(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 489 297**

(21) Número de solicitud: 201330065

(51) Int. Cl.:

C07D 277/82 (2006.01)

(12) SOLICITUD DE PATENTE A1

(22) Fecha de presentación:

22.01.2013

(43) Fecha de publicación de la solicitud:

01.09.2014

(56) Se remite a la solicitud internacional:

PCT/ES2013/070874

(71) Solicitantes:

CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS (CSIC) (100.0%)
Serrano nº 117
28006 Madrid ES

(72) Inventor/es:

MARTÍNEZ GIL, Ana;
PÉREZ FERNÁNDEZ, Daniel Ignacio;
GIL AYUSO-GONTÁN, Carmen;
GARCÍA SALADO, Irene;
REDONDO SANCHO, Miriam y
PÉREZ MARTÍNEZ, Concepción

(74) Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

(54) Título: **BENZOTIAZOLES SUSTITUIDOS Y SUS APLICACIONES TERAPEUTICAS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES HUMANAS**

(57) Resumen:

Benzotiazoles sustituidos y sus aplicaciones terapéuticas para el tratamiento de enfermedades humanas.

La presente invención se refiere a una familia de benzotialoles diferentemente sustituidos que presentan actividad inhibitoria de la enzima caseína quinasa 1 (CK-1), por lo que son útiles para el tratamiento o prevención de enfermedades mediadas por esta enzima, especialmente, enfermedades relacionadas con el ritmo circadiano, enfermedades inflamatorias, autoinmunes, psiquiátricas, neurodegenerativas, neurológicas, oftalmológicas, así como para inducir regeneración celular.

ES 2 489 297 A1

DESCRIPCIÓN

BENZOTIAZOLES SUSTITUIDOS Y SUS APLICACIONES TERAPEUTICAS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES HUMANAS

SECTOR DE LA TÉCNICA Y OBJETO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a una familia de derivados de benzotiazoles sustituidos que presentan actividad inhibitoria de la enzima caseína quinasa 1 (CK-1), por lo que son útiles para el tratamiento y/o prevención de enfermedades mediadas por dicha enzima, especialmente enfermedades inflamatorias, neurológicas, psiquiátricas, neurodegenerativas y/o oftalmológicas, así como en ciertos procesos regenerativos. Por tanto, la invención se encuadra en el campo de la química farmacéutica y la farmacología.

ESTADO DE LA TÉCNICA

La proteína quinasa CK-1 es una serina/treonina quinasa que fue caracterizada por primera vez en la década de los 70. La familia de CK-1 está formada por siete isoformas, CK-1α, CK-1γ1–CK-1γ3, CK-1β, CK-1δ and CK-1ε. Todas las isoformas conservan su dominio de quinasa (53%-98%) y difieren en la región C-terminal. Esta familia de quinasas no requiere de la fosforilación de su bucle de activación, mientras que la actividad de CK-1δ/ε puede ser regulada por medio de la autofosforilación de su zona C-terminal en una reacción de tipo intramolecular. CK-1 se encuentra en diferentes tipos celulares y en muchos compartimentos subcelulares, como por ejemplo, la membrana plasmática, el citosol y el núcleo. Al ser una quinasa ampliamente distribuida, se cree que tiene un papel esencial en procesos regulatorios, estando involucrada en diferentes funciones biológicas, como regulación de la reparación de ADN, morfología celular, modulación de la ruta metabólica de Wnt/β-catenina, y la regulación de los ritmos circadianos.

En los últimos años ha sido descrita como diana farmacéutica de interés para el tratamiento de diferentes patologías entre las que se encuentran las enfermedades neurodegenearativas [Perez, D. I.; Gil, C.; Martinez, A., Protein kinases CK-1 and CK-2 as new targets for neurodegenerative diseases. *Med Res Rev* 2011, *31* (6), 924-54], y neurológicas, y su implicación en el ritmo circadiano. Además existen datos que hacen pensar que CK-1 es una buena diana farmacológica en procesos inflamatorios crónicos así como en procesos regenerativos del sistema nervioso central y de las células madre de retina.

Se ha demostrado que la sobre-expresión o activación excesiva de CK-1, está relacionada con muchas enfermedades degenerativas, incluyendo además trastornos del sueño, inflamación y cáncer. La proteína quinasa CK-1 fosforila ciertas proteínas como TDP-43 o tau, produciendo modificaciones post-trasducionales e inclusiones proteicas anómalas.

La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) es una enfermedad degenerativa de tipo muscular por la cual las motoneuronas disminuyen gradualmente su funcionamiento y mueren provocando una parálisis muscular progresiva. Hoy en día no existe un tratamiento eficaz para la ELA, siendo Riluzol (Rilutek®) el único fármaco aprobado para su tratamiento que enlentece moderadamente el curso de esta enfermedad. La ELA de tipo esporádica representa el 90 - 95% de los casos de la enfermedad. Tanto en la ELA esporádica como familiar se ha descubierto recientemente que la proteína TDP-43 se encuentra hiperfosforilada en los cerebros de los pacientes. Una de las proteínas implicadas en la fosforilación de TDP-43 es la enzima CK-1. Por tanto, la búsqueda de inhibidores de CK-1 representa una nueva diana terapéutica para el tratamiento de esta enfermedad.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa que se caracteriza en su forma típica por una pérdida inmediata de la memoria y de otras capacidades mentales, a medida que las células nerviosas mueren y diferentes zonas del cerebro se atrofian. En los cerebros de los pacientes de Alzheimer se ha observado un aumento anómalo de las proteínas beta-amiloide y tau. La denominada hipótesis *tau* defiende que la hiperfosforilación de la proteína tau da inicio a la cascada de trastornos de la enfermedad de Alzheimer. La enzima CK-1 está considerada como una de las enzimas que participan en el proceso de fosforilación de la proteína tau.

La enzima CK-1 también se encuentra relacionada con las enfermedades inflamatorias, neurológicas, psiquiátricas y/o oftalmológicas, así como en ciertos procesos regenerativos [Fumitaka, O.; Zi-Bing, J.; Yasuhiko, H.; Hanako, I.; Teruko, D.; Kiichi, W.; Yoshiki, S.; Masayo, T. In vitro differentiation of retinal cells from human pluripotent stem cells by small-molecule induction. *J. Cell Sci.* 2009, *122*, 3169-3179].

Los inhibidores de CK-1 con buenas propiedades farmacológicas y con buenos perfiles de seguridad pueden ser unos fármacos eficaces para el tratamiento de diversas patologías humanas actualmente sin cura.

En WO2005026137 se describe una amplia familia de inhibidores con estructura benzotiazol-bencilamidas que actúan como moduladores de transportadores ABC de las membranas celulares para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson, Alzheimer y la esclerosis lateral amiotrófica. Las benzotiazol-bencilamidas descritas en la presente invención se diferencian de las descritas en WO2005026137 en que, además de poseer diferentes sustituyentes, no presentan ningún centro estereogénico y, por tanto, no dan lugar a mezclas racémicas. Este hecho simplifica considerablemente el proceso de evaluación de un fármaco potencial a través de las fases clínicas a los que se les somete y que deben cumplir antes de ser introducidos en el mercado. Esto es debido a que se debe evaluar de igual manera el enantiómero no activo para demostrar que no es perjudicial para la salud.

De la presencia de un centro estereogénico en la posición situada en el carbono acetoamido de estructuras benzotiazol-bencilamida parece derivarse que dicho centro estereogénico fuera imprescindible para conseguir la actividad requerida debido a que en WO2002046173 se describe a una familia similar a la descrita en WO2005026137 con similar sustitución en dicha posición, cuyos compuestos actúan como activadores de la enzima glucoquinasa y que se emplean en el tratamiento de la diabetes de tipo II. Sin embargo, los compuestos de la presente invención carecen de tal centro estereogénico y, por tanto, poseen una mayor simplicidad estructural que facilita su síntesis y evita los problemas, como por ejemplo de toxicidad, que se puedan generar en el empleo de mezclas racémicas de compuestos activos frente a una enfermedad determinada a la hora de realizar las fases clínicas del desarrollo de dicho compuesto, según se ha comentado en el párrafo anterior.

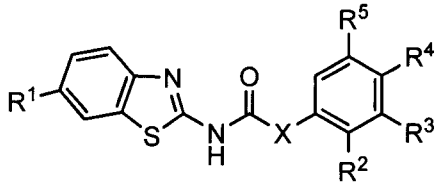
En WO2012026491 se describe a una familia de benzotiazol-bencilamidas para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares por diferenciación de células del miocardio.

Debido a la necesidad de disponer de nuevas moléculas para combatir enfermedades de las que a día de hoy o bien no existe tratamiento o bien los tratamientos existentes son mejorables, la presente invención proporciona un grupo de compuestos que son inhibidores de la enzima CK-1, que es una enzima relacionada con un gran número de enfermedades especialmente las inflamatorias, neurológicas, psiquiátricas, neurodegenerativas y/o oftalmológicas, así como en ciertos procesos regenerativos, y que constituyen una alternativa a los medicamentos existentes.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Los autores de la presente invención han desarrollado una familia de benzotiazol-bencilamidas con una mayor actividad que los descritos en el estado de la técnica y que presentan la ventaja adicional frente a dichos compuestos de no dar lugar a mezclas racémicas al no poseer centros estereogénicos.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I):



(I)

sus sales, tautómeros y/o solvatos farmacéuticamente aceptables donde

X se selecciona entre NH, CH_2, CHPh, CH_2CH_2, CH_2CHPh, CH=CH, CH_2OCH_2, CH_2NHCO, $CH_2NHCOCHPh$ y $CH_2NHCOCH_2$.
R^1 se selecciona entre R^6, halógeno, CF_3, OCF_3, OR^6, CO_2R^6, $SO_2N(R^6)_2$ y NO_2.
R^2, R^3, R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre H, halógeno, O-alquilo (C_1-C_5) y NH_2, NHR^6, CN, NO_2, OCF_3, CO_2R^6.
R^6 se selecciona entre H y alquilo (C_1-C_5)
con la condición de que cuando X es CHPh, CH_2CHPh o $CH_2NHCOCHPh$, entonces R^2, R^3, R^4 y R^5 son H;
y con la condición de que el compuesto *N*-(6-Etoxibenzotiazol-2-il)-2-(4-clorofenil)acetamida sea excluido de la fórmula (I),
para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad mediada por la enzima caseína quinasa 1 (CK-1).

El término "alquilo" se refiere, en la presente invención, a radicales de cadenas hidrocarbonadas, lineales o ramificadas, que tienen de 1 a 5 átomos de carbono, y que se unen al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, *n*-pentilo etc. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como halógeno, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, carbonilo, ciano, acilo, alcoxicarbonilo, amino, nitro, mercapto y alquiltio.

El término "halógeno" se refiere a fluoruro (-F), cloruro (-Cl), bromuro (-Br) o yoduro (-I).

"Ph" es la abreviatura de fenilo.

Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula general (I) pueden incluir isómeros, dependiendo de la presencia de enlaces múltiples (por ejemplo: *Z*, *E*).

A menos que se afirme lo contrario, con los compuestos empleados en la invención se tiene la intención de que incluyan compuestos que difieren solamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por la sustitución de un hidrógeno por un deuterio o un tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C o un nitrógeno enriquecido en ^{15}N están dentro del ámbito de esta invención.

La expresión "sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo" se refiere a sales o solvatos que, en su administración al receptor, son capaces de proporcionar un compuesto tal y como el que se encuentra descrito aquí. La preparación de sales y derivados puede ser llevada a cabo mediante métodos conocidos en el estado de la técnica. Preferiblemente, "farmacéuticamente aceptable" se refiere a entidades moleculares y composiciones que son tolerables fisiológicamente y no producen típicamente una reacción alérgica o una reacción desfavorable similar, tal como trastorno gástrico, mareo y similares, cuando se administran a un humano. Preferiblemente, el término "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por una agencia reguladora de un gobierno federal o estatal o recogido en la farmacopea estadounidense u otra farmacopea reconocida generalmente para uso en animales, y más particularmente en humanos.

Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos anteriormente en el presente documento son sintetizadas a partir del compuesto descrito anteriormente que contenga una unidad básica o ácida mediante métodos químicos convencionales. En general, tales sales son preparadas, por ejemplo, reaccionando las formas ácidas o básicas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiados en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de ambos. En general, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Ejemplos de las sales de adición ácidas incluyen sales de adición de ácidos minerales tales como, por ejemplo, hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato, nitrato, fosfato, y sales de adición de ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato y *p*-toluensulfonato. Ejemplos de sales de adición alcalinas incluyen sales inorgánicas tales como, por ejemplo, sodio, potasio, calcio, amonio, magnesio, aluminio y litio, y sales alcalinas orgánicas tales como, por ejemplo, etilendiamina, etanolamina, *N*,*N*-dialquilenetanolamina, glucamina y sales aminoácidas básicas.

Los compuestos empleados en la invención pueden estar en forma cristalina, ya sea como compuestos libres, o como solvatos (por ejemplo, hidratos) y se entiende que ambas formas están dentro del ámbito de la presente invención. Los métodos de solvatación son generalmente conocidos en el arte. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables. En una realización particular el solvato es un hidrato.

Mediante el término "tautómeros" se denominan a los dos isómeros que se diferencian únicamente en la posición de un grupo funcional, debido a que entre las dos formas existe un equilibrio químico en el que se produce una migración de un grupo o átomo.

La presente invención se relaciona asimismo con un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente para su uso en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad mediada por la enzima CK-1.

La presente invención se relaciona igualmente con un método para la prevención o tratamiento de una enfermedad mediada por la enzima CK-1 que comprende la administración a un paciente que lo necesita de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido previamente.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa la cantidad de un compuesto necesaria para que sea efectivo el tratamiento o la prevención de la enfermedad, desorden o condición.

En una realización preferida de la presente invención R^2, R^3, R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre H, halógeno y O-alquilo (C_1-C_5).

En otra realización más preferida de la presente invención, X es CH_2, CH_2CH_2, CHPh o NH.

En otra realización aún más preferida de la presente invención, X es CH_2.

En otra realización preferida de la presente invención, R^1 es CF_3, halógeno o alquilo.

En otra realización más preferida de la presente invención, R^1 es CF_3 o halógeno.

En otra realización más preferida de la presente invención, R^1 es CF_3.

En otra realización mucho más preferida de la presente invención, X es CH_2 y R^1 es CF_3.

En una realización más preferida, el compuesto de fórmula (I) se selecciona del siguiente grupo:

- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(4-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Clorobenzotiazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(3-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Metilbenzotiazol-2-il)-2-(3-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(3-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(2-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(2-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(3,4-diclorofenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometoxibenzotiazol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-fenilacetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(3-(trifluorometil)fenil)acetamida
- *N*-(Benzotiazol-2-il)-2-fenilacetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2,2-difenilacetamida
- *N*-(6-Metoxibenzotiazol-2-il)-2,2-difenilacetamida
- *N*-(6-Nitrobenzotiazol-2-il)-3-fenilpropanamida
- *N*-(Benzotiazol-2-il)-2-(4-fluorofenil)acetamida
- *N*-(6-Metoxibenzotiazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)acetamida
- *N*-(Benzotiazol-2-il)-2-(3-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Metoxibenzotiazol-2-il)-2-(4-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Metoxibenzotiazol-2-il)-2-(3-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometoxibenzotiazol-2-il)-2-(3-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-*N'*-(3-clorofenil)urea
- *N*-(6-Metoxibenzotiazol-2-il)-2-(3,4-diclorofenil)acetamida
- *N*-(6-Etoxibenzotiazol-2-il)-2-(3-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometoxibenzotiazol-2-il)- 2-(2-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometoxibenzotiazol-2-il)-2-(3,4-diclorofenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(2,5-dimetoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Metilbenzotiazol-2-il)-2-(2-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Clorobenzotiazol-2-il)-2-(2-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Bromobenzotiazol-2-il)-2-(2-metoxifenil)acetamida

y sus sales, solvatos o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

En una realización aún más preferida el compuesto de fórmula (I) se selecciona del siguiente grupo:

- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(4-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Clorobenzotiazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(3-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Metilbenzotiazol-2-il)-2-(3-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(3-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(2-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(2-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(3,4-diclorofenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)acetamida
- *N*- (6-Trifluorometoxibenzotiazol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-fenilacetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(3-(trifluorometil)-fenil)acetamida

y sus sales, solvatos o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

En una realización aún más preferida el compuesto de fórmula (I) se selecciona del siguiente grupo:

- *N*-(6-Clorobenzotiazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(4-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(3-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(3-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(2-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)acetamida

- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-fenilacetamida
y sus sales, solvatos o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de fórmula general (I) de la presente invención, son inhibidores de la enzima CK-1. En una realización preferente, la enzima CK-1 se selecciona entre CK-1 delta (CK-1δ) y CK-1 épsilon (CK-1ε). Por tanto, estos compuestos pueden ser útiles para la preparación de medicamentos que permitan el tratamiento y/o prevención de las enfermedades relacionadas con el ritmo circadiano, como por ejemplo: el síndrome del cambio rápido de zona horaria (síndrome transoceánico), el trastorno del sueño del trabajador nocturno, el síndrome de la fase del sueño retrasada y el síndrome del adelanto de la fase del sueño.

En otro aspecto de la presente invención, los compuestos de fórmula general (I), como inhibidores de la enzima CK-1, pueden ser útiles para la preparación de medicamentos que permitan el tratamiento y/o prevención de las enfermedades inflamatorias y autoinmunes, como por ejemplo: enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, encefalitis, mielitis y encefalomielitis, vasculitis, artritis, aterosclerosis, artrosis y artritis reumatoide.

En otro aspecto de la presente invención, los compuestos de fórmula general (I), como inhibidores de la CK-1, pueden ser útiles para la preparación de medicamentos que permitan el tratamiento y/o prevención de las enfermedades neurológicas, como por ejemplo, el trastorno neurológico agudo, trastornos bipolares y los trastornos de conducta, ansiedad y depresión.

En otra realización particular, la enfermedad mediada por la CK-1 es una enfermedad neurológica seleccionada entre: depresión y/o trastorno bipolar.

En otro aspecto de la presente invención, los compuestos de fórmula general (I), como inhibidores de la enzima CK-1, pueden ser útiles para la preparación de medicamentos que induzcan la regeneración celular a partir de la proliferación y diferenciación de las células madre adultas presentes en el sistema nervioso, sistema hematopoyético, sistema óseo, en el miocardio o en la retina.

En otra realización particular, la regeneración celular mediada por la CK-1 es la regeneración celular en retina.

En otro aspecto de la presente invención, los compuestos de fórmula general (I), como inhibidores de la enzima CK-1, pueden ser útiles para la preparación de medicamentos para el tratamiento de las enfermedades oftalmológicas, como por ejemplo, glaucoma, degeneración macular y retinosis pigmentaria.

En otra realización particular, la enfermedad oftalmológica mediada por la CK-1 es la retinosis pigmentaria.

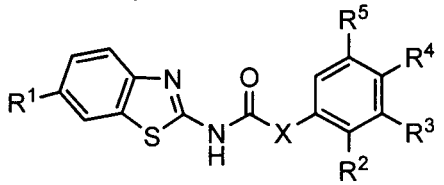
En otro aspecto de la presente invención, los compuestos de fórmula general (I), como inhibidores de la enzima CK-1, pueden ser útiles para la preparación de medicamentos que permitan el tratamiento y/o prevención de las enfermedades que trascurren con modificaciones postraslacionales de proteínas, tales como la hiperfosforilación de la proteína tau, TDP-43, sinucleína, hungtintina, etc, como por ejemplo: la enfermedad de Alzheimer, Parkinson, parkinsonismos post-encefálicos, síndrome de Tourette, patologías de movimientos límbicos periódicos, síndrome de piernas inquietas, enfermedad de Huntington, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, demencia frontotemporal, esclerosis lateral amiotrófica y distrofias musculares como la distrofia muscular de Duchenne, la distrofia miotónica, y distrofia muscular distal; parálisis cerebral; ataxia de Friedreich, síndrome congénito miasténico y miastenia gravis.

En otra realización particular, la enfermedad que transcurre con hiperfosfoliración de la proteína tau mediada por la enzima CK-1 es la enfermedad de Alzheimer y demencia frontotemporal.

En otra realización particular, la enfermedad que transcurre con hiperfosfoliración de la proteína sinucleína mediada por la enzima CK-1 es la enfermedad de Parkinson.

En otra realización particular, la enfermedad que transcurre con hiperfosfoliración de la proteína TDP-43 mediada por la enzima CK-1 es la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y demencia frontotemporal.

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I'):



(I')

sus sales, tautómeros y/o solvatos farmacéuticamente aceptables, donde

X se selecciona entre NH, CH_2, CHPh, CH_2CH_2, CH_2CHPh, CH=CH, CH_2OCH_2, CH_2NHCO, $CH_2NHCOCHPh$ y $CH_2NHCOCH_2$.
R^1 se selecciona entre R^6, halógeno, CF_3, OCF_3, OR^6, CO_2R^6, $SO_2N(R^6)_2$ y NO_2.
R^2, R^3, R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre H, halógeno y O-alquilo (C_1-C_5).
R^6 se selecciona entre H y alquilo (C_1-C_5)
con la condición de que:
cuando X es CHPh, CH_2CHPh o $CH_2NHCOCHPh$, entonces R^2, R^3, R^4 y R^5 son H;
R^5 es O-alquilo (C_1-C_5) cuando R^3 y R^4 sean ambos O-alquilo (C_1-C_5).

y con la condición de que los siguientes compuestos sean excluidos:

- *N*-(6-(Metilsulfonil)benzotiazol-2-il)-2-(tiofen-2-il)acetamida
- *N*-(6-(*N*,*N*-Dietilsulfamoil)benzotiazol-2-il)-2,2-difenilacetamida
- *N*-(6-Sulfamoilbenzotiazol-2-il)-2,2-difenilacetamida
- *N*-(6-(*N*-Butilsulfamoil)benzotiazol-2-il)-2,2-difenilacetamida
- *N*-(6-(N-Etilsulfamoil)benzotiazol-2-il)-2,2-difenilacetamida
- *N*-(6-Nitrobenzotiazol-2-il)-3-fenilpropanamida
- *N*-(Benzotiazol-2-il)-2-(4-fluorofenil)acetamida
- *N*-(6-Clorobenzotiazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)acetamida
- Carboxilato [2-(2,2-difenilacetamido)benzotiazol-6-il] de etilo
- (*E*)-*N*-(Benzotiazol-2-il)-3-(2,4-dimetoxifenil)acrilamida
- *N*-(Benzotiazol-2-il)-2,2-difenilacetamida
- *N*-(Benzotiazol-2-il)-3,3-difenilpropanamida
- *N*-(Benzotiazol-2-il)-2-fenilacetamida
- *N*-(Benzotiazol-2-il)-3-(3-clorofenil)propanamida
- *N*-(6-Etoxibenzotiazol-2-il)-2-(3-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Metoxibenzotiazol-2-il)-2-(3-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Etoxibenzotiazol-2-il)-2-(3-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Metoxibenzotiazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Etoxibenzotiazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Metoxibenzotiazol-2-il)-2-(4-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Etoxibenzotiazol-2-il)-2-(4-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Metoxibenzotiazol-2-il) 2-(2-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Etoxibenzotiazol-2-il)- 2-(2-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Metoxibenzotiazol-2-il)-2-(2-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Etoxibenzotiazol-2-il)-2-(2-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Metoxibenzotiazol-2-il)-2,2-difenilacetamida
- *N*-(6-Etoxibenzotiazol-2-il)-2,2-difenilacetamida
- *N*-(6-Metoxibenzotiazol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Etoxibenzotiazol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Etoxibenzotiazol-2-il)-2-(3,4-diclorofenil)acetamida
- *N*-(6-(Trifluorometoxi)benzotiazol-2-il)-2-(2-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Fluorobenzotiazol-2-il)-2-(2-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Clorobenzotiazol-2-il)-2-(2-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Bromobenzotiazol-2-il)-2-(2-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Metilbenzotiazol-2-il)-2-(3-clorofenil)acetamida
- *N*-[2-(Benzotiazol-2-ilamino)-2-oxoetil]benzamida
- *N*-(Benzotiazol-2-il)-2-(2-fenilacetamido)acetamida
- N-(6-Clorobenzotiazol-2-il)-2-(2,5-dimetoxifenil)acetamida
- N-(6-Metoxibenzotiazol-2-il)-2-(2,5-dimetoxifenil)acetamida

En una realización preferida de la presente invención, X es CH_2 , CH_2CH_2, CHPh o NH.

