



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 327 278**

(51) Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **06841585 .0**
(96) Fecha de presentación : **21.12.2006**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1973907**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **01.10.2008**

(54) Título: **Hidrazidas del ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-il-acético, procesos, usos y composiciones.**

(30) Prioridad: **03.01.2006 EP 06100030**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.10.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.10.2009

(73) Titular/es: **Ferrer Internacional, S.A.**
Gran Vía Carles III, 94
08028 Barcelona, ES

(72) Inventor/es: **Falcó, José Luís;**
Palomer, Albert y
Guglietta, Antonio

(74) Agente: **Zea Checa, Bernabé**

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

Hidrazidas del ácido imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il-acético, procesos, usos y composiciones.

5 Sector técnico

La presente invención se refiere a agentes con afinidad sobre el receptor GABA_A, concretamente a hidrazidas del ácido imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il-acético, y más concretamente a hidrazidas del ácido (6-metil-2-*p*-tolil-imidazo [1,2-*a*]piridin-3-il)-acético.

10 Estado de la técnica anterior

El receptor GABA_A (ácido gama-aminobutírico_A) es una proteína de estructura pentamérica que forma un canal iónico de membrana. El receptor GABA_A está implicado en la regulación de la sedación, la ansiedad, la tensión muscular, la actividad epileptogénica y las funciones de la memoria. Estas acciones se deben a subunidades definidas del receptor GABA_A, especialmente las subunidades α_1 y α_2 .

La sedación es modulada por la subunidad α_1 . El Zolpidem se caracteriza por una gran afinidad sobre los receptores α_1 y su acción sedante e hipnótica es mediada por dichos receptores *in vivo*. Análogamente, la acción hipnótica del Zaleplón está mediada también por los receptores α_1 .

La acción ansiolítica del Diazepam está mediada por el aumento de la transmisión GABAérgica en una población de neuronas que expresan los receptores α_2 . Esto indica que los receptores α_2 son dianas altamente específicas para el tratamiento de la ansiedad.

La relajación muscular en el Diazepam está mediada principalmente por los receptores α_2 , dado que estos receptores exhiben una expresión altamente específica en la médula espinal.

El efecto anticonvulsivo del Diazepam se debe en parte a los receptores α_1 . En el Diazepam, compuesto que disminuye la memoria, la amnesia anterógrada está mediada por los receptores α_1 .

El receptor GABA_A y sus subunidades α_1 y α_2 han sido revisados extensamente por H. Möhler y col. (J. Pharmacol. Exp. Ther., 300, 2-8, 2002); H. Möhler y col. (Curr. Opin. Pharmacol., 1, 22-25, 2001); U. Rudolph y col. (Nature, 401, 796-800, 1999); y D. J. Nutt y col. (Br. J. Psychiatry, 179, 390-396, 2001).

El Diazepam y otras benzodiazepinas clásicas se usan comúnmente como ansiolíticos, hipnóticos, anticonvulsivos y relajantes musculares. Sus efectos secundarios incluyen la amnesia anterógrada, la disminución de la actividad motora y la potenciación de los efectos del etanol.

El insomnio es una enfermedad altamente prevalente. En su forma crónica afecta a un 10% de la población y a un 30% cuando además se calcula el insomnio transitorio. El insomnio se describe como la dificultad en quedarse dormido o en mantener el sueño y está asociado a importantes efectos de resaca al día siguiente tales como cansancio, falta de energía, baja concentración e irritabilidad. El impacto social y sanitario de esta dolencia es importante y da lugar a evidentes repercusiones socioeconómicas.

Los tratamientos farmacológicos utilizados para tratar el insomnio incluyeron en primer lugar los barbitúricos y el hidrato de cloral, pero estos medicamentos provocan numerosos efectos adversos reconocidos (toxicidad por sobredosis, inducción metabólica, dependencia y tolerancia elevadas) además afectan la arquitectura del sueño disminuyendo sobre todo la duración y el número de etapas del sueño REM. Posteriormente, las benzodiazepinas supusieron un importante avance terapéutico a causa de su menor toxicidad, pero siguieron presentando problemas graves de dependencia, relajación muscular, amnesia y fenómenos de rebote del insomnio al retirar la medicación.

La última aproximación terapéutica reconocida ha sido la introducción de los compuestos hipnóticos no-benzodiazepínicos como las pirrolo[3,4-*b*]pirazinas (Zopiclona), las imidazo[1,2-*a*]piridinas (Zolpidem) y por último las pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas (Zaleplón). Posteriormente, han iniciado el desarrollo dos nuevas pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas, el Indiplón y el Ocinaplón, este último con acción más bien ansiolítica. Todos estos compuestos presentan una rápida inducción del sueño y poseen menores efectos de resaca al día después, menor potencial de abuso y menor riesgo de insomnio de rebote que las benzodiazepinas. El mecanismo de acción de estos compuestos es la activación alostérica del receptor GABA_A mediante su unión al lugar de unión de las benzodiazepinas (C.F.P. George, The Lancet, 358, 1623-1626, 2001). Si bien las benzodiazepinas son ligandos inespecíficos en el lugar de unión del receptor GABA_A, el Zolpidem y Zaleplón muestran una mayor selectividad por la subunidad α_1 . A pesar de ello siguen afectando la arquitectura del sueño y en tratamientos prolongados pueden inducir dependencia.

La investigación de nuevos compuestos activos para el tratamiento del insomnio responde a una necesidad sanitaria fundamental porque incluso los hipnóticos de reciente introducción en terapéutica siguen afectando la arquitectura del sueño y en tratamientos prolongados pueden inducir dependencia.

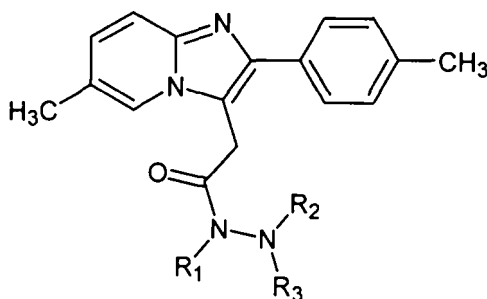
Es por tanto deseable concentrarse en el desarrollo de nuevos hipnóticos con menor riesgo de efectos secundarios.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a nuevas hidrazidas del ácido imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il-acético, las cuales son activas frente al receptor GABA_A y, particularmente, frente a las subunidades α_1 y α_2 de dicho receptor. Como consecuencia, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento y la prevención de todas aquellas enfermedades mediadas por las subunidades α_1 y α_2 del receptor GABA_A. Son ejemplos no limitativos de dichas enfermedades, las alteraciones del sueño, preferentemente el insomnio, la ansiedad y la epilepsia. Son ejemplos no limitativos de las indicaciones propias de los compuestos de la presente invención todas aquellas enfermedades o situaciones, tales como el insomnio o la anestesia, en las que se requiere una inducción del sueño, de la sedación o de la relajación muscular.

Algunos compuestos de la presente invención están relacionados estructuralmente al compuesto N,N,6-trimetil-2-*p*-tolilimidazo[1,2-*a*]piridina-3-acetamida, Zolpidem, descrito en la Patente US 4,382,938, pero son distintos a nivel de patentabilidad a causa de sus mejores propiedades tal como se relacionan en la sección "Descripción detallada de la invención".

