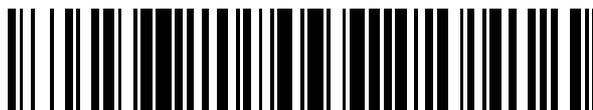


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 581 955**

51 Int. Cl.:

**C07D 277/28** (2006.01)

**A61K 31/426** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

**A61P 25/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.10.2004 E 04791489 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2016 EP 1675836**

54 Título: **Derivados del 4-feniltiazol y su utilización como medicamentos para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, el dolor y la epilepsia**

30 Prioridad:

**08.10.2003 US 681002**

**10.08.2004 US 915001**

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

**08.09.2016**

73 Titular/es:

**IPSEN PHARMA (100.0%)  
65 QUAI GEORGES GORSE  
92100 BOULOGNE-BILLANCOURT, FR**

72 Inventor/es:

**CHABRIER DE LASSAUNIÈRE, PIERRE-ETIENNE;  
HARNETT, JEREMIAH;  
BIGG, DENNIS;  
LIBERATORE, ANNE-MARIE;  
THURIEAU, CHRISTOPHE y  
DONG, ZHENG, XIN**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 581 955 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Derivados del 4-feniltiazol y su utilización como medicamentos para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, el dolor y la epilepsia

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados del 4-feniltiazol y del 4-fenilimidazol y su utilización como medicamentos. Dichos medicamentos están destinados a inhibir las monoamino oxidasas (MAO) y/o la peroxidación lipídica y/o a actuar como moduladores de los canales de sodio.

Los compuestos de la invención presentan a menudo 2 ó 3 de las actividades citadas anteriormente, que les confieren propiedades farmacológicas ventajosas.

10 En efecto, teniendo en cuenta el papel potencial de las MAO y de las ROS ("*reactive oxygen species*" o especies reactivas del oxígeno, en el origen de la peroxidación lipídica) en fisiopatología, los nuevos derivados de la presente invención pueden producir efectos beneficiosos o favorables en el tratamiento de patologías en las que estas enzimas y/o estas especies radicales están implicadas. Principalmente:

- los trastornos del sistema nervioso central o periférico como por ejemplo las enfermedades neurológicas entre las que se pueden citar principalmente la enfermedad de Parkinson, los traumatismos cerebrales o de la médula espinal, el infarto cerebral, la hemorragia subaracnoidea, la epilepsia, el envejecimiento, las demencias seniles, la enfermedad de Alzheimer, la corea de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica, las neuropatías periféricas, el dolor;
- la esquizofrenia, las depresiones, las psicosis;
- los trastornos de la memoria y del estado de ánimo;
- 20 • las patologías como por ejemplo la migraña;
- los trastornos del comportamiento, la bulimia y la anorexia;
- las enfermedades autoinmunes y virales como por ejemplo el lupus, el sida, las infecciones parasitarias y virales, la diabetes y sus complicaciones, la esclerosis en placas,
- la adicción a sustancias tóxicas;
- 25 • las patologías inflamatorias y proliferativas;
- y más en general todas las patologías caracterizadas por una producción excesiva de las ROS y/o una participación de las MAO.

30 En el conjunto de estas patologías, existen evidencias experimentales que demuestran la implicación de las ROS (Free Radic. Biol. Med. (1996) 20, 675-705; Antioxid. Health. Dis. (1997) 4 (Handbook of Synthetic Antioxidants), 1-52) así como la implicación de las MAO (Goodman & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics, 9ª ed., 1995,431-519).

35 El interés de una combinación de las actividades inhibitoras de las MAO e inhibidora de la peroxidación lipídica está por ejemplo bien ilustrado en la enfermedad de Parkinson. Esta patología se caracteriza por una pérdida de las neuronas dopaminérgicas de la vía nigroestriatal cuya causa estaría ligada en parte a un estrés oxidativo debido a las ROS. La dopamina exógena a partir de L Dopa se utiliza en terapéutica con el fin de mantener tasas suficientes de dopamina. Los inhibidores de las MAO se utilizan también con la L Dopa para evitar su degradación metabólica pero no actúan sobre las ROS. Los compuestos que actúan a la vez sobre las MAO y las ROS tendrán por tanto una cierta ventaja.

Por otra parte, el carácter modulador de los canales de sodio es muy útil para indicaciones terapéuticas como:

- 40 • el tratamiento o la prevención del dolor, y principalmente:
  - ❖ de los dolores post-operatorios,
  - ❖ de la migraña,
  - ❖ de los dolores neuropáticos tales como la neuralgia del trigémino, el dolor postherpético, las neuropatías diabéticas, las neuralgias glosofaríngeas, las radiculopatías y neuropatías debidas a infiltraciones metastáticas, la adipositis dolorosa y los dolores relacionados con las quemaduras,
  - 45 ❖ de los dolores centrales provocados por accidentes cerebrales vasculares, lesiones talámicas y esclerosis en placas, y

- ❖ de los dolores crónicos inflamatorios o relacionados con un cáncer;
  - el tratamiento de la epilepsia;
  - el tratamiento de trastornos relacionados con la neurodegeneración, y en particular:
    - ❖ de los accidentes cerebrales vasculares,
- 5
- ❖ del traumatismo cerebral, y
  - ❖ de enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la esclerosis lateral amiotrófica;
  - el tratamiento de los trastornos bipolares y del síndrome del colon irritable.

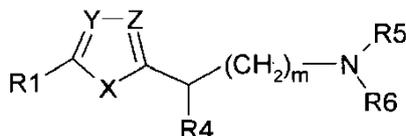
10 Las ventajas concretas de la presencia en un compuesto de al menos una de estas actividades se desprenden por tanto claramente de lo anterior.

La solicitud de patente europea EP 432740 describe derivados de hidroxifeniltiazoles, los cuales pueden ser utilizados en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias, en particular las enfermedades reumáticas. Estos derivados de hidroxifeniltiazoles presentan propiedades de captadores de radicales libres y de inhibidores del metabolismo del ácido araquidónico (inhiben la lipoxigenasa y la ciclooxigenasa).

15 Otros derivados de hidroxifeniltiazoles o de hidroxifeniloxazoles se describen en la solicitud de patente PCT WO 99/09829. Éstos tienen propiedades analgésicas.