En una realización más preferida de la presente invención, X es CH_2.

En otra realización preferida de la presente invención, R^1 es CF_3, halógeno o alquilo.

En otra realización más preferida de la presente invención, R^1 es CF_3 o halógeno.

En otra realización más preferida de la presente invención, R^1 es CF_3.

En otra realización mucho más preferida de la presente invención, X es CH_2 y R^1 es CF_3.

En una realización más preferida, el compuesto de fórmula (I') se selecciona del siguiente grupo:

- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(4-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(2-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(3-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometoxibenzotiazol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(3-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(2-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-fenilacetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2,2-difenilacetamida
- *N*-(Benzotiazol-2-il)-2-(3-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Metoxibenzotiazol-2-il)-2-(3-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometoxibenzotiazol-2-il)-2-(3-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-*N'*-(3-clorofenil)urea
- *N*-(6-Trifluorometoxibenzotiazol-2-il)-2-(3,4-diclorofenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(2,5-dimetoxifenil)acetamida
- *N*-(Benzotiazol-2-il)-2-benciloxiacetamida
- *N*-(Benzotiazol-2-il)-2-(2,2'-difenilacetamido)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-*N'*-(4-metoxifenil)urea
- (*E*)-*N*-(6-(*N*,*N*-Dimetilsulfamoil)benzotiazol-2-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilamida

o sus sales, solvatos o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

En una realización aún más preferida, el compuesto de fórmula (I') se selecciona del siguiente grupo:

- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(4-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(2-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(3-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometoxibenzotiazol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(3-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(2-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-fenilacetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2,2-difenilacetamida
- *N*-(Benzotiazol-2-il)-2-(3-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Metoxibenzotiazol-2-il)-2-(3-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometoxibenzotiazol-2-il)-2-(3-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-*N'*-(3-clorofenil)urea
- *N*-(6-Trifluorometoxibenzotiazol-2-il)-2-(3,4-diclorofenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(2,5-dimetoxifenil)acetamida

o sus sales, solvatos o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

En una realización todavía más preferida, el compuesto de fórmula (I') se selecciona del siguiente grupo:

- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(4-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(3-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(3-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(2-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-fenilacetamida

o sus sales, solvatos o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

No obstante, se apreciará que las sales farmacéuticamente inaceptables también caen dentro del alcance de la invención, ya que éstas pueden ser útiles para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la presente invención presentan la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, tal y como se muestra más adelante en los ejemplos. Esto supone una ventaja adicional de los compuestos a la hora de emplearlos en tratamientos terapéuticos de enfermedades relacionadas con el sistema nervioso central, tales como las enfermedades neurodegenerativas, neurológicas, psiquiátricas, inflamatorias o autoinmunes mencionadas anteriormente.

Así, la invención se relaciona además con un compuesto de fórmula (I') para su uso como medicamento.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende los compuestos de fórmula (I') como se ha definido previamente y al menos un excipiente, adyuvante y/o vehículos farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar por cualquier vía de administración apropiada, por ejemplo, oral, parenteral (subcutánea, intraperitoneal, intravenosa, intramuscular, etc.), rectal, etc.

En una realización particular, dichas composiciones farmacéuticas pueden estar en una forma farmacéutica de administración por vía oral, bien en forma sólida o líquida. Ejemplos ilustrativos de formas farmacéuticas de administración por vía oral incluyen comprimidos, cápsulas, granulados, soluciones, suspensiones, etc., y pueden contener los excipientes convencionales, tales como aglutinantes, diluyentes, desintegrantes, lubrificantes, humectantes, etc., y pueden ser preparadas por métodos convencionales. Las composiciones farmacéuticas también pueden ser adaptadas para su administración parenteral, en forma de, por ejemplo, soluciones, suspensiones o productos liofilizados, estériles, en la forma de dosificación apropiada; en este caso, dichas composiciones farmacéuticas incluirán los excipientes adecuados, tales como tampones, tensioactivos, etc. En cualquier caso, los excipientes se elegirán en función de la forma farmacéutica de administración seleccionada. Una revisión de las distintas formas farmacéuticas de administración de fármacos y de su preparación puede encontrarse en el libro "*Tratado de Farmacia Galénica*", de C. Faulí i Trillo, 10 Edición, 1993, Luzán 5, S.A. de Ediciones, o en cualquier libro de similares características que exista en cada país.

En una realización particular, para su administración en el tratamiento y/o prevención de enfermedades donde la enzima CK-1 es relevante, los compuestos de fórmula (I), sus sales farmacéuticamente aceptables, y/o solvatos, se formularán en una composición farmacéutica apropiada, en la cantidad terapéuticamente efectiva, junto con uno o más excipientes, adyuvantes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables.

La expresión "tratamiento o prevención" tal y como se usa aquí, a menos que se indique lo contrario, significa revertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir el trastorno o afección al que se aplica en tales términos, uno o más síntomas de tal trastorno o afección.

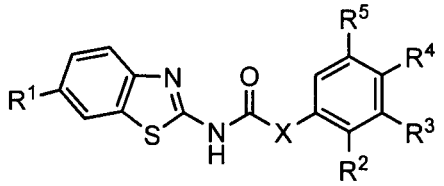
La expresión "excipientes, adyuvantes y/o vehículos" se refiere a entidades moleculares o sustancias con las que se administra el ingrediente activo. Tales excipientes, adyuvantes o vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como aguas y aceites, incluyendo aquellas de petróleo o de origen animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares, excipientes, disgregantes, agentes humectantes o diluyentes. Se describen excipientes y vehículos farmacéuticos adecuados en "Remington's Pharmaceutical Sciences" de E.W. Martin.

Para su aplicación en terapia el compuesto de fórmula (I) se encontrará preferiblemente en una forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura, es decir, que el compuesto de fórmula (I) tiene un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo los excipientes farmacéuticamente aceptables y no incluyendo material considerado tóxico a los niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para un compuesto de fórmula (I) son preferiblemente superiores al 50%, más preferiblemente, superiores al 70%, más preferiblemente, superiores al 90%. En una realización preferida, son superiores al 95%.

En general, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de fórmula (I) a administrar dependerá, entre otros factores, del individuo que vaya a ser tratado, de la severidad de la enfermedad que padezca dicho individuo, de la forma de administración elegida, etc. Por este motivo, las dosis mencionadas en esta invención deben ser consideradas tan solo como guías para el experto en la materia, y éste debe ajustar las dosis en función de las variables citadas anteriormente. No obstante, se puede administrar un compuesto de fórmula (I), una o más veces al día, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 veces al día, en una cantidad típica total diaria comprendida entre 0.1 y 1000 mg/kg masa corporal/día, preferentemente 10 mg/kg masa corporal/día.

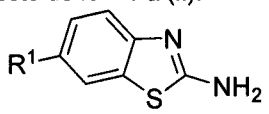
Los compuestos descritos en la presente invención, sus tautómeros, sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, así como las composiciones farmacéuticas que los contienen pueden ser utilizados junto con otros fármacos adicionales para proporcionar una terapia de combinación. Dichos fármacos adicionales pueden formar parte de la misma composición farmacéutica o, alternativamente, pueden ser proporcionados en forma de una composición separada para su administración simultánea o no a la de la composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), un isómero, solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro aspecto de la invención se refiere a un procedimiento (de aquí en adelante, procedimiento 1) para la preparación de un compuesto de fórmula (I') como se ha definido previamente:



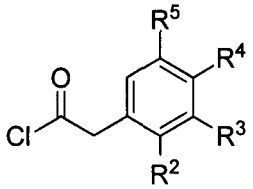
(I')

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



(II)

donde R^1 se selecciona entre H, alquilo (C_1-C_5), halógeno, CF_3, OCF_3, OR^7, CO_2R^7, $SO_2N(R^7)_2$ y NO_2, donde R^7 se selecciona entre H y alquilo (C_1-C_5),
con un compuesto de fórmula (III):



(III)

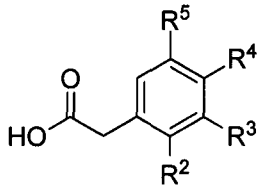
donde R^2, R^3, R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre H, halógeno, O-alquilo (C_1-C_5),
en presencia o ausencia de un disolvente, bajo irradiación microondas durante un intervalo comprendido entre 2 y 30 min., en un rango de temperaturas comprendido entre 100 - 200 ºC.

En una realización particular, cuando se utiliza disolvente éste es tetrahidrofurano (THF).

En una realización preferente, el tiempo de reacción es entre 5 y 20 min.

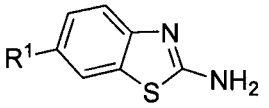
En otra realización preferente, en la reacción la temperatura se establece entre 110 - 150 ºC.

El compuesto de fórmula (III) se puede obtener por procedimientos generales comúnmente conocidos por un experto en la materia a partir del correspondiente ácido carboxílico, fórmula (IV), por tratamiento de éste con cloruro de tionilo.



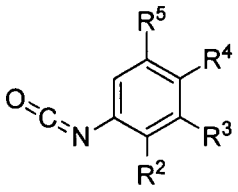
(IV)

Una alternativa para la preparación de los compuestos de fórmula (I') consiste en un procedimiento (de aquí en adelante, procedimiento 2) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



(II)

donde R^1 se selecciona entre H, alquilo (C_1-C_5), halógeno, CF_3, OCF_3, OR^7, CO_2R^7, $SO_2N(R^7)_2$ y NO_2, donde R^7 se selecciona entre H y alquilo (C_1-C_5),
con un compuesto de fórmula (V);



(V)

donde R^2, R^3, R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre H, halógeno, O-alquilo (C_1-C_5), en presencia o ausencia de un disolvente, bajo irradiación microondas durante un intervalo de tiempo comprendido entre 0,5 y 5 horas, en un rango de temperaturas comprendido entre 100 - 200 °C.

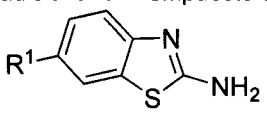
En una realización particular, cuando se utiliza disolvente éste es tetrahidrofurano (THF).

En una realización preferente, el tiempo de reacción es entre 1 y 4 horas.

En otra realización preferente, en la reacción la temperatura se establece entre 110 - 150 °C.

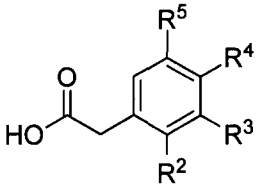
El compuesto de fórmula (V) se puede obtener por procedimientos generales comúnmente conocidos por un experto en la materia o bien puede ser adquirido a un proveedor de productos químicos.

Otra alternativa para la preparación de los compuestos de fórmula (I') consiste en un procedimiento (de aquí en adelante, procedimiento 3) que comprende, adicionar un compuesto de fórmula (II):



(II)

donde R^1 se selecciona entre H, alquilo (C_1-C_5), halógeno, CF_3, OCF_3, OR^7, CO_2R^7, $SO_2N(R^7)_2$ y NO_2, donde R^7 se selecciona entre H y alquilo (C_1-C_5), sobre una disolución que comprende un disolvente orgánico aprótico, un agente acoplante, una base y un compuesto de fórmula (IV),



(IV)

donde R^2, R^3, R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre H, halógeno, O-alquilo (C_1-C_5), la reacción se completa en un intervalo de tiempo comprendido entre 0,5 y 24 horas y se emplea un rango de temperaturas comprendido entre 0 - 60 °C.

En una realización particular, el disolvente se selecciona entre tetrahidrofurano, diclorometano y tolueno.

En una realización particular, el agente acoplante es hexafluorofosfonato de benzotriazol-1-il-oxi-tris[pirrolidino]-fosfonio (PyBOP).

En otra realización particular, la base se selecciona entre trietilamina y diisopropiletilamina.

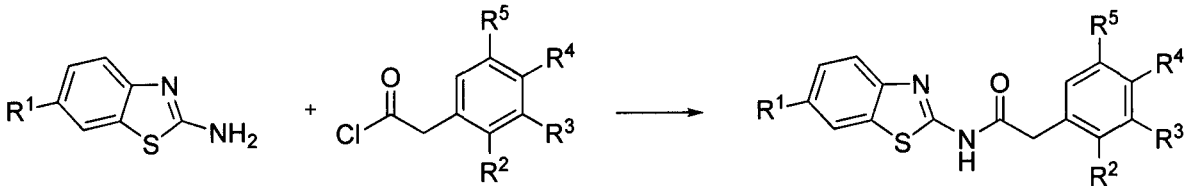
En una realización preferente, el tiempo de reacción es entre 12 y 24 horas.

