del título en forma de cristales de color amarillo claro (46% de rendimiento). MS: m/e = 499 (M+H<sup>+</sup>).

## Ejemplo 4

20 *4-[(ciclopropanocarbonil-metil-amino)-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida*

25 Empleando la N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-metilaminometil-benzamida y el cloruro de ciclopropano-carbonilo, se preparó el compuesto del título en forma de cristales de color amarillo claro (82% de rendimiento). MS: m/e = 481 (M+H<sup>+</sup>).

## Ejemplo 5

30 *4-[(ciclobutanocarbonil-metil-amino)-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida*

35 Empleando la N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-metilaminometil-benzamida y el cloruro de ciclobutano-carbonilo, se preparó el compuesto del título en forma de cristales de color amarillo claro (59% de rendimiento). MS: m/e = 495 (M+H<sup>+</sup>).

## Ejemplo 6

40 *N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-[(metil-propionil-amino)-metil]-benzamida*

45 Empleando la N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-metilaminometil-benzamida y el cloruro de propionilo, se preparó el compuesto del título en forma de cristales de color blanco (59% de rendimiento). MS: m/e = 469 (M+H<sup>+</sup>).

## Ejemplo 7

50 *N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-(propionilamino-metil)-benzamida*

55 Empleando la N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-aminometil-benzamida y el cloruro de propionilo, se preparó el compuesto del título en forma de cristales de color blancuzco (34% de rendimiento). MS: m/e = 455 (M+H<sup>+</sup>).

## Ejemplo 8

60 *N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-[(3-metoxi-propionilamino)-metil]-benzamida*

65 Empleando la N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-aminometil-benzamida y el cloruro de 3-metoxi-propionilo, se preparó el compuesto del título en forma de cristales de color blanco (44% de rendimiento). MS: m/e = 485 (M+H<sup>+</sup>).

## Ejemplo 9

70 *4-[(ciclopropanocarbonil-amino)-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida*

75 Empleando la N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-aminometil-benzamida y el cloruro de ciclopropanocarbonilo, se preparó el compuesto del título en forma de cristales de color amarillo claro (64% de rendimiento). MS: m/e = 467(M+H<sup>+</sup>).

# ES 2 266 608 T3

## Ejemplo 10

*4-[(acetil-metil-amino)-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida*

5 Empleando la N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-metilaminometil-benzamida y el cloruro de acetilo, se preparó el compuesto del título en forma de cristales de color blanco (77% de rendimiento). MS: m/e = 455(M+H<sup>+</sup>).

## Ejemplo 11

10 *4-[(ciclobutanocarbonil-amino)-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida*

Empleando la N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-aminometil-benzamida y el cloruro de ciclobutancarbonilo, se preparó el compuesto del título en forma de cristales de color blancuzco (52% de rendimiento). MS: m/e = 481(M+H<sup>+</sup>).

15

## Ejemplo 12

*4-(acetilamino-metil)-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida*

20 Empleando la N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-aminometil-benzamida y el cloruro de acetilo, se preparó el compuesto del título en forma de cristales de color blanco (17% de rendimiento). MS: m/e = 441(M+H<sup>+</sup>).

## Ejemplo 13

25 *4-[(etil-metoxiacetil-amino)-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida*

Empleando la N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-ethylaminometil-benzamida y el cloruro de metoxiacetilo, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (33% de rendimiento). MS: m/e = 499(M+H<sup>+</sup>).

30

## Ejemplo 14

*4-[(etil-propionil-amino)-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida*

35 Empleando la N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-ethylaminometil-benzamida y el cloruro de propionilo, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (47% de rendimiento). MS: m/e = 483 (M+H<sup>+</sup>).

## Ejemplo 15

40

*4-[(dimetilaminoacetyl-metil-amino)-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida*

Empleando la N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-methylaminometil-benzamida y el cloruro de dimetilamino-acetilo, se preparó el compuesto del título en forma de cristales de color amarillo claro (46% de rendimiento). MS: m/e = 498(M+H<sup>+</sup>).

45

## Ejemplo 16

(Producto intermedio)

50

*4-[(cloroacetil-metil-amino)-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida*

Empleando la N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-methylaminometil-benzamida y el cloruro de cloroacetilo, se preparó el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo (51% de rendimiento). MS: m/e = 489(M+H<sup>+</sup>).

55

## Ejemplo 17

De referencia

60

*N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-(2-oxo-pirrolidin-1-il-metil)-benzamida*

Se suspendió hidruro de sodio (48 mg, 0,48 mmoles, 60% en aceite mineral), en dimetilformamida (2,0 ml) y se trató a 0°C con pirrolidin-2-ona. Después de agitar durante 1 hora a 50°C, se añadió N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-clorometil-benzamida (200 mg, 0,48 mmoles), y la solución se agitó durante 5 horas a 80°C. La eliminación de los componentes volátiles al vacío, y la cromatografía flash (silica, eluyente diclorometano/metanol 19:1), proporcionó el compuesto del título en forma de cristales de color blancuzco (86% de rendimiento). MS: m/e = 467(M+H<sup>+</sup>).