20 Por otra parte, un cierto número de derivados del 4-fenilimidazol han sido descritos por la solicitante en la solicitud de patente PCT WO 99/64401 como agonistas o antagonistas de la somatostatina. Dichos derivados de imidazoles tienen sin embargo propiedades terapéuticas en campos diferentes a los indicados anteriormente (la supresión de la hormona de crecimiento y el tratamiento de la acromegalia, el tratamiento de la restenosis, la inhibición de la secreción de ácido gástrico y la prevención de las hemorragias gastro-intestinales principalmente).

Por otra parte, los compuestos de fórmula general (A1)



(A1)

en la que:

25 R1 representa uno de los radicales arilo, heteroarilo, aralquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes elegidos independientemente entre un átomo de halógeno, el radical CF<sub>3</sub>, CN, OH, alquilo o alcoxi, SO<sub>2</sub>R<sub>9</sub> con R<sub>9</sub> representando NH<sub>2</sub> o NHCH<sub>3</sub>;

X representa NR<sub>2</sub>, R<sub>2</sub> representando H o alquilo;

Y representa N o CR<sub>3</sub>;

30 Z representa CR<sub>3</sub> o N;

con la condición sin embargo de que Y y Z no sean los dos CR<sub>3</sub> ni N al mismo tiempo;

R<sub>3</sub> representa H, alquilo, halógeno, hidroxialquilo o fenilo eventualmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes elegidos entre H, CF<sub>3</sub>, CN, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, OH, alquilo o alcoxi;

m representa 0, 1 ó 2;

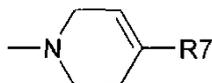
35 R<sub>4</sub> representa H o alquilo;

cuando Z representa CR<sub>3</sub>, entonces R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> pueden también representar juntos -(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>- siendo n<sub>1</sub> un número entero de 2 a 4 o R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> pueden también representar juntos -(CH<sub>2</sub>)<sub>n2</sub>- siendo n<sub>2</sub> un número entero de 2 a 4;

R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> representan independientemente H, alquilo, alcoxi, arilo o aralquilo;

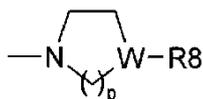
NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> también pueden representar juntos (principalmente):

- el radical 2-(1,2,3,4-tetrahydroquinolilo) eventualmente sustituido,
- un radical



en el que R7 representa uno de los radicales fenilo, bencilo o fenetilo en los que el ciclo fenilo puede estar sustituido;

- 5 • un radical



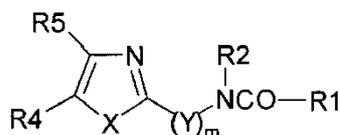
en el que p es un número entero de 1 a 3,

W es N y R8 representa H, CF<sub>3</sub>, uno de los radicales fenilo, piridilo o pirimidinilo eventualmente sustituidos de 1 a 2 veces con radicales elegidos entre halógeno, OH, alquilo o alcoxi, o

- 10 W es CH y R8 representa fenilo eventualmente sustituido o aralquilo eventualmente sustituido en el grupo arilo;

han sido descritos en la solicitud de patente PCT WO 96/16040 como agonistas parciales o antagonistas de los subreceptores de la dopamina del cerebro o como formas profármacos de tales agonistas parciales o antagonistas. Estos compuestos presentarían por lo tanto propiedades interesantes en el diagnóstico y el tratamiento de trastornos afectivos tales como la esquizofrenia y la depresión así como ciertos trastornos del movimiento tales como la enfermedad de Parkinson.

- 15 Ha sido igualmente descrito en la solicitud de patente PCT WO 98/27108 que ciertas amidas de la fórmula general (A2)



(A2)

en la que:

- 20 R1 representa principalmente un radical alquilo, fenilo eventualmente sustituido o arilo heterocíclico eventualmente sustituido;

R2 representa H o fenilalquilo;

- 25 R4 representa H, quinolilo, 3-4-metilenodioxifenilo o uno de los radicales fenilo o piridilo eventualmente sustituidos, con un radical o radicales elegidos principalmente entre alquilo, alcoxi, alquiltio, hidroxilo eventualmente protegido, amino, alquilamino, dialquilamino;

R5 representa H o un radical imidazolilo, fenilo, nitrofenilo, fenilalquilo, o también un radical -CO-N(R7)(R8), en el que R7 y R8 representan independientemente H, fenilo, fenilalquilo, alquilo o alcoxi;

o R4 y R5 en combinación forman un grupo de la fórmula -CH=CH-CH=CH-;

- 30 Y es un radical fenileno sustituido con un radical fenilo, fenoxi o fenilalcoxi, o un grupo de fórmula -CH(R3)-, en la que R3 representa H o un radical de la fórmula -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R6, en la que R6 representa un radical hidroxilo eventualmente protegido, acilo, carboxi, acilamino, alcoxi, fenilalcoxi, alquiltio, fenilo eventualmente sustituido, piridilo eventualmente sustituido, pirazinilo, pirimidinilo, furilo, imidazolilo, naftilo, N-alquilindolilo o 3,4-metilenodioxifenilo y n es un número entero de 0 a 3;

R2 y R3 considerados junto con los átomos de carbono que les soportan pueden formar un grupo fenilo;

- 35 X representa S o NR9;

R9 representando un H, un radical alquilo o cicloalquilo, o también un radical bencilo eventualmente sustituido una vez en su parte fenilo con H, alquilo o alcoxi;

son inhibidores de las NO sintasas y se pueden utilizar para tratar enfermedades que comprenden principalmente la isquemia cardiovascular o cerebral, la hemorragia cerebral, los trastornos del sistema nervioso central, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis en placas, la diabetes, la hepatitis, la migraña, la artritis reumatoide y la osteoporosis.

- 5 La solicitante también ha descrito en la solicitud de patente PCT WO 01/26656 una familia de compuestos que comprenden derivados del 4-feniltiazol y del 4-fenilimidazol. Los compuestos de esta familia inhiben las monoamino oxidasas (MAO) y/o la peroxidación lipídica y/o a actúan como moduladores de los canales de sodio.

- 10 La solicitante ha descubierto ahora de forma sorprendente que ciertos compuestos particulares pertenecientes a la familia descrita en la solicitud de patente PCT WO 01/26656, es decir los compuestos descritos en los ejemplos de la presente solicitud, poseían propiedades particularmente ventajosas con respecto a sus homólogos más próximos de la solicitud de patente PCT WO 01/26656.

Estas propiedades ventajosas hacen que estos compuestos estén particularmente adaptados para una utilización en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas, y principalmente las indicadas anteriormente, del dolor (particularmente el dolor de origen neuropático) o la epilepsia.