En otra realización preferente, la temperatura se establece entre 15 - 35 °C.

En todos los procedimientos (1-3), los compuestos son aislados y purificados mediante métodos comúnmente conocidos por un experto en la materia.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Procedimiento general de síntesis de los compuestos de la invención.



Formación del cloruro de ácido:

En un matraz provisto de refrigerante y bajo atmósfera inerte, se adiciona el ácido correspondiente (1 eq) y $SOCl_2$ (1.5 eq). La mezcla de reacción se calienta a 80 °C durante 6h. Transcurrido este tiempo, se elimina el

exceso de $SOCl_2$ evaporando a presión reducida, y el cloruro de ácido obtenido se utiliza directamente en la reacción de formación de la amida.

Formación de la amida:

En un vial de microondas, se adiciona el cloruro de ácido formado (1 eq) sobre el 2-aminobenzotiazol que corresponda (1 eq). El vial se introduce en el reactor de microondas y se calienta a la temperatura durante el tiempo indicado en cada caso. Se añade diclorometano (50 mL) y se extrae con una disolución 0.1M de HCl (50 mL). A continuación, la fase orgánica se lava con una disolución saturada de $NaHCO_3$ (50 mL) y después con una disolución saturada de NaCl (50 mL). La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ anhidro, y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna flash utilizando el equipo isolera one, en todos los casos se utilizó una mezcla de hexano y acetato de etilo como eluyentes. Todos los cloruros de ácido necesarios para la síntesis de los derivados amida, fueron sintetizados *in situ* excepto: Cloruro de 2-(4-clorofenil)acetilo, Cloruro de 2-(2,5-dimetoxi)acetilo y Cloruro de 2-fenilbutanoilo que se adquirieron directamente de la casa comercial Sigma Aldrich.

***N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(4-clorofenil)acetamida (1):**

Reactivos: Cloruro de 2-(4-clorofenil)acetilo (216.7 mg, 1.1 mmoles) y 2-amino-6-trifluorometilbenzotiazol (250 mg, 1.14 mmoles). Condiciones de reacción: 5 min bajo irradiación microondas a 150 °C. Purificación por columna flash hexano/acetato de etilo (3:1) para obtener un sólido blanco. Rendimiento: 404.1 mg, 95%. P.f.: 135-137 °C. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.84 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 – 7.27 (m, 4H), 3.87 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ: 170.4, 161.1, 151.2, 134.0, 133.4, 132.0, 131.3, 128.1, 124.5 (d, J = 272.0 Hz), 123.7 (d, J = 31.8 Hz), 122.9 (d, J = 3.9 Hz), 120.9, 119.9 (d, J = 4.3 Hz), 41.0. HPLC: pureza >99%. ESI-MS (*m/z*): 371 $[M+H]^+$. Análisis elemental ($C_{16}H_{10}ClF_3N_2OS$): Teórico %C 51.83, %H 2.72, %N 7.56, %S 8.64; Hallado %C 52.00, %H 2.71, %N 7.55, %S 8.49.

***N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)acetamida (3):**

Reactivos: Cloruro de 2-(4-metoxifenil)acetilo (211.7 mg, 1.2 mmoles), 2-amino-6-trifluorometilbenzotiazol (250 mg, 1.2 mmoles) y THF (1 mL). Condiciones de reacción: 10 min bajo irradiación microondas a 110 °C. Purificación por columna flash hexano/acetato de etilo (3:1) obteniendo un sólido amarillo. Rendimiento: 184.8 mg, 44%. P.f: 133-134 °C. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.79 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.72 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ: 171.0, 161.1, 158.3, 151.3, 132.0, 130.4, 126.3, 124.5 (d, J = 272.2 Hz), 123.7 (d, J = 31.9 Hz), 122.9 (d, J = 3.7 Hz), 120.9, 119.8 (d, J = 4.3 Hz), 113.9, 55.0, 40.9. HPLC: pureza >99%. MS (ES) m/z: 367 $[M+H]^+$. Análisis elemental ($C_{17}H_{13}F_3N_2O_2S$): Teórico %C 55.73, %H 3,58, %N 7,65, %S 8.75; Hallado %C 55.48, %H 3.31, %N 7.44, %S 8,97.

***N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(3-clorofenil)acetamida (4):**

Reactivos: Cloruro de 2-(3-clorofenil)acetilo (432.8 mg, 2.3 mmoles), 2-amino-6-trifluorometilbenzotiazol (500 mg, 2.3 mmoles) y THF (1 mL). Condiciones de reacción: 10 min bajo irradiación microondas a 110 °C. Purificación por columna flash hexano/acetato de etilo (3:1) para obtener un sólido blanco. Rendimiento: 340 mg, 40%. P.f: 183-185 °C. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.85 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (t, J = 8.1 Hz, 3H), 3.90 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ: 170.2, 161.1, 151.3, 136.8, 132.9, 132.0, 130.2, 129.4, 128.3, 127.0, 123.8 (d, J = 31.8 Hz), 122.9 (d, J=3.2 Hz), 121.0, 119.9 (d, J=4.5Hz), 41.2. HPLC: pureza >99%. MS (ES) m/z: 371 $[M+H]^+$. Análisis elemental ($C_{16}H_{10}ClF_3N_2OS$): Teórico %C 51.83, %H 2.72, %N 7.56, %S 8.75; Hallado %C 51.72, %H 2.83, %N 7.27, %S 8.56.

***N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(3-metoxifenil)acetamida (6):**

Reactivos: Cloruro de 2-(3-metoxifenil)acetilo (211.7 mg, 1.2 mmoles), 2-amino-6-trifluorometilbenzotiazol (250 mg, 1.2 mmoles) y THF (1 mL). Condiciones de reacción: 15 min bajo irradiación microondas a 110 °C. Purificación por columna flash hexano/acetato de etilo (3:1) para obtener un sólido blanco. Rendimiento: 108.1 mg, 26%. P.f: 154-156 °C. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.83 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.84 (dd, J = 7.9, 2.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.74 (s, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ: 171.2, 161.8, 160.0, 152.0, 136.5, 132.7, 130.2, 125.2 (d, J = 271.8 Hz), 124.4 (d, J = 31.9 Hz), 123.6 (d, J = 3.6 Hz), 122.2, 121.6, 120.6 (d, J = 4.1 Hz), 115.9, 113.0, 55.7, 42.6. HPLC: pureza 98%. MS (ES) m/z: 367 $[M+H]^+$. Análisis elemental ($C_{17}H_{13}F_3N_2O_2S$): Teórico %C 55.73, %H 3.58, %N 7.65, %S 8.75; Hallado %C 55.80, %H 3.41, %N 7.66, %S 9.02.

***N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(2-clorofenil)acetamida (7):**

Reactivos: Cloruro de 2-(2-clorofenil)acetilo (216.6 mg, 1.2 mmoles), 2-amino-6-trifluorometilbenzotiazol (250 mg, 1.2 mmoles). Condiciones de reacción: 5 min bajo irradiación microondas a 150 °C. Purificación por columna flash hexano/acetato de etilo (3:1) para obtener un sólido blanco. Rendimiento: 318.3 mg, 75%. P.f: 226-228 °C. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.92 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.48 - 7.45 (m, 2H), 7.38 - 7.22 (m, 2H), 4.06 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ: 169.7, 161.1, 151.3, 133.7, 132.6, 132.5, 132.0, 129.1, 127.3, 124.6 (d, J = 271.9 Hz), 125.9, 124.3, 123.8 (d, J = 31.8 Hz), 123.0 (d, J = 3.5 Hz), 123.9, 123.0, 121.0, 119.9 (d, J = 4.0 Hz), 120.0, 40.4. HPLC: pureza >99%. MS (ES) m/z: 371 $[M+H]^+$. Análisis elemental ($C_{16}H_{10}ClF_3N_2OS$): Teórico %C 51.83, %H 2.72, %N 15.37, %S 11.36; Hallado %C 51.68, %H 2.54, %N 7.50, %S 11.08.

***N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(2-metoxifenil)acetamida (8)**:

Reactivos: Cloruro de 2-(2-metoxifenil)acetilo (211.6 mg, 1.2 mmoles), 2-amino-6-trifluorometilbenzotiazol (250 mg, 1.2 mmoles). Condiciones de reacción: 5 min bajo irradiación microondas a 150 °C. Purificación por columna flash hexano/acetato de etilo (3:1) para obtener un sólido blanco. Rendimiento: 366.06 mg, 54%. P.f: 174-175 °C. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.72 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.48 – 7.09 (m, 2H), 6.99 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.74 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ: 170.8, 161.2, 157.3, 151.4, 132.0, 131.2, 128.5, 124.6 (d, J = 271.8 Hz), 123.6 (d, J = 31.8 Hz), 122.9 (d, J = 5.2 Hz), 122.8, 120.8, 120.2, 119.9 (d, J = 4.2 Hz), 110.8, 55.5, 36.7. HPLC: pureza 97%. MS (ES) m/z: 367 $[M+H]^+$. Análisis elemental ($C_{17}H_{13}F_3N_2O_2S$): Teórico %C 55.73, %H 3.58, %N 7.65, %S 8.75; Hallado %C 56.02, %H 3.61, %N 7.37, %S 8.75.

***N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(3,4-diclorofenil)acetamida (9)**:

Reactivos: Cloruro de 2-(3,4-diclorofenil)acetilo (256 mg, 1.2 mmoles), 2-amino-6-trifluorometilbenzotiazol (250 mg, 1.2 mmoles) y THF (1 mL). Condiciones de reacción: 10 min bajo irradiación de microondas a 110 °C. Purificación por columna flash hexano/acetato de etilo (1:1) para obtener un sólido blanco. Rendimiento: 405.18 mg, 65%. P.f: 158-159 °C. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.85 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ: 170.0, 161.0, 151.3, 135.4, 132.0, 131.7, 130.8, 130.4, 130.1, 129.7, 124.5 (d, J = 272.0 Hz), 123.8 (d, J = 31.8 Hz), 122.9 (d, J = 3.4 Hz), 121.0, 119.9 (d, J = 4.1 Hz), 40.5. HPLC: pureza 97%. MS (ES) m/z: 406 $[M+H]^+$. Análisis elemental ($C_{16}H_9F_3Cl_2N_2OS$): Teórico %C 47.42, %H 2.24, %N 14.07, %S 7.91; Hallado %C 47.28, %H 2.30, %N 7.04, %S 7.38.

***N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)acetamida (10)**:

Reactivos: Cloruro de 2-(3,4,5-trimetoxifenil)acetilo (280.1 mg, 1.2 mmoles), 2-amino-6-trifluorometilbenzotiazol (250 mg, 1.2 mmoles) y THF (1 mL). Condiciones de reacción: 10 min bajo irradiación microondas a 110 °C. Purificación por columna flash hexano/acetato de etilo (1:1) para obtener un sólido beige. Rendimiento: 89.5 mg, 18%. P.f: 223-224 °C. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.80 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.64 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ: 171.0, 161.5, 153.1 (2C), 151.7, 136.9, 132.4, 130.2, 124.9 (d, J = 272.0 Hz), 124.1 (d, J = 31.8 Hz), 123.3 (d, J = 3.5 Hz), 121.3, 120.3 (d, J = 4.2 Hz), 107.2, 60.3, 56.2 (2C), 42.5. HPLC: pureza 98%. MS (ES) m/z: 427 $[M+H]^+$. Análisis elemental ($C_{19}H_{17}F_3N_2O_4S$): Teórico %C 53.52, %H 4.02, %N 6.57, %S 7.52; Hallado %C 53.60, %H 4.04, %N 6.62, %S 7.71.

***N*-(6-Trifluorometoxibenzotiazol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)acetamida (11)**:

Reactivos: Cloruro de 2-(3,4,5-trimetoxifenil)acetilo (261.1 mg, 1.1 mmoles), 2-Amino-6-trifluorometoxibenzotiazol (250 mg, 1.1 mmoles) y THF (1.5 mL). Condiciones de reacción: 10 min bajo irradiación microondas a 110 °C. Purificación por columna flash hexano/acetato de etilo (1:1) para obtener un sólido marrón. Rendimiento: 89.3 mg, 19%. P.f: 224-227 °C. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.66 (s, 1H), 8.10 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.41 (ddd, J = 8.8, 2.4, 0.9 Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 3.76 (s, 8H), 3.62 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ: 170.4, 159.5, 152.8 (2C), 147.5, 144.1, 136.5, 132.6, 129.9, 121.8, 120.2 (d, J = 255.8 Hz), 118.5, 115.0, 106.8 (2C), 59.9, 55.8 (2C), 42.1. HPLC: pureza >99%. MS (ES) m/z: 443 $[M+H]^+$.