Así, la presente invención describe una nueva clase de compuestos representados por la fórmula (I):



(I)

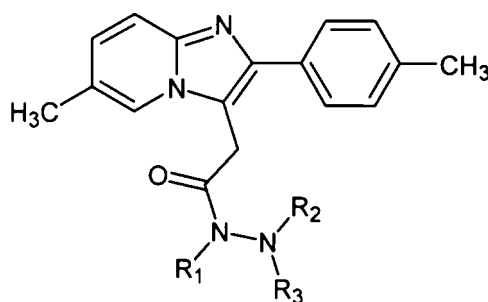
y las correspondientes sales farmacéuticamente aceptables, polimorfos, hidratos, tautómeros, solvatos, y estereoisómeros, donde R_1 , R_2 y R_3 son tal como se define más abajo, los cuales son ligandos del receptor GABA_A.

Es otro objeto de la invención proporcionar procedimientos de síntesis para preparar los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables.

También forma parte de la invención el uso de los compuestos de fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir las enfermedades asociadas con la modulación del receptor GABA_A tales como la ansiedad, epilepsia y trastornos del sueño incluyendo el insomnio, y para inducir sedación-hipnosis, anestesia, sueño y relajación muscular.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a nuevas hidrazidas del ácido (6-metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-acético de fórmula (I):



(I)

donde

R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquil(C₁-C₆) de cadena lineal o ramificada, alquenal(C₂-C₆), alquín(C₂-C₆) y cicloalquil(C₃-C₆);

R₂ y R₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquil(C₁-C₆) de cadena lineal o ramificada, alquenal(C₂-C₆), alquín(C₂-C₆), cicloalquil(C₃-C₆) y R₄CO, o bien R₂ y R₃ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo heterocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, o un grupo NCR₅R₆;

R₄ se selecciona del grupo que consiste en alquil(C₁-C₆) de cadena lineal o ramificada, cicloalquil(C₃-C₆), aril opcionalmente sustituido y heteroaril opcionalmente sustituido;

R₅ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquil(C₁-C₆) de cadena lineal o ramificada, cicloalquil(C₃-C₆) y aril opcionalmente sustituido;

R₆ se selecciona del grupo que consiste en alquil(C₁-C₆) de cadena lineal o ramificada, cicloalquil(C₃-C₆) y aril opcionalmente sustituido;

o bien R₅ y R₆ pueden formar, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, un anillo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido; y

las correspondientes sales farmacéuticamente aceptables, polimorfos, hidratos, tautómeros, solvatos, y estereoisómeros.

Preferiblemente R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metil; y R₂ y R₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, acetil y 2-tiofencarbonil, o bien R₂ y R₃ forman, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un heterociclo seleccionado entre 1-morfolinil y 1,2,4-triazin-4-il, o un grupo NCR₅R₆ seleccionado entre etilidenamino, isopropilidenamino y 4-clorobencilidenamino.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" aquí empleado incluye cualquier sal formada con ácidos orgánicos e inorgánicos, tales como el ácido bromhídrico, clorhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, acético, adípico, aspártico, benceno-sulfónico, benzoico, cítrico, etan-sulfónico, fórmico, fumárico, glutámico, láctico, maleico, málico, malónico, mandélico, metansulfónico, 1,5-naftalendisulfónico, oxálico, píválico, propiónico, p-toluenosulfónico, succínico, tartárico y similares.

La presente invención comprende los compuestos:

N'-[2-(6-Metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-acetil]-hidrazida del ácido tiofeno-2-carboxílico;

N'-Acetil-hidrazida del ácido (6-metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-acético;

Hidrazida del ácido (6-metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-acético;

2-(6-Metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-N-morfolin-4-il-acetamida;

2-(6-Metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-N-[1,2,4]triazol-4-il-acetamida;

N-Metil-hidrazida del ácido (6-metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-acético;

(4-Clorobenciliden)-hidrazida del ácido (6-metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-acético;

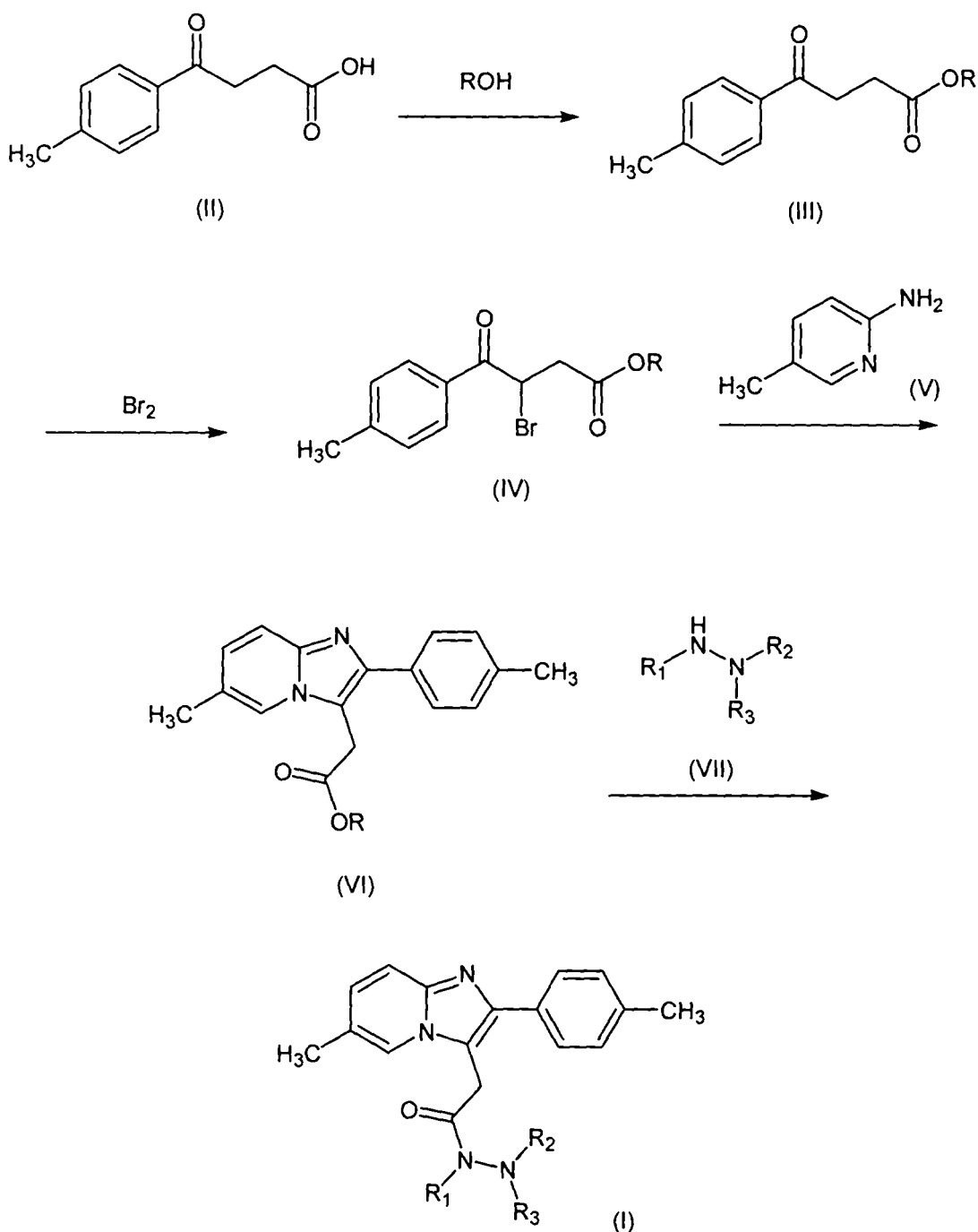
Etiliden-hidrazida del ácido (6-metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-acético; y

Isopropiliden-hidrazida del ácido (6-metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-acético.