- 15 Se divulga por lo tanto la utilización de uno de los siguientes compuestos:

- 2-[4-(4-aminofenil)-1*H*-imidazol-2-il]etilcarbamato de butilo;
- *N*,2-dimetil-1-[4-(10*H*-fenotiazin-2-il)-1,3-tiazol-2-il]propan-1-amina;
- *N*,2-dimetil-1-[4-(10*H*-fenoxazin-2-il)-1,3-tiazol-2-il]propan-1-amina;
- *N*,3-dimetil-1-[4-(10*H*-fenoxazin-2-il)-1,3-tiazol-2-il]butan-1-amina;
- 20 • *N*,3-dimetil-1-[4-(10*H*-fenotiazin-2-il)-1,3-tiazol-2-il]butan-1-amina;
- 2,6-di-*terc*-butil-4-{2-[3-metil-1-(metilamino)butil]-1,3-tiazol-4-il}fenol;
- [4-(3,5-di-*terc*-butilfenil)-1,3-tiazol-2-il]metilamina;
- 2,6-di-*terc*-butil-4-{2-(1*S*)-1-(metilamino)etil]-1,3-tiazol-4-il}fenol;
- 2,6-di-*terc*-butil-4-{2-(1*R*)-1-(metilamino)etil]-1,3-tiazol-4-il}fenol;
- 25 • *N*-{[4-(3,5-di-*terc*-butilfenil)-1,3-tiazol-2-il]metil}-*N*-metilamina;
- *N*-metil-*N*-{[4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,3-tiazol-2-il]metil}amina;
- *N*-{[4-(3,5-di-*terc*-butil)-4-hidroxifenil]-1,3-tiazol-2-il]metil}glicinato de etilo;
- *N*-{[4-(3,5-di-*terc*-butil-4-hidroxifenil)-1,3-tiazol-2-il]metil}glicina;
- 2,6-di-*terc*-butil-4-{2-[4-metoxipiperidin-1-il]metil]-1,3-tiazol-4-il}fenol;
- 30 • *N*-metil-*N*-{(1*S*)-2-metil-1-[4-(10*H*-fenotiazin-2-il)-1,3-tiazol-2-il]propil}amina;
- *N*,2-dimetil-1-[4-(10-metil-10*H*-fenotiazin-2-il)-1,3-tiazol-2-il]propan-1-amina;
- *N*-metil-*N*-{(1*S*)-2-metil-1-[4-(10*H*-fenoxazin-2-il)-1,3-tiazol-2-il]propil}amina;
- 4-{2-[(1*R*)-1-aminoetil]-1,3-tiazol-4-il}-2,6-di-*terc*-butilfenol;
- 4-{2-[(1*S*)-1-aminoetil]-1,3-tiazol-4-il}-2,6-di-*terc*-butilfenol;
- 35 • 4-[2-(1-aminociclopropil)-1,3-tiazol-4-il]-2,6-di-*terc*-butilfenol;
- 4-{2-[(metilamino)metil]-1,3-tiazol-4-il}benceno-1,2-diol;
- *N*-metil-*N*-{(1*R*)-2-metil-1-[4-(10*H*-fenotiazin-2-il)-1,3-tiazol-2-il]propil}amina;
- (1*R*)-2-metil-1-[4-(10*H*-fenotiazin-2-il)-1,3-tiazol-2-il]propan-1-amina;
- *N*-metil-*N*-{(1*R*)-2-metil-1-[4-(10*H*-fenoxazin-2-il)-1,3-tiazol-2-il]propil}amina;

- $N^2$ -[4-(3,5-di-*terc*-butil-4-hidroxifenil)-1,3-tiazol-2-il]metil}glicinamida;
- $N$ -[4-(3,5-di-*terc*-butil-4-hidroxifenil)-1,3-tiazol-2-il]metil}- $N$ -(2-etoxi-2-oxoetil)glicinato de etilo;
- 4-(3,5-di-*terc*-butil-4-metoxifenil)-2-(metoximetil)-1,3-tiazol;
- 4-[2-(1-aminociclopentil)-1,3-tiazol-4-il]-2,6-di-*terc*-butilfenol;

5 o de una sal farmacéuticamente aceptable de uno de estos últimos;

para preparar un medicamento destinado a inhibir las monoamino oxidasas (MAO) y/o la peroxidación lipídica y/o a actuar como modulador de los canales de sodio.

10 También se divulga la utilización de uno de los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables descritos anteriormente para preparar un medicamento destinado a tratar desórdenes/patologías elegidos entre las enfermedades neurodegenerativas, el dolor (particularmente el dolor de origen neuropático) y la epilepsia.

15 De preferencia, las enfermedades neurodegenerativas destinadas a ser tratadas con un medicamento preparado según la invención se elegirán entre la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la corea de Huntington y la esclerosis lateral amiotrófica. Según una primera variante de la invención, los compuestos de los ejemplos según la invención (a veces descritos en forma de sales), o sus sales farmacéuticamente aceptables, serán preferidos cuando se busque en primer lugar una actividad inhibidora de las MAO y/o de las ROS. Más preferentemente, los compuestos de los ejemplos 6 y 28 (descritos en forma de sales hidrocioruro), o sus sales farmacéuticamente aceptables, serán utilizados para preparar un medicamento según la invención cuando se busque en primer lugar una actividad inhibidora de las MAO y/o de las ROS. Todavía más preferentemente, el compuesto del ejemplo 28 (descrito en forma de su sal hidrocioruro), y sus sales farmacéuticamente aceptables, serán utilizados para preparar un medicamento según la invención cuando se busque en primer lugar una actividad inhibidora de las MAO y/o de las ROS.

Según otra variante de la invención, los compuestos de los ejemplos 8 y 9 (a veces descritos en forma de sales), o sus sales farmacéuticamente aceptables, serán preferidos cuando se busque en primer lugar una actividad moduladora de los canales de sodio.

25 La invención también tiene como objetivo, como medicamentos, los siguientes compuestos:

- 2,6-di-*terc*-butil-4-[2-[3-metil-1-(metilamino)butil]-1,3-tiazol-4-il]fenol;
- 2,6-di-*terc*-butil-4-[2-(1S)-1-(metilamino)etil]-1,3-tiazol-4-il]fenol;
- 2,6-di-*terc*-butil-4-[2-[(1R)-1-(metilamino)etil]-1,3-tiazol-4-il]fenol;
- 4-[2-[(1R)-1-aminoetil]-1,3-tiazol-4-il]-2,6-di-*terc*-butilfenol;
- 30 • 4-[2-[(1S)-1-aminoetil]-1,3-tiazol-4-il]-2,6-di-*terc*-butilfenol;
- 4-[2-(1-aminociclopropil)-1,3-tiazol-4-il]-2,6-di-*terc*-butilfenol;
- 4-[2-(1-aminociclopentil)-1,3-tiazol-4-il]-2,6-di-*terc*-butilfenol;

y las sales farmacéuticamente aceptables de esto últimos.