***N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-fenilacetamida (12)**:

Reactivos: Cloruro de 2-fenilacetilo (176.2 mg, 1.2 mmoles), 2-amino-6-trifluorometilbenzotiazol (250 mg, 1.2 mmoles). Condiciones de reacción: 5 min bajo irradiación microondas a 150 °C. Purificación por columna flash hexano/acetato de etilo (1:1) para obtener un sólido blanco-amarillo. Rendimiento: 234.3 mg, 61%. P.f: 211-214 °C. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.46 (s, 1H), 7.67 – 7.55 (m, 3H), 7.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ: 171.1, 161.5, 151.6, 134.8, 132.4, 129.7 (2C), 128.8 (2C), 127.3, 125.8 (d, J = 36.1 Hz), 124.9 (d, J = 267.0 Hz), 123.3 (d, J = 3.3 Hz), 121.3, 120.3 (d, J = 3.8 Hz), 42.2. HPLC: pureza >99%. MS (ES) m/z: 336 $[M+H]^+$.

***N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(3-(trifluorometil)-fenil)acetamida (13)**:

Reactivos: Cloruro de 2-(3-(trifluorometil)-fenil)acetilo (253.8 mg, 1.2 mmoles), 2-amino-6-trifluorometilbenzotiazol (250 mg, 1.2 mmoles) y THF (0.5 mL). Condiciones de reacción: 20 min bajo irradiación microondas a 110 ºC. Purificación por columna flash hexano/acetato de etilo (1:1) para obtener un sólido blanco. Rendimiento: 194.4 mg, 42%. P.f: 138-140 ºC. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.87 (s, 1H), 8.48 – 8.43 (m, 1H), 7.88 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.74 – 7.51 (m, 5H), 3.99 (s, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ: 170.9, 161.7, 151.9, 136.4, 134.5, 132.7, 130.1, 129.7 (d, J = 31.5 Hz), 126.9 (d, J = 3.9 Hz), 125.2 (d, J = 271.8 Hz), 124.9 (d, J = 272.1 Hz), 124.4 (d, J = 3.8 Hz), 124.4 (d, J = 31.8 Hz), 123.6 (d, J = 4.0 Hz), 121.7, 120.6 (d, J = 4.4 Hz), 41.9. HPLC: pureza 96%. MS (ES) m/z: 405 $[M+H]^+$.

***N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2,2-difenilacetamida (15)**:

Reactivos: Cloruro de 2,2-difenilacetilo (264.6 mg, 1.2 mmoles), 2-amino-6-trifluorometilbenzotiazol (250 mg, 1.2 mmoles) y THF (0.5 mL). Condiciones de reacción: 10 min bajo irradiación microondas a 110 ºC. Purificación por columna flash hexano/acetato de etilo (3:1) para obtener un sólido blanco. Rendimiento: 299.3 mg, 63%. P.f: 144-146 ºC. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 13.11 (s, 1H), 12.72 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.44 – 7.15 (m, 10H), 5.43 (s, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ: 171.8, 161.4, 151.6, 139.0 (2C), 132.4, 129.0 (4C), 129.0 (4C), 127.7 (2C), 124.9 (d, J = 272.0 Hz), 124.2 (d, J = 31.7 Hz), 123.4 (d, J = 3.6 Hz), 121.4, 120.3 (d, J = 4.8 Hz), 56.6. HPLC: pureza 97%. MS (ES) m/z: 413 $[M+H]^+$. Análisis elemental ($C_{22}H_{15}F_3N_2OS$): Teórico %C 64.07, %H 3.67, %N 6.79, %S 7.77; Hallado %C 65.33, %H 4.08, %N 6.11, %S 6.52.

***N*-(Benzotiazol-2-il)-2-(3-clorofenil)acetamida (20)**:

Reactivos: Cloruro de 2-(3-clorofenil)acetilo (629.5 mg, 3.3 mmoles), 2-aminobenzotiazol (500 mg, 3.3 mmoles) y THF (1 mL). Condiciones de reacción: 10 min bajo irradiación microondas a 110 ºC. Purificación por columna flash hexano/acetato de etilo (3:1) para obtener un sólido blanco. Rendimiento: 205.3 mg, 20%. P.f: 155-157 ºC. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.60 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.53 – 7.19 (m, 6H), 3.86 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 168.9, 159.2, 147.7, 134.8, 134.7, 131.9, 130.1, 129.4, 127.9, 127.3, 126.5, 124.2, 121.7, 120.4, 42.6. HPLC: pureza >99%. MS (ES) m/z: 304 $[M+H]^+$. Análisis elemental ($C_{15}H_{11}ClN_2OS$): Teórico %C 59.50, %H 3.66, %N 9.25, %S 10.59; Hallado %C 59.80, %H 3.59, %N 9.27, %S 10.31.

***N*-(6-Metoxibenzotiazol-2-il)-2-(3-clorofenil)acetamida (22)**:

Reactivos: Cloruro de 2-(3-clorofenil)acetilo (314.6 mg, 1.7 mmoles), 2-amino-6-metoxibenzotiazol (300 mg, 1.7 mmoles) y THF (1 mL). Condiciones de reacción: 15 min bajo irradiación microondas a 110ºC. Purificación por columna flash hexano/acetato de etilo (3:1) para obtener un sólido blanco. Rendimiento: 418 mg, 76%. P.f: 173-175 ºC. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.47 (s, 1H), 7.63 (d, 1H, J=8.9Hz), 7.52 (d, 1H, J=2.5Hz), 7.41 (m, 1H) 7.38-7.2 (m, 3H), 7.00 (dd, 1H, J=8.9Hz, J=2.6Hz), 3.82 (s, 2H), 3.77 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ: 169.7, 156.4, 156.0, 142.7, 137.3, 133.1, 132.9, 130.5, 129.5, 128.4, 127.1, 121.4, 115.2, 104.9, 55.8, 41.4. HPLC: pureza >99%. MS (ES) m/z: 333 $[M+H]^+$. Análisis elemental ($C_{16}H_{13}ClN_2O_2S$): Teórico %C 57.74, %H 3.94, %N 8.42, %S 9.63; Hallado %C 57.46, %H 3.90, %N 8.27, %S 9.44.

***N*-(6-Trifluorometoxibenzotiazol-2-il)-2-(3-clorofenil)acetamida (23)**:

Reactivos: Cloruro de 2-(3-clorofenil)acetilo (201.7 mg, 1.1 mmoles), 2-amino-6-trifluorometoxibenzotiazol (250 mg, 1.1 mmoles). Condiciones de reacción: 5 min bajo irradiación microondas a 150 ºC. Purificación por columna flash hexano/acetato de etilo (1:1) para obtener un sólido blanco. Rendimiento: 386.7 mg, 48%. P.f: 174-176 ºC. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.74 (s, 1H), 8.11 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.47 – 7.25 (m, 5H), 3.88 (s, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ: 170.7, 160.0, 148.2, 144.7, 137.5, 133.6, 133.3, 130.9, 130.1, 128.9, 127.6, 122.2, 120.9 (d, J = 256.1 Hz), 119.6, 115.7, 41.8. HPLC: pureza 98%. MS (ES) m/z: 387 $[M+H]^+$. Análisis elemental ($C_{16}H_{10}ClF_3N_2O_2S$): Teórico %C 49.68, %H 2.61, %N 7.24, %S 8.29; Hallado %C 49.81, %H 2.45, %N 7.32, %S 7.99.

***N*-(6-Trifluorometoxibenzotiazol-2-il)-2-(3,4-diclorofenil)acetamida (28)**:

Reactivos: Cloruro de 2-(3,4-diclorofenil)acetilo (238.5 mg, 1.1 mmoles), 2-amino-6-trifluorometoxibenzotiazol (250 mg, 1.1 mmoles) y THF (0.3 mL). Condiciones de reacción: 10 min bajo irradiación microondas a 110 ºC. Purificación por columna flash hexano/acetato de etilo (1:1) para obtener un sólido blanco. Rendimiento: 203.1 mg, 45%. P.f: 170-172 ºC. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.97 (s, 1H), 7.76 – 7.64 (m, 1H), 7.65 – 7.52 (m, 2H), 7.33 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ: 171.4, 162.0, 148.1, 143.5, 136.7, 132.9, 131.5, 130.6, 130.3, 130.0, 129.3, 121.9, 120.2 (d, J = 255.9 Hz), 118.5, 114.6, 41.7. HPLC: pureza

>99%. MS (ES) m/z: 422 $[M+H]^+$. Análisis elemental ($C_{16}H_9Cl_2F_3N_2O_2S$): Teórico %C 45.62, %H 2.15, %N 6.65, %S 7.62; Hallado %C 45.38, %H 1.97, %N 6.48, %S 7.47.

***N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(2,5-dimetoxifenil)acetamida (29):**

Reactivos: Cloruro de 2-(2,5-dimetoxifenil)acetilo (246 mg, 1.2 mmoles), 2-amino-6-trifluorometilbenzotiazol (250 mg, 1.2 mmoles). Condiciones de reacción: 7 min bajo irradiación microondas a 150 °C. Purificación por columna flash hexano/acetato de etilo (3:1) para obtener un sólido beige. Rendimiento: 141.7 mg, 31%. P.f: 146-147 °C. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.26 (d, J = 24.7 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 32.9, 7.4 Hz, 2H), 6.82 (dd, J = 30.0, 9.1 Hz, 3H), 3.68 (s, 8H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ: 174.0, 165.95, 152.9, 152.6, 151.5, 132.5, 125.9, 121.9 (d, J = 2.25 Hz), 121.6 (d, J = 37.2 Hz), 119.2, 118.8 (d, J = 3.6 Hz), 117.4, 111.7 (2C), 56.0, 55.3, 38.4. HPLC: pureza >99%. MS (ES) m/z: 397 $[M+H]^+$.

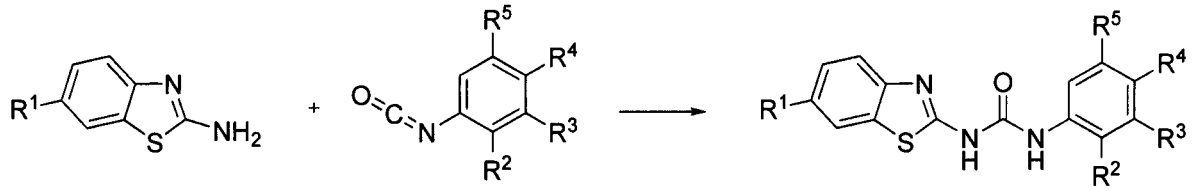
***N*-(6-Metilbenzotiazol-2-il)-2-(2-metoxifenil)acetamida (30):**

Reactivos: Cloruro de 2-(2-metoxifenil)acetilo (280.8 mg, 1.5 mmoles), 2-amino-6-metilbenzotiazol (250 mg, mmoles). Condiciones de reacción: 5 min bajo irradiación microondas a 150 °C. Purificación por columna flash hexano/acetato de etilo (1:1) para obtener un sólido naranja-marrón. Rendimiento: 93.45 mg, 20%. P.f: 165-167 °C. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.38 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.32 – 7.16 (m, 1H), 6.98 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.74 (s, 1H), 2.39 (s, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ: 170.1, 157.2, 157.1, 146.5, 132.8, 131.5, 131.1, 128.4, 127.3, 123.0, 121.2, 120.2, 120.1, 110.8, 55.4, 36.6, 20.9. HPLC: pureza >99%. MS (ES) m/z: 312 $[M+H]^+$.