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para obtener los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la fórmula general (I) se pueden preparar de acuerdo con la reacción del Esquema 1.

Esquema 1



Se lleva a cabo una estereificación de Fischer del cetoácido (II) con un alcohol ROH para obtener el correspondiente éster (III). Dicho éster se lleva a bromación en ácido acético a temperatura ambiente para rendir el bromo-cetoéster (IV). Una ciclación con 2-amino-5-metilpiridina (V) proporciona el éster del ácido imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il-acético (VI). Finalmente, la sustitución acíclica empleando una hidrazina sustituida (VII) en un disolvente adecuado a reflujo da la correspondiente hidrazida final del ácido imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il-acético (I). Los disolventes adecuados que se utilizan en esta reacción se seleccionan preferiblemente entre alcoholes ($\text{C}_1\text{-C}_6$) de cadena lineal o ramificada, más preferiblemente metanol, o las respectivas mezclas.

En el caso de las N'-acil hidrazidas (I, $R_2 = R_4CO$), se requiere un paso final que consiste en hacer reaccionar (I, $R_2 = H$) con el correspondiente cloruro de ácido R_4COCl en un disolvente adecuado a temperatura ambiente. Los disolventes adecuados que se emplean en esta reacción se seleccionan preferiblemente entre los alcanos halogenados, más preferiblemente el diclorometano. La reacción tiene lugar convenientemente en presencia de un compuesto básico.

5 Como compuestos básicos no limitativos se utilizan los carbonatos alcalino o alcalinotérreos o carbonatos ácidos, o alquil-, dialquil- o trialquilaminas, específicamente la trietilamina, o las respectivas mezclas, y similares.

En el caso de las alquil-(o aril-)iden hidrazidas (I, $NR_2R_3 = NCR_5R_6$), se requiere un paso final que consiste en hacer reaccionar (I, $R_2 = R_3 = H$) con el correspondiente aldehído o cetona, R_5COR_6 , en un disolvente adecuado a

10 temperatura ambiente. Los disolventes adecuados que se emplean en esta reacción se seleccionan preferiblemente entre los alcoholes (C_1-C_6) de cadena lineal o ramificada, más preferiblemente el metanol, o las respectivas mezclas.

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar el uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir la ansiedad en seres humanos o animales mamíferos.

15

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar el uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir la epilepsia en seres humanos o animales mamíferos.

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar el uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir los trastornos del sueño en seres humanos o animales mamíferos.

20

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar el uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir el insomnio en seres humanos o animales mamíferos.

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar el uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para inducir sedación-hipnosis en seres humanos o animales mamíferos.

25

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar el uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para inducir anestesia en seres humanos o animales mamíferos.

30

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar el uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para modular el tiempo necesario en inducir sueño y su duración en seres humanos o animales mamíferos.

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar el uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para inducir relajación muscular en seres humanos o animales mamíferos.

35

La presente invención también se refiere a un método de tratamiento o a la prevención de un ser humano o de un animal mamífero que padecen de enfermedades asociadas a la modulación del receptor $GABA_A$, el cual consiste en administrar a dicho ser humano o animal mamífero, que lo requiera, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o la respectiva sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, hidrato, tautómero, solvato o estereoisómero junto con los diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Más concretamente, las enfermedades asociadas a la modulación del receptor $GABA_A$ comprenden las enfermedades asociadas a la modulación de las subunidades α_1 y/o α_2 del receptor $GABA_A$. Una lista no limitativa de dichas enfermedades comprende la ansiedad,

40

45 epilepsia, trastornos del sueño, incluyendo el insomnio, y semejantes.

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que contenga un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, hidrato, tautómero, solvato o estereoisómero en combinación con excipientes terapéuticamente inertes.

50

Las composiciones incluyen aquéllas que son adecuadas para la administración oral, rectal y parenteral (incluyendo las vías subcutánea, intramuscular e intravenosa), si bien la vía más adecuada dependerá de la naturaleza y severidad de la patología que está siendo tratada. La vía de administración más preferible de la presente invención es la vía oral. Las composiciones pueden presentarse apropiadamente en forma de unidosis, y prepararse por medio de cualquiera de los métodos conocidos en farmacia.

55

El compuesto activo se puede mezclar con un excipiente farmacéutico siguiendo las técnicas farmacéuticas convencionales de formulación. El excipiente puede tomar una gran variedad de formas dependiendo de la forma de presentación deseada para la administración, p.ej. la oral o parenteral (incluyendo las inyecciones intravenosas o infusiones). Al preparar las composiciones para la presentación oral se pueden emplear cualquiera de los medios farmacéuticos usuales, los cuales incluyen, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, saborizantes, conservantes, colorantes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales (tales como, por ejemplo, suspensiones, soluciones, emulsiones y elixires); aerosoles; o excipientes tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de preparaciones sólidas orales (tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, y comprimidos), siendo preferidas las preparaciones sólidas orales de las preparaciones líquidas orales.

60

65

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma de unidosis oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean excipientes farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden ser recubiertos empleando técnicas convencionales acuosas o no acuosas.

- 5 Un rango de dosificación adecuado para usar es una dosis total diaria de entre aproximadamente 0.01 mg y aproximadamente 100.00 mg, dada como administración única o en dosis divididas si es necesario.

Los compuestos de la presente invención poseen una alta afinidad por las subunidades α_1 y α_2 del receptor GABA_A. Los resultados *in vitro* concuerdan con los resultados *in vivo* obtenidos en las pruebas de sedación-hipnosis.

10 De acuerdo con los resultados obtenidos, ciertos compuestos de la presente invención han demostrado poseer actividad farmacológica tanto *in vitro* como *in vivo*, la cual ha sido semejante o superior al compuesto del estado de la técnica Zolpidem. Todos estos resultados apoyan su uso en enfermedades o afecciones moduladas por las subunidades α_1 y α_2 del receptor GABA_A, tales como el insomnio o anestesia, en los cuales se requiere una inducción del sueño, una inducción de la sedación o una inducción de la relajación muscular.

La actividad farmacológica de los compuestos de la presente invención se ha determinado por medio de los siguientes ensayos.