35 La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, al menos uno de los siguientes compuestos:

- 2,6-di-*terc*-butil-4-[2-[3-metil-1-(metilamino)butil]-1,3-tiazol-4-il]fenol;
- 2,6-di-*terc*-butil-4-[2-(1S)-1-(metilamino)etil]-1,3-tiazol-4-il]fenol;
- 2,6-di-*terc*-butil-4-[2-[(1R)-1-(metilamino)etil]-1,3-tiazol-4-il]fenol;
- 4-[2-[(1R)-1-aminoetil]-1,3-tiazol-4-il]-2,6-di-*terc*-butilfenol;
- 40 • 4-[2-[(1S)-1-aminoetil]-1,3-tiazol-4-il]-2,6-di-*terc*-butilfenol;
- 4-[2-(1-aminociclopropil)-1,3-tiazol-4-il]-2,6-di-*terc*-butilfenol;
- 4-[2-(1-aminociclopentil)-1,3-tiazol-4-il]-2,6-di-*terc*-butilfenol;

o una sal farmacéuticamente aceptable de uno de estos compuestos.

La invención se refiere además, como productos industriales nuevos, a los siguientes compuestos:

- 2,6-di-*terc*-butil-4-{2-[3-metil-1-(metilamino)butil]-1,3-tiazol-4-il}fenol;
- 2,6-di-*terc*-butil-4-{2-(1S)-1-(metilamino)etil]-1,3-tiazol-4-il}fenol;
- 5 • 2,6-di-*terc*-butil-4-{2-[(1R)-1-(metilamino)etil]-1,3-tiazol-4-il}fenol;
- 4-{2-[(1R)-1-aminoetil]-1,3-tiazol-4-il}-2,6-di-*terc*-butilfenol;
- 4-{2-[(1S)-1-aminoetil]-1,3-tiazol-4-il}-2,6-di-*terc*-butilfenol;
- 4-[2-(1-aminociclopropil)-1,3-tiazol-4-il]-2,6-di-*terc*-butilfenol;
- 4-[2-(1-aminociclopentil)-1,3-tiazol-4-il]-2,6-di-*terc*-butilfenol;

10 y las sales de estos compuestos.

En algunos casos, los compuestos según la presente invención pueden comprender átomos de carbono asimétricos. Por consiguiente, los compuestos según la presente invención tienen dos formas enantiómeras posibles, es decir las configuraciones "R" y "S". La presente invención incluye las dos formas enantiómeras y todas las combinaciones de estas formas, incluidas las mezclas racémicas "RS". En un intento de simplicidad, cuando no está indicada ninguna configuración específica en las fórmulas de estructura o los nombres, hay que entender que están representadas las dos formas enantiómeras y sus mezclas.

Por sal se entiende principalmente en la presente solicitud las sales con ácidos orgánicos o inorgánicos así como las sales formadas mediante bases.

20 Por sal farmacéuticamente aceptable, se entiende principalmente las sales de adición de ácidos inorgánicos, tales como hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato, fosfato, difosfato y nitrato o de ácidos orgánicos, tales como acetato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, lactato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, pamoato y estearato. También entran en el campo de la presente invención, cuando son utilizables, las sales formadas a partir de bases tales como el hidróxido de sodio o de potasio. Para otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables, se puede recurrir a la referencia "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), 33, 201-217.

25 Las composiciones farmacéuticas según la presente invención pueden estar en forma de sólidos, por ejemplo polvos, gránulos, comprimidos, cápsulas, liposomas o supositorios. Los soportes sólidos apropiados pueden ser, por ejemplo, fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, carboximetil-celulosa de sodio, polivinilpirrolidina y cera.

30 Las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la invención también se pueden presentar en forma líquida, por ejemplo, disoluciones, emulsiones, suspensiones o jarabes. Los soportes líquidos apropiados pueden ser, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos tales como el glicerol o los glicoles, así como sus mezclas, en proporciones variadas, en agua.

La administración de un medicamento según la invención se podrá hacer por vía tópica, oral, parenteral, por inyección intramuscular, etc.

35 La dosis de administración considerada para un medicamento según la invención está comprendida entre 0,1 mg a 10 g según el tipo de compuesto activo utilizado.

Según la invención, se pueden preparar los compuestos de la invención por los procedimientos descritos a continuación.

#### PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN:

40 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar según técnicas descritas en la publicación PCT WO 01/26656.

A menos que se definan de otra forma, todos los términos técnicos y científicos empleados aquí tienen el mismo significado que el habitualmente comprendido por un experto en el campo al que pertenece esta invención. Asimismo, todas las publicaciones, solicitudes de patentes, todas las patentes y cualquier otra referencia mencionada aquí se incorporan como referencia.

Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar los procedimientos anteriores y en ningún caso deben ser considerados como un límite del alcance de la invención.

**EJEMPLOS****Preparación 1: 4-[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]-N-metil-2-tiazolmetanamina:***Etapa 1: N-Boc-sarcosinamida:*

5 Se ponen en disolución 15,0 g (0,120 moles) de hidrocloreuro de sarcosinamida (N-Me-Gly-NH<sub>2</sub>.HCl) en diclorometano que contiene 46,2 ml (0,265 moles) de diisopropiltilamina. Se enfría la mezcla a 0 °C después se añade en fracciones Boc-O-Boc (28,8 g; 0,132 moles) y se deja agitar la mezcla una noche a temperatura ambiente. Se vierte entonces el medio de reacción sobre agua helada y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava sucesivamente con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 10% y con agua, y después finalmente con una disolución de cloruro de sodio saturada. La fase orgánica se seca a continuación sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío. El producto obtenido se purifica por cristalización en éter diisopropílico para llegar a un sólido blanco con un rendimiento del 72%. Punto de fusión: 103 °C.