***N*-(6-Metoxibenzotiazol-2-il)-2-(3,4-diclorofenil)acetamida (53):**

Reactivos: Cloruro de 2-(3,4-diclorofenil)acetilo (310 mg, 1.4 mmoles), 2-Amino-6-metoxibenzotiazol (250 mg, 1.4 mmoles) y THF (0.4 mL). Condiciones de reacción: 10 min bajo irradiación microondas a 110 °C. Purificación por columna flash hexano/acetato de etilo (1:1) para obtener un sólido beige. Rendimiento: 100 mg, 20%. P.f: 198-199 °C. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.47 (s, 1H), 7.64-7.58 (m, 3H), 7.55 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.78 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ: 169.8, 156.9, 156.4, 143.3, 136.5, 133.4, 132.3, 131.5, 131.1, 130.7, 130.3, 121.9, 115.7, 105.4, 56.3, 41.2. HPLC: pureza >99%. MS (ES) m/z: 368 $[M+H]^+$. Análisis elemental ($C_{16}H_{12}Cl_2N_2O_2S$): Teórico %C 52.33, %H 3.29, %N 7.63,%S 8.73. Hallado %C 52.05, %H 3.09, %N 7.38, %S 8.53.

Ejemplo 2: Procedimiento general de síntesis de los compuestos 24 y 46.



Metodología general: En un vial de microondas se añade el derivado de benzotiazol y el isocianato correspondiente para cada caso. A continuación, se adiciona THF como disolvente. El vial se introduce en el reactor de microondas y se calienta a la temperatura durante el tiempo indicado en cada caso. Transcurrido el tiempo de reacción, se adiciona acetato de etilo (50 mL) y agua (50 mL). La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ anhidro, y el disolvente es eliminado a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna flash utilizando el equipo isolera one, en todos los casos se utilizó una mezcla de hexano y acetato de etilo como eluyentes.

***N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-*N'*-(3-clorofenil)urea (24):**

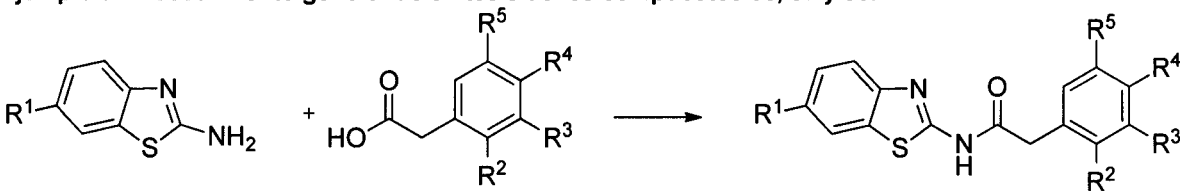
Reactivos: 1-Isocianato-3-clorobenceno (175.8 mg, 1.2 mmoles), 2-amino-6-trifluorometilbenzotiazol (250 mg, 1.2 mmoles) y THF (0.4 mL). Condiciones de reacción: 3h 30min bajo irradiación microondas a 110 °C. Purificación por columna flash hexano/acetato de etilo (3:1) para obtener un sólido blanco. Rendimiento: 43.2 mg, 10%. P.f: 222-223 °C. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.16 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.35 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ: 162.6, 152.0, 140.3, 133.7, 131.0, 125.0 (q, J = 271.7 Hz), 123.6 (d, J = 31.8 Hz), 123.5, 123.4 (d, J = 2.5 Hz), 120.1 (d, J = 4.3 Hz), 118.8, 117.9. HPLC: pureza >99%. MS (ES) m/z: 372 $[M+H]^+$.

***N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-*N'*-(4-metoxifenil)urea (46):**

Reactivos: 1-Isocianato-4-metoxibenceno (170.9 mg, 1.2 mmoles), 2-amino-6-trifluorometilbenzotiazol (250 mg, 1.2 mmoles) y 0.4 mL de THF. Condiciones de reacción: 1h bajo irradiación microondas a 110 °C. Purificación por columna flash hexano/acetato de etilo (3:1) para obtener un sólido blanco. Rendimiento: 208.7 mg, 50%. P.f:

194-196 °C. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.97 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 – 7.62 (m, 1H), 7.41 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ: 162.6, 160.8, 155.4, 151.8, 132.3, 131.1, 125.3 (d, J = 39.6 Hz), 124.8 (d, J = 242.6 Hz), 122.8 (d, J = 2.7 Hz), 120.9 (2C), 119.5 (d, J = 4.2 Hz), 119.5, 114.1 (2C), 55.2. HPLC: pureza >99%. MS (ES) m/z: 368 $[M+H]^+$. Análisis elemental ($C_{16}H_{12}F_3N_3O_2S$): Teórico %C 52.31, %H 3.29, %N 11.44. Hallado %C 50.27, %H 4.08, %N 11.54.

Ejemplo 3: Procedimiento general de síntesis de los compuestos 35, 37 y 38.



Metodología general: En un matraz de fondo redondo, se adiciona una disolución del ácido carboxílico (1.2 eq) correspondiente en diclorometano (10 mL). A continuación, se adiciona el agente acoplante (1.2 eq) y trietilamina (2 eq). La mezcla de reacción se agita durante 1h a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo se añade el derivado de 2-aminobenzotiazol (1eq) y se agita a temperatura ambiente durante el tiempo indicado en cada caso. Después, el disolvente se elimina a presión reducida y el crudo de reacción se purifica mediante el método indicado en cada caso.

***N*-(Benzotiazol-2-il)-2-benciloxiacetamida (35)**:

Se obtiene según el método general descrito anteriormente. Reactivos: ácido 2-(benciloxi)acético (200 mg, 1.2 mmol), PyBOP (592 mg, 1.2 mmol), 2-aminobenzotiazol (147 mg, 1 mmol), TEA (0.26 mL, 1.9 mmol). Condiciones de reacción: agitación a temperatura ambiente durante 12h. Purificación: filtración del sólido en suspensión y lavados con CH_2Cl_2, obteniendo un sólido blanco. Rendimiento: 215 mg, 76%. P.f.: 75.6 °C. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.71-7.66 (m, 2H), 7.36-7.15 (m, 4H), 4.56 (s, 2H), 4.12 (s, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 167.4, 156.2, 146.7, 134.7, 130.6, 127.7, 127.5, 126.9, 124.9, 122.7, 120.4, 119.8, 72.7, 67.1. Pureza HPLC: >95%. EM (*m/z*): 299 $(M+H)^+$. Análisis elemental ($C_{16}H_{14}N_2O_2S$): Teórico %C 64.41, %H 4.73, %N 9.39, %S 10.75; Hallado %C 64.32, %H 4.80, %N 9.27, %S 10.62.

***N*-(Benzotiazol-2-il)-2-(2,2'-difenilacetamido)acetamida (37)**:

Se obtiene según el método general descrito anteriormente. Reactivos: ácido 2-(2,2'-difenilacetamido)acético (150 mg, 0.6 mmol) el cual fue obtenido previamente por reducción del 2-(2,2'-Difenilacetamido)acetato de bencilo; PyBOP (288 mg, 0.6 mmol), 2-aminobenzotiazol (72 mg, 0.5 mmol), TEA (0.2 mL, 1.1 mmol). Condiciones de reacción: agitación a temperatura ambiente durante 24h. Purificación: cromatografía en columna utilizando el equipo isolera one, empleando como eluyentes hexano/acetato de etilo (6:1) para obtener un sólido blanco. Rendimiento: 18 mg, 10%. P.f.: 208.2-209.0 °C. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.87 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.50-7.30 (m, 12H), 5.32 (s, 1H), 4.19 (d, J = 5.6 Hz, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 170.8, 158.4, 148.5, 147.5, 137.9, 132.6, 129.5, 129.3, 128.4, 126.8, 124.6, 121.9, 121.2, 49.4, 40.1. Pureza HPLC: 98%. EM (*m/z*): 402 $(M+H)^+$. Análisis elemental ($C_{23}H_{19}N_3O_2S$): Teórico %C 68.81, %H 4.77, %N 10.47, %S 7.99; Hallado %C 68.53, %H 4.48, %N 10.71, %S 7.86.

***N*-(Benzotiazol-2-il)-2-(2-fenilacetamido)acetamida (38)**:

Sobre una disolución del ácido 2-(2-fenilacetamido)acético (305 mg, 1.6 mmol) en diclorometano (10 mL), se añade el EDC (296 mg, 1.6 mmol) junto con DMAP (58 mg, 0.5 mmol) y se agita durante 1 hora. A continuación, se añade el 2-aminobenzotiazol (200 mg, 1.3 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 12h. Finalmente, se elimina el disolvente, filtrando a vacío. El residuo obtenido se purifica mediante lavados con CH_2Cl_2, obteniéndose un sólido blanco. Rendimiento: 327 mg, 78%. P.f.: 247.2-249.9 °C. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.56 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30-7.19 (m, 5H), 3.51 (s, 2H), 4.05 (d, J = 5.6 Hz, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 171.5, 169.8, 158.9, 158.4, 149.1, 136.7, 129.8, 128.8, 127.1, 126.7, 124.2, 122.3, 42.9, 42.6. Pureza HPLC: >99%. EM (*m/z*): 326 $(M+H)^+$. Análisis elemental ($C_{17}H_{15}N_3O_2S$): Teórico %C 62.75, %H 4.65, %N 12.91, %S 9.85; Hallado %C 62.47, %H 4.58, %N 12.67, %S 9.57.

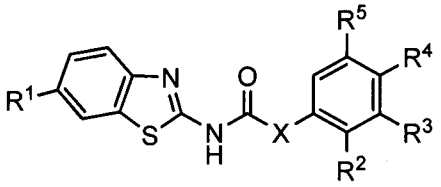
Ejemplo 2: Medida de la inhibición de CK-1 de los compuestos de la invención

Los ensayos de inhibición enzimática se realizaron utilizando la metodología del método luminométrico de kinasa-glo®. La enzima humana recombinante CK-1δ se adquirió a Millipore Iberica S.A.U y la enzima humana recombinante CK-1ε se adquirió de Invitrogen. El sustrato de fosforilación elegido fue caseína. El kit de quinasa

luminiscente (nº catálogo V6711) se obtuvo de Promega. El ATP y otros reactivos se compraron en Sigma-Aldrich (St. Louis, MO).

Los ensayos fueron realizados en buffer utilizando placas de 96 pocillos. En un ensayo típico: 10 µL del compuesto a ensayar (disuelto en dimetilsulfóxido a una concentración de 1 mM, y a su vez disuelto en buffer hasta la concentración necesaria para el experimento) y 10 µL (16 ng) de la enzima CK-1δ o 10 µL (50 ng) de la enzima CK-1ε se añaden a cada pocillo seguidos de 20 µL de buffer que contiene 0.1% caseína como sustrato y 4 µM de ATP. El buffer del ensayo contiene: 50 mM HEPES, pH 7.5; 0.01% Brij-35; 10 mM $MgCl_2$; 1 mM EGTA and 0.01 % NaN_3. La concentración final de DMSO en el experimento no excedió el 1%. Tras una incubación de 60 minutos a 30 ºC se para la reacción enzimática con 40 µL del reactivo de kinasa-glo®. La luminiscencia se mide transcurridos diez minutos usando un FLUOstar Optima (BMG Labtechnologies GmbH, Offenburg, Germany) multimode reader. La actividad es proporcional a la diferencia entre el ATP total y el consumido. Las actividades de inhibición se calcularon en función de la actividad máxima, medida en ausencia de inhibidor. La CI_{50} se define como la concentración de cada compuesto que reduce un 50% la actividad enzimática con relación a la obtenida sin inhibidor.

Tabla 1. Concentración inhibitoria 50 (CI_{50}) de los compuestos de la invención.