## ES 2 266 608 T3

### Ejemplo 18

4-[[{[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-acetil}-metil-amino]-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida

5 Se disolvió 4-[(cloroacetil-metil-amino)-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida (100 mg, 205 mmoles), en N-(2-metoxietil)-metilamina (1,8 ml, 21 mmoles) y la mezcla se agitó durante 2 horas a 55°C. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml) y diclorometano (50 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con 50 ml de diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio 10 y se evaporaron. La cromatografía flash (silica, diclorometano contenido 5% de metanol), proporcionó el compuesto del título en forma de cristales de color blanco (74% de rendimiento), pf 171-173°C. MS: m/e = 542(M+H+).

Siguiendo el método general del ejemplo 18, se preparó el compuesto del ejemplo 19.

### Ejemplo 19

N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-{{[metil-(pirrolidin-1-il-acetil)-amino]-metil}-benzamida

20 Empleando el 4-[(cloroacetil-metil-amino)-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida y pirrolidina, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales de color blanco (61% de rendimiento), pf 114-116°C. MS: m/e = 524(M+H+).

25

30

35

40

45

50

55

60

65

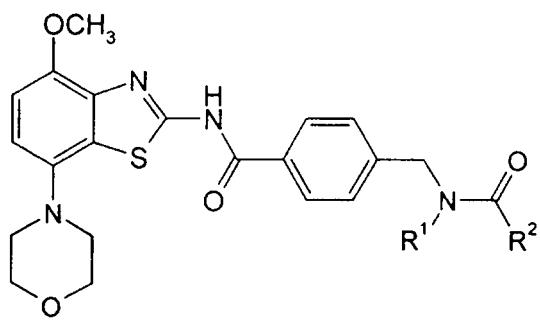
## REIVINDICACIONES

## 1. Compuestos de fórmula general

5

10

15



20 en donde

$R^1$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ ;

25  $R^2$  es alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-(CH_2)_n-O$ -alquilo  $C_1-C_6$ , -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono ó  $-(CH_2)_n-NR'$ ;  
 $R'$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  ó  $-(CH_2)_n-O$ -alquilo  $C_1-C_6$ , independientemente entre sí para  $R'$ , ó  $R'$  puede

formar juntamente con el átomo de N un anillo de pirrolidina;

30 n es 1, 2 ó 3;

35 y las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  $R^2$  es  $-(CH_2)_n-O$ -alquilo  $C_1-C_6$ , y  $R^1$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ .

35 3. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto es la

4-[(2-metoxi-acetilamino)-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida ó la

40 4-[(metoxiacetyl-metil-amino)-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida.

4. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  $R^2$  es cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y  $R^1$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ .

45 5. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el compuesto es

4-[(ciclopropanocarbonil-amino)-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,

4-[(ciclobutanocarbonil-amino)-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,

50 4-[(ciclopropanocarbonil-metil-amino)-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida ó

4-[(ciclobutanocarbonil-metil-amino)-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida.

55 6. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  $R_2$  es alquilo  $C_1-C_6$ , y  $R_1$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ .

7. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el compuesto es

60 N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-[(metil-propionil-amino)-metil]-benzamida,

N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-(propionilamino-metil)-benzamida,

65 4-[(acetil-metil-amino)-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,

4-(acetilamino-metil)-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida ó

4-[(etil-propionil-amino)-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida.

ES 2 266 608 T3

8. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R<sup>2</sup> es el grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR'<sub>2</sub> y R<sup>1</sup> es alquilo inferior.

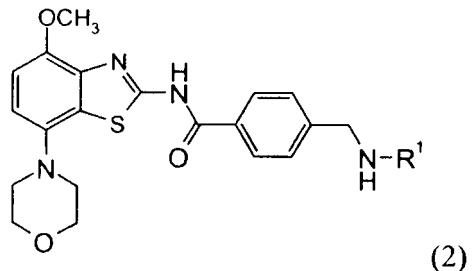
9. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el compuesto es

5 4-[dimetilaminoacetil-metil-amino)-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida

N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-{[metil-(pirrolidin-1-il-acetyl)-amino]-metil}-benzamida

10 10. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I como se ha definido en las reivindicaciones  
1 - 9, el cual procedimiento comprende:

a) reacción de un compuesto de fórmula

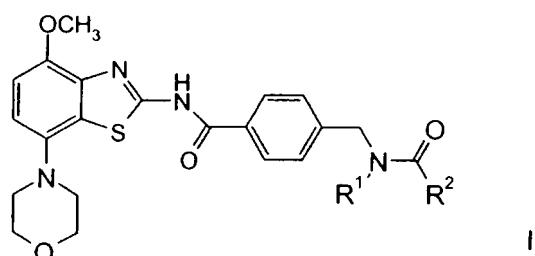


25

con un compuesto de fórmula



para obtener un compuesto de fórmula



45 en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se ha definido en la reivindicación 1, y

si se desea, convirtiendo el compuesto obtenido en las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

50 11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, siempre que esté preparado mediante un procedimiento como se ha reivindicado en la reivindicación 10, ó por un método equivalente.

12. Un medicamento que contiene uno o más compuestos como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y excipientes farmacéuticamente aceptables.

55 13. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 12, para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el receptor de la adenosina.

14. El empleo de un compuesto en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades.

60 15. El empleo de un compuesto en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para la elaboración de los correspondientes medicamentos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el receptor A<sub>2A</sub> de la adenosina.

65