*Etapa 2: 2-[[1,1-dimetiletoxi]carbonil]metil]amino-etanotioamida:*

15 Se disuelven 16,0 g (0,085 moles) del intermedio obtenido en la etapa 1 en dimetoxietano (500 ml) y la disolución obtenida se enfría a 5°C. Se añade bicarbonato de sodio (28,5 g; 0,34 moles) y después, se añade en pequeñas porciones, (P<sub>2</sub>S<sub>5</sub>)<sub>2</sub> (38,76 g; 0,17 moles). Se deja que el medio de reacción vuelva a temperatura ambiente a la vez que se agita durante 24 horas. Después de evaporación a vacío de los disolventes, se añade al residuo una disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 10% y se extrae la disolución mediante acetato de etilo. La fase orgánica se lava sucesivamente con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 10% y con agua, y después finalmente con una disolución de cloruro de sodio saturada. La fase orgánica se seca a continuación sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío. El producto obtenido se purifica por cristalización en éter para obtener un sólido de color blanco con un rendimiento del 65%. Punto de fusión: 150-151°C.

*Etapa 3: 4-[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]-N-(1,1-dimetiletoxi)-carbonil]-N-metil-2-tiazolmetanamina:*

25 Se disuelven en benceno (75 ml) el intermedio obtenido en la etapa 2 (4,3 g; 2,11 mmoles) y bromo-1-(3,5-diterc-butil-4-hidroxifenil)etanona (6,9 g; 2,11 mmoles) en atmósfera de argón, después se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 12 horas. El medio de reacción se mantiene a reflujo durante 4 horas. Después de evaporación de los disolventes, el residuo se diluye con diclorometano y se lava con una disolución saturada de NaCl. Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío. El producto esperado se obtiene por cromatografía sobre una columna de sílice (eluyente: acetato de etilo al 20% en heptano) en forma de un aceite que cristaliza muy lentamente en el refrigerador con un rendimiento del 28%. Punto de fusión: 126,5-127,3°C.

*Etapa 4: 4-(3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil)-N-metil-2-tiazolmetanamina:*

30 A una disolución de 2,5 g (5,8 mmoles) del intermedio obtenido en la etapa 3 y de 2 ml (1,6 mmoles) de trietilsilano en 50 ml de diclorometano, se añaden gota a gota, a 0°C, 2,3 ml (29 mmoles) de ácido trifluoroacético. Después de una hora de agitación, la mezcla de reacción se concentra a vacío y el residuo se diluye en 100 ml de acetato de etilo y 50 ml de una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Después de agitación y decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío. Se recoge el residuo en heptano para dar, después de secado, un sólido blanco con un rendimiento del 73%. Punto de fusión: 136°C.

*Etapa 5: hidrocloreuro de 4-[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]-N-metil-2-tiazolmetanamina:*

40 Se disuelven 2,0 g (0,602 mmoles) del intermedio obtenido en la etapa 4 en éter anhidro. Se enfría la disolución a 0°C y después se añaden gota a gota 18 ml (1,81 mmoles) de una disolución de HCl 1N en éter. Se deja que la mezcla vuelva a temperatura ambiente manteniendo la agitación. Después de filtración y secado a vacío, se recupera un sólido blanco con un rendimiento del 92%. Punto de fusión: 185,3-186,0°C.

**Preparación 2: 2,6-di(terc-butil)-4-(2-[[metil(2-propinil)aminometil]-1,3-tiazol-4-il]fenol):**

45 A una disolución de 0,5 g (1,5 mmoles) del compuesto de la preparación 1 en 15 ml de acetonitrilo, se añaden gota a gota, a 0°C, 0,52 ml (3,7 mmoles) de trietilamina y un exceso de 0,56 g (7,5 mmoles) de cloropropargilo. Después de una noche de agitación, la mezcla de reacción se concentra a vacío y el residuo se diluye con diclorometano y 50 ml de una disolución saturada de NaCl. Después de agitación y decantación, se separa la fase orgánica y se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío. El producto esperado se obtiene por cromatografía sobre una columna de sílice (eluyente: acetato de etilo al 20% en heptano). Después de evaporación, las fracciones puras dan un sólido blanco con un rendimiento del 20%. Punto de fusión: 210-215°C.

50 MH+ = 371,20.

**Preparación 3: {4-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxifenil]-1,3-tiazol-2-il}metilcarbamato de bencilo:**

El compuesto se prepara según un protocolo experimental descrito en la solicitud de patente WO 98/58934 (véase la preparación de los intermedios 26.1 y 26.2), utilizando Z-Gly-NH<sub>2</sub> en lugar de la N-Boc sarcosinamida. El compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite amarillo pálido con un rendimiento del 99%.

5 MH+ = 453,20.

**Preparación 4: 4-[2-(aminometil)-1,3-tiazol-4-il]-2,6-di(terc-butil)fenol:**

10 A una disolución de 0,106 g (1,1 mmoles) del compuesto de la preparación 3 en 10 ml de metanol se añade gota a gota 0,1 ml de una disolución de hidróxido de potasio al 40%. Después de una noche de agitación a reflujo, la mezcla de reacción se concentra a vacío y el residuo se diluye con diclorometano y se lava con una disolución de HCl 1N y después con 50 ml de una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se separa y se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío. El producto esperado se obtiene por cromatografía sobre una columna de sílice (eluyente: etanol al 5% en diclorometano) en forma de una espuma marrón con un rendimiento del 76%.

MH+ = 319,29.

**Preparación 5: 2-[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]-4-oxazoletanol:**

15 [Se trata del intermedio 1.C de la solicitud PCT WO 99/09829; alternativamente, este compuesto se puede obtener también según el procedimiento descrito en J. Med. Chem. (1996), 39, 237-245.]

**Preparación 6: 2,6-diterc-butil-4-(4-[2-{metil(2-propinil)amino}etil]-1,3-oxazol-2-il}fenol):**

20 El compuesto de la preparación 5 se transforma en derivado bromado, intermedio 3, según el procedimiento indicado en el esquema 1(c) de la solicitud PCT WO 99/09829. A continuación se añade el derivado bromado (0,5 g; 1,31 mmoles) a una disolución de N-metilpropargilamina 0,34 ml (3,94 mmoles) y de carbonato de potasio (1,11 g) en dimetilformamida (20 ml). Después de una noche de agitación a 80°C, la mezcla de reacción se concentra a vacío y el residuo se diluye con diclorometano y 50 ml de una disolución saturada de NaCl. Después de agitación y decantación, se separa la fase orgánica y se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío. El producto esperado se obtiene por cromatografía sobre una columna de sílice (eluyente: acetato de etilo al 50% en heptano). Después de evaporación, las fracciones puras dan un aceite amarillo con un rendimiento del 24%.