Nº	R^1	X	R^2	R^3	R^4	R^5	CK-1δ µM	CK-1ε µM
1	CF_3	CH_2	H	H	Cl	H	0.065	0.55
2	Cl	CH_2	H	H	OMe	H	0.070	0.50
3	CF_3	CH_2	H	H	OMe	H	0.033	0.70
4	CF_3	CH_2	H	Cl	H	H	0.023	0.84
5	Me	CH_2	H	Cl	H	H	0.083	0.88
6	CF_3	CH_2	H	OMe	H	H	0.042	0.69
7	CF_3	CH_2	Cl	H	H	H	0.068	7.73
8	CF_3	CH_2	OMe	H	H	H	0.010	0.80
9	CF_3	CH_2	H	Cl	Cl	H	0.056	0.87
10	CF_3	CH_2	H	OMe	OMe	OMe	0.015	0.37
11	OCF_3	CH_2	H	OMe	OMe	OMe	0.079	0.94
12	CF_3	CH_2	H	H	H	H	0.047	0.76
13	CF_3	CH_2	H	CF_3	H	H	0.087	0.72
14	H	CH_2	H	H	H	H	0.33	2.31
15	CF_3	CHPh	H	H	H	H	0.26	2.75
16	OMe	CHPh	H	H	H	H	0.84	5.07
17	NO_2	CH_2CH_2	H	H	H	H	0.57	9.40
18	H	CH_2	H	H	F	H	0.53	3.08
19	OMe	CH_2	H	H	OMe	H	0.57	2.41
20	H	CH_2	H	Cl	H	H	0.85	2.86
21	OMe	CH_2	H	H	Cl	H	0.75	8.75
22	OMe	CH_2	H	Cl	H	H	0.53	3.73
23	OCF_3	CH_2	H	Cl	H	H	0.54	1.02
24	CF_3	NH	H	Cl	H	H	0.74	10.95
25	OMe	CH_2	H	OMe	H	H	0.42	2.43
26	OEt	CH_2	H	OMe	H	H	0.99	8.97
27	OCF_3	CH_2	OMe	H	H	H	0.62	7.39
28	OCF_3	CH_2	H	Cl	Cl	H	0.59	0.93
29	CF_3	CH_2	OMe	H	H	OMe	0.19	3.14
30	Me	CH_2	OMe	H	H	H	0.29	4.93
31	Cl	CH_2	OMe	H	H	H	0.32	1.15
32	Br	CH_2	OMe	H	H	H	0.26	1.03
33	H	CHPh	H	H	H	H	1.96	7.31
34	H	CH_2CHPh	H	H	H	H	2.50	9.73
35	H	CH_2OCH_2	H	H	H	H	4.37	48% a 10 µM
36	H	CH_2NHCO	H	H	H	H	7.29	36% a 10

								μM
37	H	$CH_2NHCOCHPh$	H	H	H	H	1.93	13
38	H	$CH_2NHCOCH_2$	H	H	H	H	6.33	37% a 10 μM
39	OEt	CHPh	H	H	H	H	2.82	7.86
40	CO_2Et	CHPh	H	H	H	H	6.68	1.60
41	SO_2NH_2	CHPh	H	H	H	H	10% a 10 μM	10% a 10 μM
42	SO_2NHEt	CHPh	H	H	H	H	10% a 10 μM	10% a 10 μM
43	SO_2NHBu	CHPh	H	H	H	H	10% a 10 μM	10% a 10 μM
44	SO_2NEt_2	CHPh	H	H	H	H	9.83	3.47
45	OEt	CH_2	H	H	OMe	H	1.09	9.49
46	CF_3	NH	H	H	OMe	H	5.50	29% a 10 μM
47	H	CH_2CH_2	H	Cl	H	H	3.58	31% a 10 μM
48	OEt	CH_2	H	Cl	H	H	1.21	9.75
49	OMe	CH_2	Cl	H	H	H	9.71	30% a 10 μM
50	OEt	CH_2	Cl	H	H	H	17.43	20% a 10 μM
51	OMe	CH_2	OMe	H	H	H	2.22	33% a 10 μM
52	OEt	CH_2	OMe	H	H	H	5.76	46% a 10 μM
53	OMe	CH_2	H	Cl	Cl	H	1.24	16.49
54	OEt	CH_2	H	Cl	Cl	H	3.43	14.20
55	OMe	CH_2	H	OMe	OMe	OMe	6.65	17.73
56	OEt	CH_2	H	OMe	OMe	OMe	1.43	9.83
57	SO_2NMe_2	CHCH	H	OMe	OMe	OMe	10% a 10 μM	10% a 10 μM
58	H	CHCH	OMe	H	H	OMe	49% a 10 μM	25% a 10 μM
59	F	CH_2	OMe	H	H	H	1.17	4.51

Ejemplo 3: Permeabilidad en el sistema nervioso central (SNC) empleando membranas artificiales paralelas (PAMPA) de los compuestos de la invención.

La predicción de la permeabilidad de los diversos compuestos sobre el sistema nervioso central (SNC), paso de la barrera hematoencefálica, fue determinada empleando la metodología de membranas artificiales paralelas (PAMPA) [Di, L.; Kerns, E. H.; Fan, K.; McConnell, O. J.; Carter, G. T. "High throughput artificial membrane permeability assay for blood–brain barrier" *Eur. J. Med. Chem.*, 2003, 38 (3), 223-232]. Con el fin de filtrar las muestras se emplearon los filtros de membrana PDVF (30 mm de diámetro, tamaño del poro 0,45 μm).

Se seleccionaron diez compuestos de referencia, cuyo paso de barrera hematoencefálica es conocido y público, con el fin de validar el experimento. Se tomaron distintas cantidades de los mismos 3-5 mg de cafeína, enoxacino, hidrocortisona, desipramina, ofloxacino, piroxicam y testosterona, 12 mg de promazina, y 25 mg de verapamilo y atenolol, los cuales fueron disueltos en etanol (1000 μL). Se tomaron 100 μL de estas disoluciones y se añadieron 1400 μL de etanol y 3500 μL de PBS (pH=7.4), con el fin de alcanzar una concentración final de etanol del 30% en la disolución. Se filtraron las disoluciones. Posteriormente, se añadieron 180 μL de una disolución de PBS/etanol (70/30) a cada pocillo de la placa aceptora. La placa donadora fue impregnada con 4 μL de una disolución del lípido de cerebro porcino disuelto en dodecano (20 mg mL^{-1}). Una vez transcurridos 5 min, se añadieron 180 μL de disolución de cada compuesto sobre esta placa. De los compuestos a evaluar su penetración en el sistema nervioso central, se tomaron entre 1-2 mg y se disolvieron en 1500 μL de etanol y 3500 μL de PBS (pH=7.4), se filtraron y se añadieron a la placa donadora de 96 pocillos. A continuación la placa donadora se puso sobre la aceptora formando una especie de "sandwich" y se dejaron incubando durante 2h y 30 min a 25 °C. Los compuestos, por transporte pasivo, irán pasando de la placa donadora a través del lípido de cerebro porcino a la placa aceptora. Transcurridas las 2h y 30 min, se retira cuidadosamente la placa donadora. La concentración y absorbancia, tanto de los compuestos comerciales como de los derivados sintetizados que se evaluaron en las placas aceptoras y donadoras fueron determinadas empleando un lector de absorbancia de UV. Cada muestra fue analizada a distintas longitudes de onda (de 3 a 5), en 3 pocillos y en 2 experimentos

independientes como mínimo. Los resultados son la media de las medidas [±desviación estándar] de los distintos experimentos realizados.

En relación a los 10 compuestos comerciales de referencia utilizados en cada experimento con el fin de validar el método, se encontró una buena correlación entre los valores de permeabilidad (*Pe*) experimentales y los descritos, *Pe* (exptl)= 1.1512 (bibl) – 0.8973 (R^2= 0.977). A partir de esta ecuación y siguiendo el patrón descrito en la bibliografía [Crivori, P.; Cruciani, G.; Testa, B. "Predicting Blood-Brain Barrier Permeation from Three-Dimensional Molecular Structure." *J. Med. Chem.*, 2000, 43, 2204-2216] para la predicción de permeabilidad de la barrera hematoencefálica, los compuestos se pueden clasificar como permeables al sistema nervioso central (SNC) cuando presentan una permeabilidad > 3.71 x 10^{-6} cm s^{-1}. Los resultados se encuentran recogidos en la tabla 2, donde puede verse cómo algunos de los compuestos evaluados son capaces de penetrar la barrera hematoencefálica.

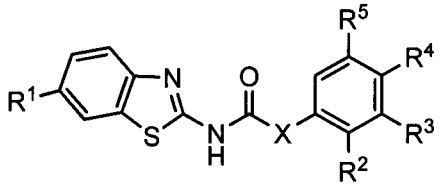
Tabla 2. Permeabilidad (*Pe* 10^{-6} cm s^{-1}) en el experimento PAMPA-Barrera hematoencefálica para 10 compuestos comerciales, empleados para la validación del experimento, y distintos compuestos de la invención con su correspondiente predicción de penetración en el sistema nervioso central (SNC).

Compuesto	**[a]Bibl.**	**[b]*Pe* (10^{-6} cm s^{-1})**	**Predicción de la permeabilidad**
Atenolol	0.8	0.2 ± 0.1	
Cafeína	1.3	0.8 ± 0.1	
Desipramina	12	8.0 ± 1.0	
Enoxacina	0.9	0.7 ± 0.2	
Hidrocortisona	1.9	0.3 ± 0.3	
Ofloxacino	0.8	0.2 ± 0.1	
Piroxicam	2.5	0.2 ± 0.1	
Promazina	8.8	8.5 ± 0.1	
Testosterona	17	17.2 ± 0.6	
Verapamilo	16	14.7 ± 1.1	
1		9.6 ± 0.1	SNC +
3		14.6 ± 0.1	SNC +
4		5.9 ± 0.5	SNC +
5		5.6 ± 0.8	SNC +
6		11.2 ± 2.0	SNC +
8		11.3 ± 2.1	SNC +
10		10.6 ± 0.1	SNC+
12		10.4 ± 3.9	SNC+
14		12.7 ± 1.2	SNC+
20		10.6 ± 0.3	SNC+
30		6.2 ± 0.5	SNC+
51		11.2 ± 0.9	SNC+

[a]Di et al, 2003. [b]Media de datos ± desviación estándar, de al menos 2 experimentos independientes.

REIVINDICACIONES

1.- Uso de un compuesto de fórmula (I):



(I)

sus sales, tautómeros y/o solvatos farmacéuticamente aceptables donde

X se selecciona entre NH, CH_2, CHPh, CH_2CH_2, CH_2CHPh, CH=CH, CH_2OCH_2, CH_2NHCO, $CH_2NHCOCHPh$ y $CH_2NHCOCH_2$.
R^1 se selecciona entre R^6, halógeno, CF_3, OCF_3, OR^6, CO_2R^6, $SO_2N(R^6)_2$ y NO_2.
R^2, R^3, R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre H, halógeno y O-alquilo (C_1-C_5), NH_2, NHR^6, CN, NO_2, OCF_3 y CO_2R^6.
R^6 se selecciona entre H y alquilo (C_1-C_5)
con la condición de que cuando X es CHPh, CH_2CHPh o $CH_2NHCOCHPh$, entonces R^2, R^3, R^4 y R^5 son H
y con la condición de que el compuesto:
- *N*-(6-Etoxibenzotiazol-2-il)-2-(4-clorofenil)acetamida
sea excluido de la fórmula (I),
para la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad mediada por la enzima CK-1.

2. Uso de un compuesto según la reivindicación 1, donde R^2, R^3, R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre H, halógeno y O-alquilo (C_1-C_5).

3. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, donde X es CH_2, CH_2CH_2, CHPh o NH.

4. Uso de un compuesto según la reivindicación 3, donde X es CH_2.

5. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R^1 es CF_3, halógeno o alquilo.

6. Uso de un compuesto según la reivindicación 5, donde R^1 es CF_3 o halógeno.

7. Uso de un compuesto según la reivindicación 6, donde R^1 es CF_3.

8. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde X es CH_2 y R^1 es CF_3.

9. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, donde dicho compuesto se selecciona del siguiente grupo:

- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(4-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Clorobenzotiazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(3-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Metilbenzotiazol-2-il)-2-(3-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(3-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(2-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(2-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(3,4-diclorofenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)acetamida
- *N*- (6-Trifluorometoxibenzotiazol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-fenilacetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(3-(trifluorometil)-fenil)acetamida
- *N*-(Benzotiazol-2-il)-2-fenilacetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2,2-difenilacetamida
- *N*-(6-Metoxibenzotiazol-2-il)-2,2-difenilacetamida
- *N*-(6-Nitrobenzotiazol-2-il)-3-fenilpropanamida
- *N*-(Benzotiazol-2-il)-2-(4-fluorofenil)acetamida
- *N*-(6-Metoxibenzotiazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)acetamida
- *N*-(Benzotiazol-2-il)-2-(3-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Metoxibenzotiazol-2-il)-2-(4-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Metoxibenzotiazol-2-il)-2-(3-clorofenil)acetamida

- *N*-(6-Trifluorometoxibenzotiazol-2-il)-2-(3-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-*N'*-(3-clorofenil)urea
- *N*-(6-Metoxibenzotiazol-2-il)-2-(3,4-diclorofenil)acetamida
- *N*-(6-Etoxibenzotiazol-2-il)-2-(3-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometoxibenzotiazol-2-il)- 2-(2-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometoxibenzotiazol-2-il)-2-(3,4-diclorofenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(2,5-dimetoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Metilbenzotiazol-2-il)-2-(2-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Clorobenzotiazol-2-il)-2-(2-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Bromobenzotiazol-2-il)-2-(2-metoxifenil)acetamida

y sus sales, solvatos o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

10. Uso de un compuesto según la reivindicación 9, donde dicho compuesto se selecciona del siguiente grupo:

- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(4-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Clorobenzotiazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(3-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Metilbenzotiazol-2-il)-2-(3-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(3-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(2-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(2-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(3,4-diclorofenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)acetamida
- *N*- (6-Trifluorometoxibenzotiazol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-fenilacetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(3-(trifluorometil)-fenil)acetamida

y sus sales, solvatos o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

11. Uso de un compuesto según la reivindicación 10, donde dicho compuesto se selecciona del siguiente grupo:

- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(4-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Clorobenzotiazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(3-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(3-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(2-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-fenilacetamida

y sus sales, solvatos o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

12. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde la enfermedad mediada por la enzima CK-1 es una enfermedad seleccionada entre síndrome transoceánico, trastorno del sueño del trabajador nocturno, síndrome de la fase del sueño retrasada y síndrome del adelanto de la fase del sueño.

13. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde la enfermedad mediada por la enzima CK-1 es una enfermedad seleccionada entre enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, encefalitis, mielitis y encefalomielitis, vasculitis, artritis, aterosclerosis, artrosis y artritis reumatoide.

14. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde la enfermedad mediada por la enzima CK-1 es una enfermedad seleccionada entre trastorno neurológico agudo, trastornos bipolares y los trastornos de conducta, ansiedad y depresión.

15. Uso según la reivindicación 14, donde la enfermedad se selecciona entre depresión y trastorno bipolar.

16. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para la fabricación de un medicamento para promover procesos de regeneración celular mediados por la CK-1 en el sistema nervioso, sistema hematopoyético, sistema óseo, el miocardio y la retina.

17. Uso según reivindicación 16 donde el proceso de regeneración celular es la regeneración celular en retina.

18. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde la enfermedad mediada por la enzima CK-1 es una enfermedad seleccionada entre glaucoma, degeneración macular y retinosis pigmentaria.

19. Uso según la reivindicación 18, donde la enfermedad es la retinosis pigmentaria.

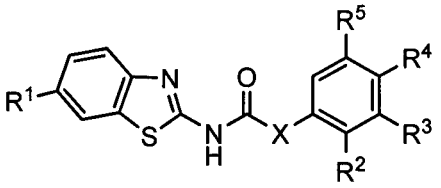
20. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde la enfermedad mediada por la enzima CK-1 es una enfermedad seleccionada entre, Alzheimer, Parkinson, parkinsonismos post-encefálicos, síndrome de Tourette, patologías de movimientos límbicos periódicos, síndrome de piernas inquietas, enfermedad de Huntington, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, demencia frontotemporal, esclerosis lateral amiotrófica, distrofia muscular de Duchenne, la distrofia miotónica, y distrofia muscular distal; parálisis cerebral; ataxia de Friedreich, síndrome congénito miasténico y miastenia gravis.

21. Uso según la reivindicación 20, donde la enfermedad se selecciona entre Alzheimer y demencia frontotemporal.

22. Uso según la reivindicación 20, donde la enfermedad es la enfermedad de Parkinson.

23. Uso según la reivindicación 20, donde la enfermedad se selecciona entre esclerosis lateral amiotrófica y demencia frontotemporal.

24. Compuesto de fórmula (I'):



(I')

sus sales, tautómeros y/o solvatos farmacéuticamente aceptables,
donde
X se selecciona entre NH, CH_2, CHPh, CH_2CH_2, CH_2CHPh, CH=CH, CH_2OCH_2, CH_2NHCO, $CH_2NHCOCHPh$ y $CH_2NHCOCH_2$.
R^1 se selecciona entre R^6, halógeno, CF_3, OCF_3, OR^6, CO_2R^6, $SO_2N(R^6)_2$ y NO_2.
R^2, R^3, R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre H, halógeno y O-alquilo (C_1-C_5).
R^6 se selecciona entre H y alquilo (C_1-C_5)
con la condición de que:
- cuando X es CHPh, CH_2CHPh o $CH_2NHCOCHPh$, entonces R^2, R^3, R^4 y R^5 son H
- cuando R^3 y R^4 sean ambos O-alquilo (C_1-C_5), entonces R^5 es O-alquilo (C_1-C_5)

y con la condición de que los siguientes compuestos sean excluidos:

- *N*-(6-Metilsulfonilbenzotiazol-2-il)-2-(tiofen-2-il)acetamida
- *N*-(6-(*N*,*N*-Dietilsulfamoilbenzotiazol-2-il)-2,2-difenilacetamida
- *N*-(6-Sulfamoilbenzotiazol-2-il)-2,2-difenilacetamida
- *N*-(6-(*N*-Butilsulfamoilbenzotiazol-2-il)-2,2-difenilacetamida
- *N*-(6-(*N*-Etilsulfamoilbenzotiazol-2-il)-2,2-difenilacetamida
- *N*-(6-Nitrobenzotiazol-2-il)-3-fenilpropanamida
- *N*-(Benzothiazol-2-il)-2-(4-fluorofenil)acetamida
- *N*-(6-Clorobenzotiazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)acetamida
- Carboxilato [2-(2,2-difenilacetamido)benzotiazol-6-il] de etilo
- (*E*)-*N*-(Benzotiazol-2-il)-3-(2,4-dimetoxifenil)acrilamida
- *N*-(Benzotiazol-2-il)-2,2-difenilacetamida
- *N*-(Benzotiazol-2-il)-3,3-difenilpropanamida
- *N*-(Benzotiazol-2-il)-2-fenilacetamida
- *N*-(Benzotiazol-2-il)-3-(3-clorofenil)propanamida
- *N*-(6-Etoxibenzotiazol-2-il)- 2-(3-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Metoxibenzotiazol-2-il)-2-(3-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Etoxibenzotiazol-2-il)-2-(3-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Metoxibenzotiazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Etoxibenzotiazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Metoxibenzotiazol-2-il)-2-(4-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Etoxibenzotiazol-2-il)-2-(4-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Metoxibenzotiazol-2-il)-2-(2-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Etoxibenzotiazol-2-il)-2-(2-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Metoxibenzotiazol-2-il)-2-(2-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Etoxibenzotiazol-2-il)-2-(2-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Metoxibenzotiazol-2-il)-2,2-difenilacetamida
- *N*-(6-Etoxibenzotiazol-2-il)-2,2-difenilacetamida
- *N*-(6-Metoxibenzotiazol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Etoxibenzotiazol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)acetamida

- *N*-(6-Etoxibenzotiazol-2-il)-2-(3,4-diclorofenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometoxibenzotiazol-2-il)-2-(2-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Fluorobenzotiazol-2-il)-2-(2-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Clorobenzotiazol-2-il)-2-(2-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Bromobenzotiazol-2-il)-2-(2-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Metilbenzotiazol-2-il)-2-(3-clorofenil)acetamida
- *N*-[2-(Benzotiazol-2-ilamino)-2-oxoetil]benzamida
- *N*-(Benzotiazol-2-il)-2-(2-fenilacetamido)acetamida
- *N*-(6-Clorobenzotiazol-2-il)-2-(2,5-dimetoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Metoxibenzotiazol-2-il)-2-(2,5-dimetoxifenil)acetamida

25. Compuesto según la reivindicación 23, donde X es CH_2, CH_2CH_2, CHPh o NH.

26. Compuesto según la reivindicación 25, donde X es CH_2.

27. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26, donde R^1 es CF_3, halógeno o alquilo.

28. Compuesto según la reivindicación 27, donde R^1 es CF_3 o halógeno.

29. Compuesto según la reivindicación 28, donde R^1 es CF_3.

30. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 24 a 29, donde X es CH_2 y R^1 es CF_3.

31. Compuesto según la reivindicación 24, donde dicho compuesto se selecciona de entre el siguiente grupo:

- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(4-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(2-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(3-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometoxibenzotiazol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(3-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(2-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-fenilacetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2,2-difenilacetamida
- *N*-(Benzotiazol-2-il)-2-(3-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Metoxibenzotiazol-2-il)-2-(3-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometoxibenzotiazol-2-il)-2-(3-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-*N'*-(3-clorofenil)urea
- *N*-(6-Trifluorometoxibenzotiazol-2-il)-2-(3,4-diclorofenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(2,5-dimetoxifenil)acetamida
- *N*-(Benzotiazol-2-il)-2-benciloxiacetamida
- *N*-(Benzotiazol-2-il)-2-(2,2'-difenilacetamido)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-*N'*-(4-metoxifenil)urea
- (*E*)-*N*-(6-(*N*,*N*-Dimetilsulfamoil)benzotiazol-2-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilamida

o sus sales, solvatos o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

32. Compuesto según la reivindicación 31, donde dicho compuesto se selecciona de entre el siguiente grupo:

- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(4-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(2-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(3-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometoxibenzotiazol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(3-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(2-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-fenilacetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2,2-difenilacetamida
- *N*-(Benzotiazol-2-il)-2-(3-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Metoxibenzotiazol-2-il)-2-(3-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometoxibenzotiazol-2-il)-2-(3-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-*N'*-(3-clorofenil)urea
- *N*-(6-Trifluorometoxibenzotiazol-2-il)-2-(3,4-diclorofenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(2,5-dimetoxifenil)acetamida

o sus sales, solvatos o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

33. Compuesto según la reivindicación 32, donde dicho compuesto se selecciona de entre el siguiente grupo:

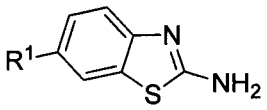
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(4-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(3-clorofenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(3-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(2-metoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)acetamida
- *N*-(6-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-2-fenilacetamida

o sus sales, solvatos o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

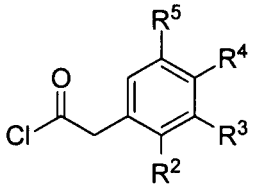
34. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I') como se define en cualquiera de las reivindicaciones 24 a 33.

35. Composición según la reivindicación 34 que además comprende otro principio activo.

36. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I') como se define en cualquiera de las reivindicaciones 24 a 33 que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III), donde R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 se definen según reivindicación 24,



(II)

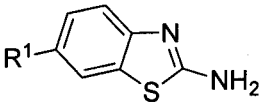


(III)

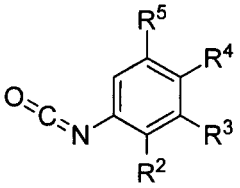
en presencia o ausencia de un disolvente, bajo irradiación microondas.

37. El procedimiento según la reivindicación 36 donde el disolvente es tetrahidrofurano y la reacción es llevada a cabo en un rango de temperatura comprendido entre 100 - 200 °C durante un tiempo comprendido entre 2 y 30 min.

38. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I') como se define en cualquiera de las reivindicaciones 24 a 33 que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (V), donde R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 se definen según reivindicación 24,



(II)

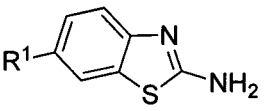


(V)

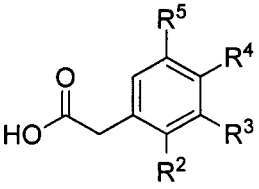
en presencia o ausencia de un disolvente, en un horno microondas.

39. El procedimiento según la reivindicación 38 donde el disolvente es tetrahidrofurano y la reacción es llevada a cabo en un rango de temperatura comprendido entre 100 - 200 °C durante un tiempo comprendido entre 0,5 - 5 horas.

40. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I') como se define en cualquiera de las reivindicaciones 24 a 33 que comprende la adición de un compuesto de fórmula (II) sobre una disolución que comprende un disolvente orgánico aprótico, un agente acoplante, una base y un compuesto de fórmula (IV), donde R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 se definen según reivindicación 24,



(II)



(IV)

41. El procedimiento según la reivindicación 40 donde el disolvente es diclorometano, el agente acoplante es hexafluorofosfonato de benzotriazol-1-il-oxi-tris[pirrolidino]-fosfonio, la base es trietilamina, y la reacción es llevada a cabo en un rango de temperatura comprendido entre 0 - 60 °C durante un tiempo comprendido entre 0,5 - 12 horas.