20 a) *Ensayos de unión a ligando. Determinación de la afinidad de los compuestos ensayados por las subunidades α_1 y α_2 del receptor GABA_A*

Se han utilizado ratas macho Sprague-Dawley de peso comprendido entre 200-250 g en el momento del experimento. Tras decapitación del animal, se extrae el cerebelo (tejido que contiene mayoritariamente la subunidad α_1 del receptor GABA_A) y la médula espinal (tejido que contiene mayoritariamente la subunidad α_2 del receptor GABA_A). La preparación de las membranas se ha realizado según el método descrito por J. Lamé y col. (Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry, 24, 979-991, 2000) y H. Noguchi y col. (Eur. J. Pharm., 434, 21-28, 2002) ligeramente modificado. Los tejidos, una vez pesados, se suspenden en Tris-HCl 50 mM (pH 7.4), 1:40 (V/V), o sacarosa 0.32 M en el caso de la médula espinal, se homogeneizan y, a continuación, se centrifugan a 20000 g durante 10 min a 7°C. El pellet obtenido se resuspende en las mismas condiciones, centrifugándose otra vez. El pellet se resuspende finalmente a un volumen mínimo y se guarda durante toda la noche a -80°C. Al día siguiente, se repite el proceso hasta resuspenderse el pellet final en una relación 1:10 (V/V) en el caso del cerebelo y en una relación 1:5 (V/V) en el caso de la médula espinal.

35 Para estudiar la afinidad de los compuestos se han realizado ensayos de competición utilizando como ligando marcado el Flumazenilo. Los ensayos se han realizado según los métodos descritos por S. Arbilla y col. (Eur. J. Pharmacol., 130, 257-263, 1986); e Y. Wu y col. (Eur. J. Pharmacol., 278, 125-132, 1995) con placas Microtiter de 96 pocillos. Se incuban las membranas que contienen los receptores objetos de estudio, el Flumazenilo (marcado radiactivamente a una concentración final de 1 nM), y concentraciones ascendentes de los compuesto de ensayo (en un volumen total de 230 μ l en tampón Tris-HCl 50 mM, pH 7.4). En paralelo, se incuban las membranas únicamente con el Flumazenilo marcado (unión total, 100%) y en presencia de una concentración elevada de Flumazenilo sin marcar (unión inespecífica, estimación % del ligando marcado). Las reacciones se inician al añadir el ligando marcado y se incuban durante 60 minutos a una temperatura de 4°C. Al finalizar el periodo de incubación, se llevan 200 μ l de la mezcla de reacción a una placa multiscreen (Millipore) y se filtran utilizando un colector de vacío y se lavan tres veces con tampón de ensayo frío. Las placas multiscreen están equipadas con un filtro GF/B en el cual quedan retenidas las membranas con los receptores y el ligando marcado que se ha unido a éstos. Después de lavar, las placas se dejan secar. Una vez secas, se añade líquido de centelleo y se dejan durante toda la noche en agitación. El día siguiente se efectúa el recuento en las placas utilizando un contador de centelleo Perkin-Elmer Microbeta.

Para el análisis de los resultados se ha calculado el porcentaje de unión específica para cada concentración del compuesto de ensayo según la ecuación siguiente:

$$55 \quad \% \text{ unión específica} = (X - N / T - N) \times 100$$

donde,

60 X: cantidad de ligando unido para cada concentración del compuesto.

T: unión total, cantidad máxima unida al ligando marcado.

65 N: unión inespecífica, cantidad de ligando marcado unido de forma inespecífica, independiente del receptor utilizado.

ES 2 327 278 T3

Todas las concentraciones de cada compuesto se han ensayado por triplicado y se han utilizado sus valores medios para determinar los valores experimentales de % de unión específica frente a la concentración de compuesto. Los datos de afinidad se expresan como % de inhibición a concentraciones de 10^{-5} M y 10^{-7} M. Los resultados de estas pruebas se detallan en las Tablas 1 y 2.

TABLA 1

Afinidad por la subunidad α_1 del receptor GABA_A

Compuesto	% Inhib 10^{-5} M	% Inhib 10^{-7} M
Ejemplo 3	98.7	55.9
Ejemplo 6	99.0	59.1
Ejemplo 7	46.1	0.9
Ejemplo 8	97.6	25.2
Ejemplo 9	98.5	24.2
Zolpidem	73.6	--

TABLA 2

Afinidad por la subunidad α_2 del receptor GABA_A

Compuesto	% Inhib 10^{-5} M	% Inhib 10^{-7} M
Ejemplo 3	80.8	25.8
Ejemplo 6	71.6	2.0
Ejemplo 8	88.6	11.2
Ejemplo 9	86.6	21.9
Zolpidem	74.1	19.9

b) *Determinación in vivo de la actividad sedante-hipnótica predictiva*

Los efectos *in vivo* de estos compuestos han sido evaluados mediante una prueba predictiva de sedación-hipnosis en ratón (D. J. Sanger y col., Eur. J. Pharmacol., 313, 35-42, 1996; y G. Griebel y col., Psychopharmacology, 146, 205-213, 1999).

Se han utilizado grupos de 5-8 ratones macho CD1 de 22-26 g de peso en el momento de la prueba. Los compuestos de ensayo se administran, en suspensión en agar al 0.25% con una gota de Tween 80, por vía intraperitoneal en dosis únicas equimoleculares y a un volumen de administración de 10 ml/Kg. Los animales control han recibido sólo el vehículo. Mediante un aparato Smart System (Panlab, S.L., España) se cuantifica, el desplazamiento en cm realizado por cada ratón a intervalos de 5 min durante un período de 30 min después de la administración. Se calcula el porcentaje de inhibición del desplazamiento de los animales tratados respecto a los animales control despreciando los primeros 5 min. Los resultados de esta prueba se detallan en la Tabla 3.

TABLA 3

Determinación in vivo de la actividad sedante-hipnótica en el ratón

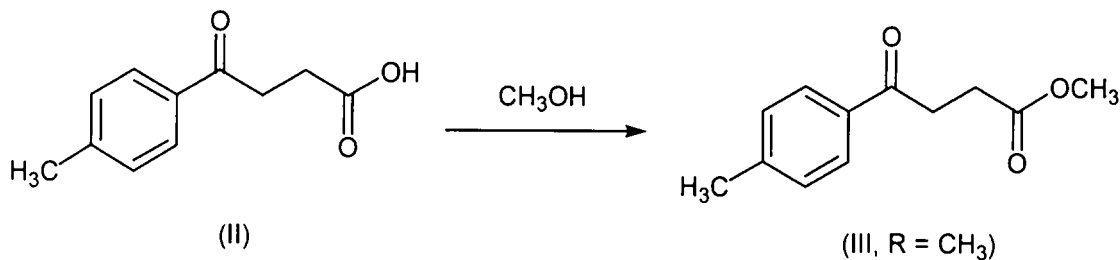
Compuesto	% Inhibición - Actividad motora
Ejemplo 3	92.03
Ejemplo 6	93.42
Ejemplo 7	25.05
Ejemplo 8	90.16
Ejemplo 9	92.03
Zolpidem	91.70

En efecto, cuando se obtiene la curva dosis-respuesta, el compuesto del Ejemplo 3 ha mostrado *in vivo* una potencia dos veces mayor en inhibir la actividad motora espontánea ($DI_{50} = 1.9 \mu\text{mol/kg}$) en comparación al Zolpidem ($ID_{50} = 4.4 \mu\text{mol/kg}$), compuesto del estado de la técnica utilizado como control positivo en este ensayo.

Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran el objeto de la presente invención.

Ejemplo A

Preparación del cetoéster intermedio (III, R = CH₃)



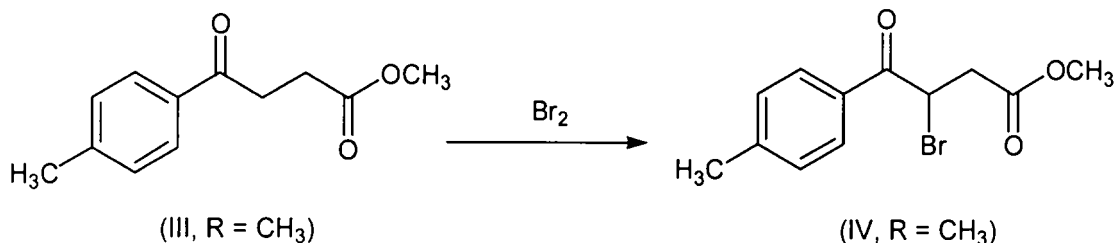
A una solución de (II) (1 eq) en metanol se añade gota a gota una solución de H₂SO₄ concentrado (0.5 eq) en metanol. La mezcla se agita a reflujo durante 30 minutos. Se elimina el disolvente al vacío y el residuo se extrae con diclorometano/NaOH 1 N y con diclorometano/agua. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se filtra, y el disolvente se elimina al vacío para dar el cetoéster (III, R = CH₃).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.77-7.14 (m, 4H, Ar), 3.67 (s, 3H, OCH₃), 2.94 (t, 2H, CH₂CO), 2.44 (t, 2H, CH₂COO), 2.35 (s, 3H, CH₃).

MS (ES) m/z = 207 (MH⁺)

HPLC = 100%.

Ejemplo B

Preparación del bromocetoéster intermedio (IV, R = CH₃)

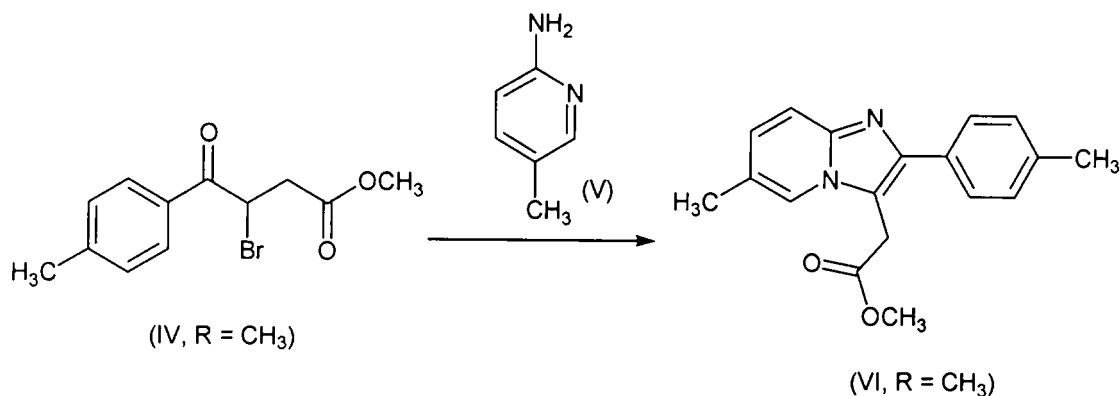
A una solución de (III, R = CH₃) (1 eq) en ácido acético se añade gota a gota una solución de bromo (2.2 eq) en ácido acético. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se elimina al vacío y el residuo se extrae con diclorometano/NaOH 1 N y con diclorometano/agua. La fase orgánica Na₂SO₄ se filtra, y el disolvente se elimina al vacío para dar el bromocetoéster (IV, R = CH₃).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.90-7.03 (m, 4H, Ar), 5.60 (t, 1H, CHBr), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 2.85 (t, 2H, CH₂COO), 2.32 (s, 3H, CH₃).

MS (ES) m/z = 285 (M), 287 (M⁺2H)

HPLC = 100%.

Ejemplo C

Preparación del éster intermedio del ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-il-acético intermedio (VI, R = CH₃)

A una solución de (IV R = CH₃) (1 eq) en acetonitrilo se añade una solución de (V) (1.2 eq) en acetonitrilo. La mezcla se agita a reflujo durante 2 h. Se elimina el disolvente al vacío y el residuo se extrae con diclorometano/HCl 1 N y con diclorometano/agua. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se filtra, y se elimina el disolvente al vacío para dar el éster del ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-il-acético (VI, R = CH₃).

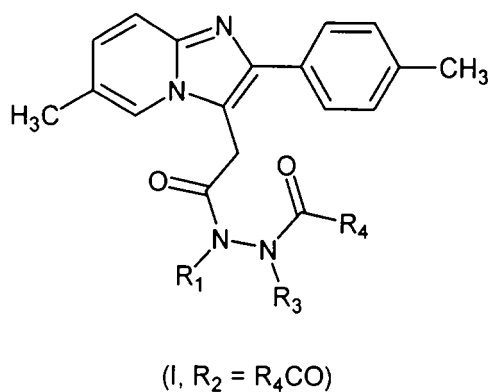
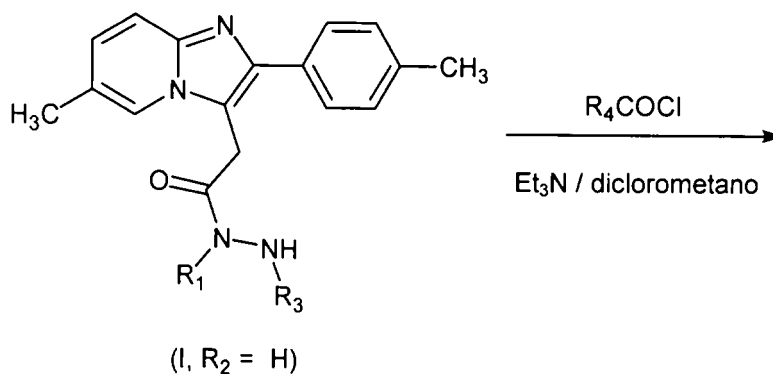
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.80-6.80 (m, 7H, Ar), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 3.45 (s, 2H, CH₂), 2.35 (s, 3H, CH₃), 3.32 (s, 3H, CH₃).

MS (ES) m/z = 295 (MH⁺)

HPLC = 100%.