25 MH+ = 369,30.

**Preparación 7: hidrocloreto de 2,6-diterc-butil-4-(4-[2-(1-piperazinil)etil]-1,3-oxazol-2-il}fenol):**

*Etapas 1: 4-{2-[2-(3,5-diterc-butil-4-hidroxifenil)-1,3-oxazol-4-il]etil}-1-piperazinacarboxilato de terc-butilo*

30 El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para la preparación 6, siendo utilizado el piperazinacarboxilato de *terc*-butilo como producto de partida en lugar de la N-metilpropargilamina. Se obtiene un aceite pardo con un rendimiento del 72%. MH+ = 486,20.

*Etapas 2: hidrocloreto de 2,6-diterc-butil-4-(4-[2-(1-piperazinil)etil]-1,3-oxazol-2-il}fenol*

35 En una disolución a 0°C del intermedio obtenido en la etapa 1 (0,450 g; 9,27 mmoles) en acetato de etilo (30 ml), se pasa una corriente de HCl gas por burbujeo. Se deja que vuelva la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se hace pasar una corriente de argón a través de la masa de reacción, después el polvo obtenido se filtra y se lava con acetato de etilo y después con éter para obtener un sólido blanco con un rendimiento del 70%. Punto de fusión: > 200°C.

**Preparación 8: hidrocloreto de N-metil[4-(10H-fenotiazin-2-il)-1,3-tiazol-2-il]metanamina:**

*Etapas 1: 2-cloro-1-(10H-fenotiazin-2-il)etanona*

40 Se disuelve en caliente la 2-bromo-1-[10-(cloroacetil)-10H-fenotiazin-2-il]etanona (2,2 g; 5,55 mmoles; preparada según un protocolo descrito en J. Heterocyclic. Chem. (1978), 15, 175, seguido por una reacción de Friedel-Crafts), en una mezcla de ácido acético (20 ml) y HCl al 20% (5,5 ml) y la mezcla obtenida se mantiene a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriamiento, filtración del precipitado, lavado con ácido acético (5 ml) y secado a vacío, el sólido obtenido se purifica por cristalización en tolueno para obtener un producto marrón con un rendimiento del 82%. Punto de fusión: 190-191°C (valor en la bibliografía: 197-198°C).

45 *Etapas 2: hidrocloreto de N-metil[4-(10H-fenotiazin-2-il)-1,3-tiazol-2-il]metanamina:*

50 El intermedio obtenido en la etapa 1 (0,280 g; 1,0 mmol) y 2-amino-2-tioxoetil(metil)carbamato de *terc*-butilo (0,204 g; 1,0 mmol; descrito por ejemplo en la solicitud de patente PCT WO 98/58934) se disuelven en tolueno y la mezcla se mantiene a reflujo durante 18 horas. Después de evaporación del tolueno y enfriamiento de la mezcla de reacción a 0°C, se recoge esta última en una disolución 4N de HCl en dioxano (10 ml) y se agita la mezcla una hora a 0°C

antes de dejar que la temperatura vuelva a temperatura ambiente. El sólido formado se filtra y se lava con éter. El producto esperado se obtiene después de purificación por cristalización en ácido acético glacial en caliente para obtener un sólido verdoso. Punto de fusión: > 275°C.

**Preparación 9: 2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1H-imidazol-2-il)etilcarbamato de butilo:**

5 *Etapa 1: N-(butoxicarbonil)-β-alanina:*

Se enfría a 10°C una disolución que contiene β-alanina (8,9 g; 0,1 mol) y 100 ml de una disolución de hidróxido de sodio 1N. Se añaden simultáneamente cloroformiato de *n*-butilo (13,66 g; 0,1 mol) y 50 ml de una disolución de hidróxido de sodio 2N. Después de 16 horas de agitación a 23°C, se añaden aproximadamente 10 ml de una disolución de ácido clorhídrico concentrado (aproximadamente 11N) para ajustar el pH a 4-5. Se extrae el aceite  
10 obtenido con acetato de etilo (2 x 50 ml), se lava con agua y después se seca sobre sulfato de magnesio. El producto cristaliza en isopentano en forma de un polvo blanco (rendimiento del 68%). Punto de fusión: 50,5°C.

*Etapa 2: 2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1H-imidazol-2-il)etilcarbamato de butilo:*

Se agita a 23°C durante 1 hora una mezcla de N-(butoxicarbonil)-β-alanina (preparada en la etapa 1; 5,67 g; 0,03 moles) y de carbonato de cesio (4,89 g; 0,015 moles) en 100 ml de etanol. Se elimina el etanol por evaporación a  
15 presión reducida en un evaporador rotativo. La mezcla obtenida se disuelve en 100 ml de dimetilformamida y después se añade 4-fenil-bromoacetofenona (8,26 g; 0,03 moles). Después de 16 horas de agitación, se evapora el disolvente a presión reducida. Se recoge la mezcla obtenida en acetato de etilo y después se filtra el bromuro de cesio. Se evapora el acetato de etilo del filtrado y se recoge el aceite de reacción en una mezcla de xileno (100 ml) y de acetato de amonio (46,2 g; 0,6 moles). Se calienta a reflujo durante aproximadamente una hora y media y  
20 seguidamente, después de enfriamiento, se vierte una mezcla de agua helada y de acetato de etilo en el medio de reacción. Después de decantación, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y después se evapora a vacío. El sólido obtenido se filtra, después se lava con éter para dar un polvo de color beige claro (rendimiento del 50%). Punto de fusión: 136,7°C.

MH+ = 364,3.

25 **Preparación 10: hidrocloreto de 2,5,7,8-tetrametil-2-{2-[(metilamino)metil]-1,3-tiazol-4-il}-6-cromanol**

*Etapa 1: 6-hidroxi-N-metoxi-N,2,5,7,8-pentametil-2-cromanocarboxamida*

A una disolución de 5,0 g (20,0 mmoles) del ácido (R,S) 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2-cromanocarboxílico (Trolox®) en 175 ml de DMF, se añaden sucesivamente 2,2 g (22,0 mmoles) de hidrocloreto de O,N-dimetilhidroxilamina, trietilamina (6,2 ml), 3,0 g (22,0 mmoles) de hidroxibenzotriazol y 4,2 g (22,0 mmoles) de hidrocloreto de 1-(3-  
30 dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida. Después de haber agitado la mezcla de reacción durante una noche a 25°C, se diluye el conjunto con agua helada y se mantiene la agitación 30 minutos suplementarios. El producto se extrae con 3 veces 100 ml de acetato de etilo. La disolución orgánica se lava sucesivamente con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 10%, con agua, con una disolución de ácido cítrico acuoso al 10% y finalmente con una disolución de cloruro de sodio saturada. La fase orgánica se seca a continuación sobre sulfato de magnesio, se filtra  
35 y se concentra a vacío. El producto obtenido se purifica por cristalización en éter para obtener un sólido de color blanco con un rendimiento del 63%. Punto de fusión: 139-140°C.

MH+ = 294.

*Etapa 2: 1-(6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)etanona*

A una disolución de 2,93 g (10,0 mmoles) del intermedio obtenido en la etapa 1 en 100 ml de THF, se añade gota a  
40 gota a la temperatura de -30°C una disolución de metililitio (1,6M; 31,25 ml; 50,0 mmoles) y se deja la mezcla en agitación 1 hora a -10°C. El medio de reacción se hidroliza con NH<sub>4</sub>Cl en disolución acuosa saturada. El producto se extrae con 3 veces 150 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lava finalmente con cloruro de sodio en disolución acuosa saturada antes de secar a continuación sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar a vacío. El producto obtenido se purifica por cristalización en éter diisopropílico para obtener un sólido blanco con un rendimiento del  
45 80,7%. Punto de fusión: 97-98°C. MH+ = 248.

*Etapa 3: 2-bromo-1-(6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)etanona*

El intermedio obtenido en la etapa 2 (0,777 g; 3,13 mmoles) se disuelve en etanol (25 ml) en corriente de argón. La disolución se enfría a 0°C aproximadamente y se añade bromo (0,18 ml; 4,20 mmoles) en una sola porción (véase J. Am. Chem. Soc. (1999), 121, 24), después se agita la mezcla una media hora dejando que la temperatura vuelva a  
50 temperatura ambiente. El exceso de bromo se elimina mediante burbujeo de argón y después se deja la mezcla en agitación durante 2 horas y media. Se evapora el etanol y el producto obtenido se purifica por cristalización en tolueno. Después de filtración y lavado con isopentano, se obtiene un sólido marrón con un rendimiento del 36%. Punto de fusión: descomposición a partir de 125°C.

MH+ = 326.

*Etapa 4: hidrocloreto de 2,5,7,8-tetrametil-2-(2-((metilamino)metil)-1,3-tiazol-4-il)-6-cromanol*

El protocolo experimental utilizado es análogo al descrito en la etapa 2 de la preparación 8, utilizándose como producto de partida el intermedio obtenido en la etapa 3 de la presente preparación en lugar del intermedio obtenido en la etapa 1 de la preparación 8, y reemplazando el benceno al tolueno como disolvente. El producto obtenido se purifica por cristalización en un mínimo de diclorometano para obtener un sólido blanco con un rendimiento del 48%. Punto de fusión: 153-155°C.

**Preparación 11: hidrocloreto de 3,5-diterc-butil-4'-{2-[(metilamino)metil]-1,3-tiazol-4-il}-1,1'-bifenil-4-ol:***Etapa 1: ácido 3',5'-diterc-butil-4'-hidroxi-1,1'-bifenil-4-carboxílico*

Se disuelven 5,0 g (1,41 mmoles) de 3',5'-diterc-butil-4'-hidroxi-1,1'-bifenil-4-carboxilato de etilo (Chem. Lett. (1998), 9, 931-932) en etanol (25 ml). Se enfría la disolución a 0°C y después se añade gota a gota una disolución de sosa 1N. Después de agitación durante una noche a temperatura ambiente, el medio de reacción se lleva a reflujo para terminar la reacción. Después de evaporación de los disolventes y dilución del residuo con agua, se acidifica la mezcla obtenida con una disolución de HCl 1N y se procede a una extracción con diclorometano. La fase orgánica se lava con cloruro de sodio en disolución acuosa saturada antes de secar a continuación sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar a vacío. El producto obtenido se purifica por cristalización en éter diisopropílico para obtener un sólido blanco-amarillento con un rendimiento del 47%. Punto de fusión: >240°C.

*Etapa 2: 3',5'-diterc-butil-4'-hidroxi-N-metoxi-N-metil-1,1'-bifenil-4-carboxamida*

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito en la etapa 1 de la preparación 10, reemplazando el ácido obtenido en la etapa 1 de la presente preparación al Trolox<sup>®</sup> como producto de partida. Se obtiene un sólido amarillento con un rendimiento del 93%. Punto de fusión: 175,6-177°C.

*Etapa 3: 1-(3',5'-diterc-butil-4'-hidroxi-1,1'-bifenil-4-il)etanona*

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para la etapa 2 de la preparación 10, reemplazando el intermedio obtenido en la etapa 2 de la presente preparación al intermedio obtenido en la etapa 1 de la preparación 10. Se obtiene un sólido blanco con un rendimiento del 74%. Punto de fusión: 144-144,7°C.

*Etapa 4: 2-bromo-1-(3',5'-diterc-butil-4'-hidroxi-1,1'-bifenil-4-il)etanona*

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para la etapa 3 de la preparación 10, reemplazando el intermedio obtenido en la etapa 3 de la presente preparación al intermedio obtenido en la etapa 2 de la preparación 10. Se obtiene un aceite amarillo-naranja suficientemente puro para poder ser utilizado en la etapa siguiente (rendimiento del 100%).

*Etapa 5: [4-(3',5'-diterc-butil-4'-hidroxi-1,1'-bifenil-4 il)-1,3-tiazol-2-il]metil(metil)carbamato de terc-butilo*

Este compuesto se prepara según el protocolo experimental descrito en la etapa 3 de la preparación 1, utilizando el intermedio obtenido en la etapa 4 de la presente preparación en lugar de la bromo-1-(3,5-diterc-butil-4-hidroxifenil)etanona. El compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 46%.

MH+ = 509,43.

*Etapa 6: hidrocloreto de 3,5-diterc-butil-4'-{2-[(metilamino)metil]-1,3-tiazol-4-il}-1,1'-bifenil-4-ol*

Se disuelven 0,230 g (0,452 mmoles) del intermedio obtenido en la etapa 5 de la presente preparación en acetato de etilo (20 ml). Se hace burbujear HCl gas a través de la disolución obtenida previamente enfriada a 0°C. A continuación se deja que la mezcla agitada vuelva a temperatura ambiente. El sólido formado se filtra y se lava con acetato de etilo y después con éter antes de secarlo a vacío. Se obtiene un sólido blanco con un rendimiento del 85%. Punto de fusión: 220-221°C.