Ejemplo D

Procedimiento general para preparar las *N'*-acil hidrazidas del ácido imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il-acético (*I*, $R_2 = R_4CO$)

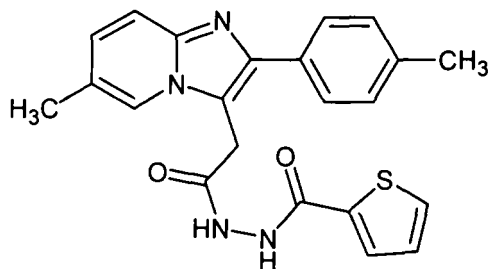


A una solución de (*I*, $R_2 = H$) (1 eq) en diclorometano se añade una solución de $N(C_2H_5)_3$ (2 eq) en diclorometano. A dicha mezcla se añade gota a gota una solución de R_4COCl (1.2 eq) en diclorometano. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 h. Se elimina el disolvente al vacío y el residuo se extrae con diclorometano/ $NaOH$ 1 N, con diclorometano/ HCl 1 N y con diclorometano/agua. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se filtra, y el disolvente se elimina al vacío para dar las *N'*-acil hidrazidas del ácido imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il-acético (*I*, $R_2 = R_4CO$).

Los compuestos de los Ejemplos 1 y 2 se preparan según este proceso.

Ejemplo 1

N'-[2-(6-metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-acetil]-hidrazida del ácido tiofen-2-carboxílico

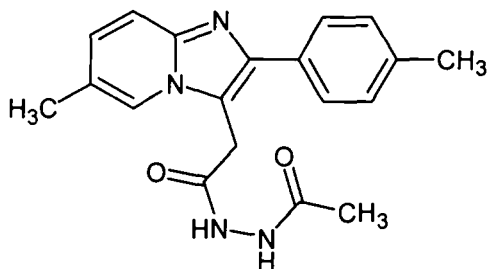


MS (ES) $m/z = 405$ (MH^+)

HPLC = 83%.

Ejemplo 2

N'-acetil-hidrazida del ácido (6-metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-acético

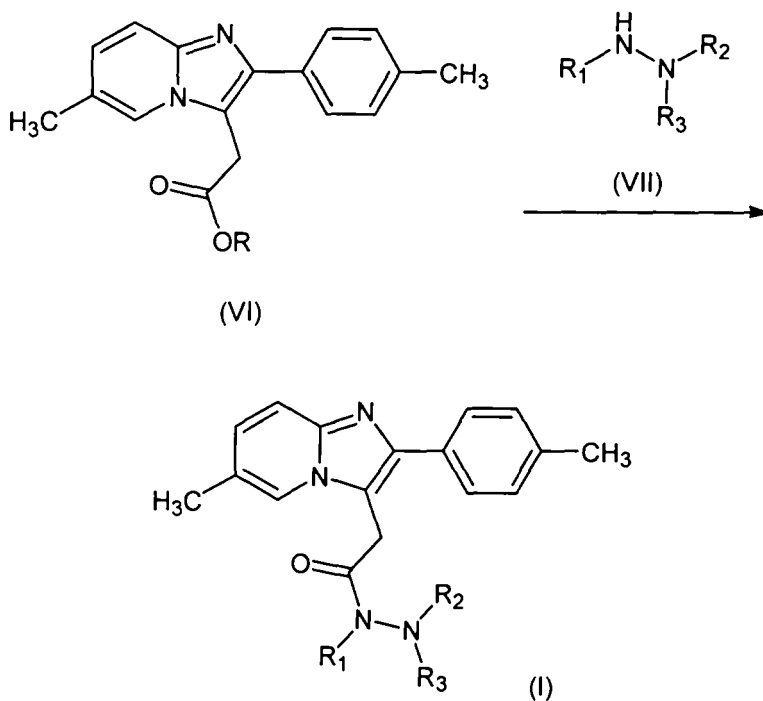


MS (ES) $m/z = 307$ (MH^+)

HPLC = 89%.

Ejemplo E

*Proceso general para preparar las hidrazidas del ácido imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il-acético (I)*



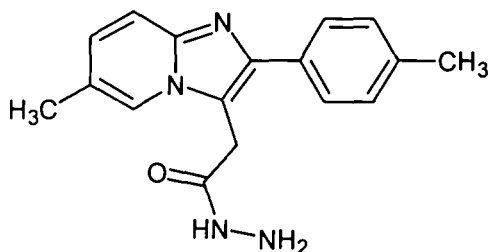
A una solución de (VI) (1 eq) en metanol se añade una solución de hidrazina sustituida(VII) (5 eq) en metanol. La mezcla se agita a reflujo durante 24 h. Se elimina el disolvente al vacío y el residuo se extrae con diclorometano/HCl 1 N y con diclorometano/agua. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se filtra, y el disolvente se elimina al vacío par dar las hidrazidas del ácido imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il-acético (I).

ES 2 327 278 T3

Los compuestos de los Ejemplos 3-6 se preparan según este proceso.

Ejemplo 3

5 *Hidrazida del ácido (6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-acético*



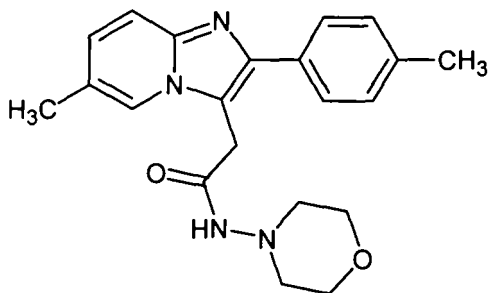
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.90-7.03 (m, 7H, Ar), 3.28 (s, 2H, CH₂), 2.35 (s, 3H, CH₃), 2.32 (s, 3H, CH₃).

MS (ES) m/z = 312 (MH⁺)

HPLC = 100%.

Ejemplo 4

25 *2-(6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-morfolin-4-il-acetamida*

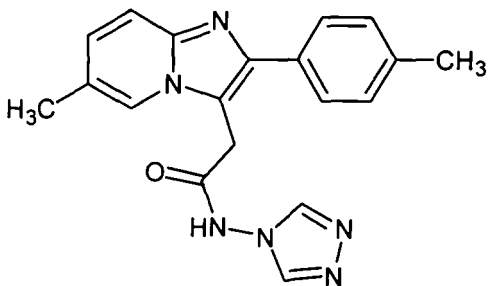


MS (ES) m/z = 365 (MH⁺)

HPLC = 100%.

Ejemplo 5

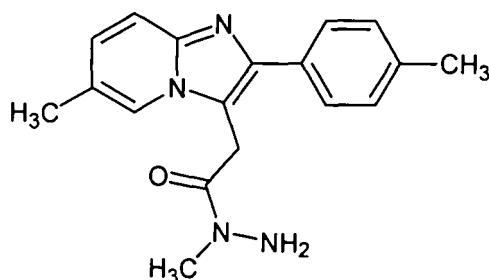
50 *2-(6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[1,2,4]triazol-4-il-acetamida*



MS (ES) m/z = 347 (MH⁺)

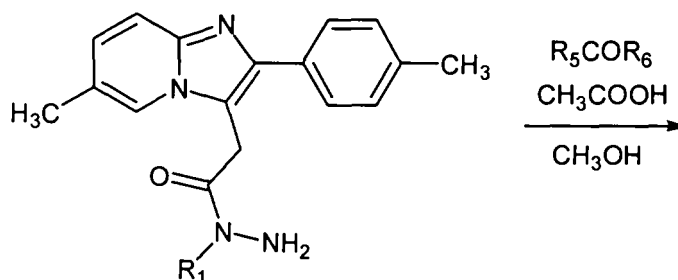
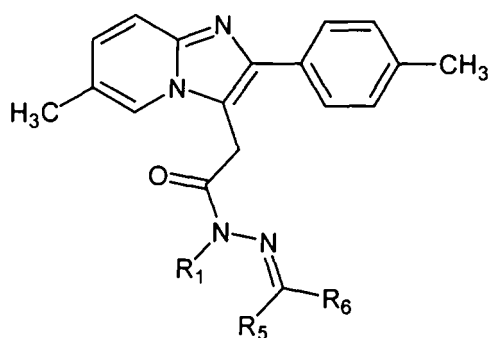
HPLC = 100%.

Ejemplo 6

N-Metil-hidrazida del ácido (6-metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-acéticoMS (ES) $m/z = 309$ (MH^+)

HPLC = 87%.

Ejemplo F

*Procedimiento general para preparar las alquil-(o aril-)iden hidrazidas del ácido imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il-acético (I, $NR_2R_3 = NCR_5R_6$)*(I, $R_2 = R_3 = H$)(I, $NR_2R_3 = NCR_5R_6$)

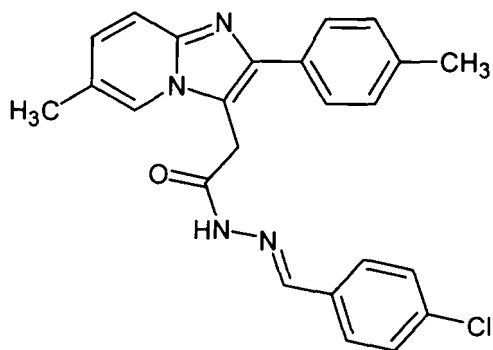
A una solución de (I, $R_2 = R_3 = H$) (1 eq) en metanol se añade una solución de R_5COR_6 (aldehído o cetona) (5 eq) en metanol. A esta mezcla se añaden unas cuantas gotas de ácido acético. La mezcla se agita a reflujo durante 3 h. Se elimina el disolvente al vacío y el residuo se extrae con diclorometano/agua. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se filtra, y el disolvente se elimina al vacío para dar las alquil-(o aril-)iden hidrazidas del ácido imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il-acético (I, $NR_2R_3 = NCR_5R_6$).

ES 2 327 278 T3

Los compuestos de los Ejemplos 7-9 se preparan según este procedimiento.

Ejemplo 7

5 (4-Clorobencilideno)-hidrazida del ácido (6-metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-acético

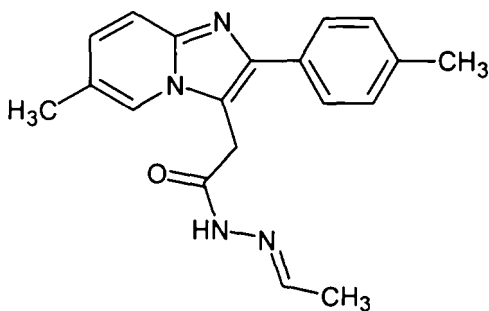


MS (ES) m/z = 418 (MH^+)

HPLC = 89%.

Ejemplo 8

Etílideno-hidrazida del ácido (6-metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-acético

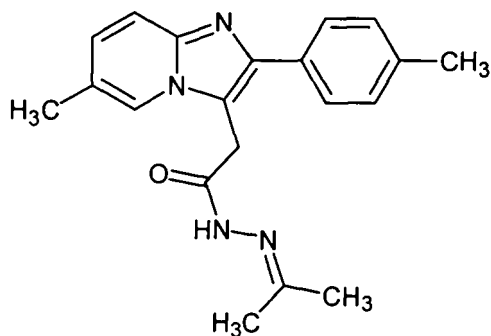


MS (ES) m/z = 321 (MH^+)

HPLC = 86%.

Ejemplo 9

Isopropílideno-hidrazida del ácido (6-metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-acético



MS (ES) m/z = 335 (MH^+)

HPLC = 89%.

ES 2 327 278 T3

Ejemplo 10

Comprimidos 5 mg

5	Compuesto del Ejemplo 3	5.0	mg
	Dióxido de silicio coloidal	0.6	mg
10	Croscarmelosa sódica	12.0	mg
	Talco	4.0	mg
	Estereato de magnesio	1.5	mg
15	Polisorbato 80	1.0	mg
	Lactosa	75.0	mg
20	Hidroxipropil metilcelulosa	3.0	mg
	Polietilenglicol 4000	0.5	mg
	Dióxido de titanio E171	1.5	mg
25	Celulosa microcristalina c.s.h.	125.0	mg

30 Ejemplo 11

Cápsulas 10 mg

35	Compuesto del Ejemplo 3	10.0	mg
	Dióxido de silicio coloidal	0.6	mg
	Crospovidona	12.0	mg
40	Talco	4.0	mg
	Estearato de magnesio	1.5	mg
	Laurilsulfato sódico	1.5	mg
45	Lactosa	77.0	mg
	Gelatina	28.5	mg
50	Dióxido de titanio E171	1.5	mg
	Indigotina E132	0.02	mg
55	Celulosa microcristalina c.s.h.	155.0	mg

Ejemplo 12

60 *Gotas orales 0.5 g*

65	Compuesto del Ejemplo 3	0.5	g
	Propilenglicol	10.0	g

ES 2 327 278 T3

	Glicerina	5.0	g
	Sacarina sódica	0.1	g
5	Polisorbato 80	1.0	g
	Esencia de limón	0.2	g
10	Etanol	25.0	mL
	Agua purificada c.s.h.	100.0	mL

Ejemplo 13

Comprimidos 2.5 mg

	Compuesto del Ejemplo 3	2.5	mg
	Dióxido de silicio coloidal	0.6	mg
25	Croscarmelosa sódica	12.0	mg
	Talco	4.0	mg
30	Estearato de magnesio	1.5	mg
	Polisorbato 80	1.0	mg
	Lactosa	75.0	mg
35	Hidroxipropil metilcelulosa	3.0	mg
	Polietylenglicol 4000	0.5	mg
40	Dióxido de titanio E171	1.5	mg
	Celulosa microcristalina c.s.h.	125.0	mg

Ejemplo 14

Cápsulas 5 mg

	Compuesto del Ejemplo 3	5.0	mg
55	Dióxido de silicio coloidal	0.6	mg
	Crospovidona	12.0	mg
	Talco	4.0	mg
60	Estereato de magnesio	1.5	mg
	Laurilsulfato sódico	1.5	mg
65	Lactosa	77.0	mg

ES 2 327 278 T3

	Gelatina	28.5	mg
	Dióxido de titanio E171	1.5	mg
5	Indigotina E132	0.02	mg
	Celulosa microcristalina c.s.h.	155.0	mg

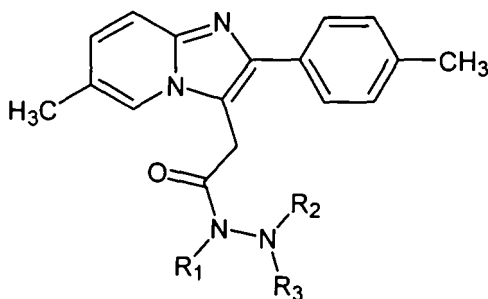
Ejemplo 15

Gotas orales 0.25 g

	Compuesto del Ejemplo 3	0.25	g
20	Propilenglicol	10.0	g
	Glicerina	5.0	g
25	Sacarina sódica	0.1	g
	Polisorbato 80	1.0	g
	Esencia de limón	0.2	g
30	Etanol	25.0	mL
	Agua purificada c.s.h.	100.0	mL

REIVINDICACIONES

1. Una hidrazida del ácido imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il-acético de fórmula (I):



(I)

donde

R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquil(C_1-C_6) de cadena lineal o ramificada, alquenil(C_2-C_6), alquinil(C_2-C_6) y cicloalquil(C_3-C_6);

R_2 y R_3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquil(C_1-C_6) de cadena lineal o ramificada, alquenil(C_2-C_6), alquinil(C_2-C_6), cicloalquil(C_3-C_6) y R_4CO , o bien R_2 y R_3 pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo heterocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, o un grupo NCR_5R_6 ;

R_4 se selecciona del grupo que consiste en alquil(C_1-C_6) de cadena lineal o ramificada, cicloalquil(C_3-C_6), aril opcionalmente sustituido y heteroaril opcionalmente sustituido;

R_5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquil(C_1-C_6) de cadena lineal o ramificada, cicloalquil(C_3-C_6) y aril opcionalmente sustituido;

R_6 se selecciona del grupo que consiste en alquil(C_1-C_6) de cadena lineal o ramificada, cicloalquil(C_3-C_6) y aril opcionalmente sustituido;

o bien R_5 y R_6 pueden formar, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, un anillo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido; y

las respectivas sales farmacéuticamente aceptables, polimorfos, hidratos, tautómeros, solvatos, y estereoisómeros.

2. El compuesto según la reivindicación 1, donde R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metil; y R_2 y R_3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, acetil y 2-tiofenocarbonil, o bien R_2 y R_3 forman, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un heterociclo seleccionado entre 1-morfolinil y 1,2,4-triazin-4-il, o un grupo NCR_5R_6 seleccionado entre etilidenamino, isopropilidenamino y 4-clorobencilidenamino.

3. El compuesto según la reivindicación 2, donde dicho compuesto se selecciona del grupo compuesto por:

N'-[2-(6-Metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-acetil]-hidrazida del ácido tiofen-2-carboxílico;

N'-Acetil-hidrazida del ácido (6-metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-acético;

Hidrazida del ácido (6-metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-acético;

2-(6-Metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-N-morfolin-4-il-acetamida;

2-(6-Metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-N-[1,2,4]triazol-4-il-acetamida;

N-Metil-hidrazida del ácido (6-metil-2-*p*-tolil-imidazo [1,2-*a*]piridin-3-il)-acético;

(4-Clorobenciliden)-hidrazida del ácido (6-metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-acético;

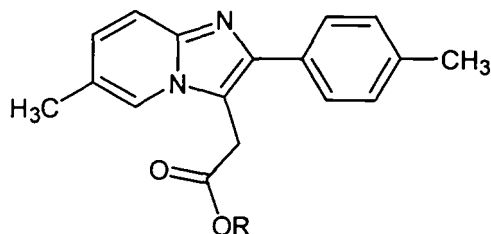
Etiliden-hidrazida del ácido (6-metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-acético; e

Isopropiliden-hidrazida del ácido (6-metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-acético.

5

4. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I), según la reivindicación 1, que comprende la reacción de un intermedio de la fórmula (VI):

10



15

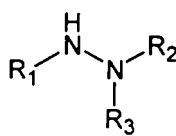
20

(VI)

25

donde R es alquil(C_1-C_6) de cadena lineal o ramificada o un grupo fenilalquil(C_1-C_3) con la hidrazina adecuada de fórmula (VII):

30



35

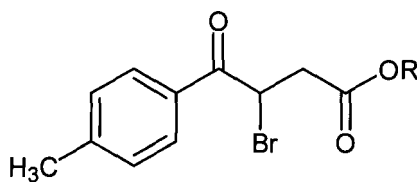
(VII)

donde R_1 , R_2 y R_3 tienen el mismo significado que para (I), y como alternativa, tratando los compuestos resultantes en forma de base libre, con el ácido apropiado para formar la correspondiente sal farmacéuticamente aceptable.

40

5. El procedimiento según la reivindicación 4, **caracterizado** porque en otro paso se hace reaccionar un compuesto de fórmula (IV)

45



50

(IV)

55

donde R tiene el mismo significado que en (VI) con 2-amino-5-metilpiridina (V) para dar el compuesto (VI).

60

6. El procedimiento según la reivindicación 4, que comprende la utilización del intermedio de fórmula (VI) donde R es metil.

7. El procedimiento según la reivindicación 5, que comprende la utilización del intermedio de fórmula (IV) donde R es metil.

65

8. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I), tal como se define en la reivindicación 1, donde R_2 es R_4CO , que comprende la reacción del compuesto (I, $R_2 = H$) con el correspondiente cloruro de ácido R_4COCl , donde R_4 es como se define anteriormente.

9. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I), tal como se define en la reivindicación 1, cuando NR_2R_3 es NCR_5R_6 , que comprende la reacción del compuesto (I, $R_2 = R_3 = H$) con el correspondiente aldehído o cetona R_5COR_6 , donde R_5 y R_6 son como se definen anteriormente.

5 10. El uso de un compuesto según la reivindicación 1, que comprende la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades asociadas con la modulación del receptor $GABA_A$ en seres humanos o animales mamíferos.

10 11. El uso según la reivindicación 10, donde el receptor $GABA_A$ es la subunidad α_1 del receptor $GABA_A$.

12. El uso según la reivindicación 10, donde el receptor $GABA_A$ es la subunidad α_2 del receptor $GABA_A$.

13. El uso de un compuesto según la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la ansiedad en seres humanos o animales mamíferos.

15 14. El uso de un compuesto según la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la epilepsia en seres humanos o animales mamíferos.

20 15. El uso de un compuesto según la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de los trastornos del sueño en seres humanos o animales mamíferos.

16. El uso de un compuesto según la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención del insomnio en seres humanos o animales mamíferos.

25 17. El uso de un compuesto según la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para la inducción de sedación-hipnosis en seres humanos o animales mamíferos.

18. El uso de un compuesto según la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para la inducción de anestesia en seres humanos o animales mamíferos.

30 19. El uso de un compuesto según la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para la modulación del tiempo necesario para inducir sueño y su duración en seres humanos o animales mamíferos.

35 20. El uso de un compuesto según la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para la inducción de relajación muscular en seres humanos o animales mamíferos.

21. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la reivindicación 1, en asociación con cantidades adecuadas de excipientes farmacéuticamente inertes.

40

45

50

55

60

65