**Preparación 12: hidrocloreto de 2,6-dimetoxi-4-{2-[(metilamino)metil]-1,3-tiazol-4-il}fenol***Etapa 1: acetato de 4-acetil-2,6-dimetoxifenilo*

Se disuelven 3,0 g (15,3 mmoles) de 3,5-dimetoxi-4-hidroxiacetofenona en diclorometano (30 ml) y se añaden 2,53 g (18,3 mmoles) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Se añade entonces gota a gota trietilamina (2,6 ml). El medio de reacción se enfría a 0°C y se añade cloruro de acetilo (1,31 ml; 18,3 mmoles). Se mantiene la mezcla en agitación durante 24 horas a temperatura ambiente antes de verterla sobre agua helada. Después de extracción con diclorometano, la fase orgánica se lava con cloruro de sodio en disolución acuosa saturada antes de secarla sobre sulfato de magnesio, filtrarla y concentrar a vacío. El producto obtenido se purifica por cristalización en éter para obtener un sólido blanco con un rendimiento del 99%. Punto de fusión: 145°C.

50

**Etapa 2: acetato de 4-(bromoacetil)-2,6-dimetoxifenilo**

El intermedio obtenido en la etapa 1 (0,850 g; 3,57 mmoles) se solubiliza en acetato de etilo y después se añaden 1,35 g (6,07 mmoles) de CuBr<sub>2</sub> previamente secado. Se mantiene la mezcla a reflujo durante 2 horas y media antes de dejarla que vuelva a temperatura ambiente. Se añade carbón vegetal y se agita la mezcla durante 10 minutos. Después de filtración y evaporación a sequedad, el sólido obtenido se recoge con éter diisopropílico. Después de filtración, se obtiene un sólido gris con un rendimiento del 75%. Punto de fusión: 124,2-126,3°C.

**Etapa 3: acetato de 4-(2-[[[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]metil]-1,3-tiazol-4-il]-2,6-dimetoxifenilo**

Es compuesto se prepara según el protocolo experimental descrito para la etapa 3 de la preparación 1, utilizando el intermedio obtenido en la etapa 2 de la presente preparación en lugar de la bromo-1-(3,5-diterc-butil-4-hidroxifenil)etanona. El compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 55%. Punto de fusión: 135,2-137,4°C.

**Etapa 4: [4-(4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil)-1,3-tiazol-2-il]metil(metil)carbamato de terc-butilo**

Se disuelven 0,530 g (1,25 mmoles) del intermedio obtenido en la etapa 3 en metanol (20 ml). La disolución se enfría con un baño de hielo y después se añade gota a gota una disolución de NaOH 1N. Se deja que la mezcla vuelva a temperatura ambiente con agitación. Después de evaporación a sequedad y dilución del residuo en agua, se neutraliza la disolución con ácido cítrico y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con cloruro de sodio en disolución acuosa saturada antes de secarla sobre sulfato de magnesio, filtrarla y concentrar a vacío. El producto se obtiene en forma de un aceite amarillo con un rendimiento del 96%.

MH+ = 381,20.

**Etapa 5: hidrocloreto de 2,6-dimetoxi-4-{2-((metilamino)metil)-1,3-tiazol-4-il}fenol**

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para la etapa 6 de la preparación 11, reemplazando el intermedio obtenido en la etapa 4 de la presente preparación al intermedio obtenido en la etapa 5 de la preparación 11. Se obtiene un sólido beige claro con un rendimiento del 97%. Punto de fusión: 229,8-232,0°C.

**Preparación 13: 2,6-diterc-butil-4-[2-(hidroximetil)-1,3-tiazol-4-il]fenol**

[Se trata del intermedio 6.d<sub>1</sub>) de la solicitud de patente EP 432740]

**Etapa 1: pivalato de [4-(3,5-diterc-butil-4-hidroxifenil)-1,3-tiazol-2-il]metilo**

Este compuesto se prepara según un protocolo idéntico al descrito para la etapa 3 de la preparación 1, utilizando 2-(terc-butilcarboniloxi)tioacetamida en lugar de 2-[[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]metil]amino-etanotioamida y reemplazando el tolueno al benceno. El compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 100%. Punto de fusión: 114,6-116,0°C.

**Etapa 2: 2,6-diterc-butil-4-[2-(hidroximetil)-1,3-tiazol-4-il]fenol**

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para la etapa 4 de la preparación 12, reemplazando el intermedio obtenido en la etapa 1 de la presente preparación al intermedio obtenido en la etapa 3 de la preparación 12. Se obtiene un sólido blanco con un rendimiento del 88%. Punto de fusión: 126,4-127,4°C.

**Preparación 14: hidrocloreto de 2,6-diterc-butil-4-[2-[2(metilamino)etil]-1,3-tiazol-4-il]fenol:****Etapa 1: 2-cianoetil(metil)carbamato de terc-butilo:**

Se ponen en disolución 0,1 moles de N-metil-β-alaninanitrilo en diclorometano (100 ml) que contienen 20,9 ml (0,12 moles) de diisopropiletilamina. Se enfría la mezcla a 0°C después se añade en fracciones Boc-O-Boc (26,2 g; 0,12 moles) y se deja agitar la mezcla una noche a temperatura ambiente. Se vierte entonces el medio de reacción sobre agua helada y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava sucesivamente con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 10% y con agua, y después finalmente con una disolución de cloruro de sodio saturada. La fase orgánica se seca a continuación sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío. El aceite marrón-rojizo obtenido se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

**Etapa 2: 3-amino-3-tioxopropil(metil)carbamato de terc-butilo:**

Se disuelven 43,4 mmol del intermedio obtenido en la etapa 1 en etanol (40 ml) que contiene trietilamina (6,1 ml). A continuación se hace burbujear H<sub>2</sub>S en la mezcla durante 3 h antes de evaporar los disolventes a sequedad. El producto esperado se obtiene por cromatografía sobre una columna de sílice (eluyente: 50% de acetato de etilo en heptano) en forma de aceite naranja claro. La cristalización de este aceite en éter diisopropílico da un sólido blanco con un rendimiento de 15% Punto de fusión: 104°C.

50

**Etapa 3: 4-[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]-N-((1,1-dimetiletoxi)-carbonil)-N-metil-2-tiazoletanamina:**

El intermedio obtenido en la etapa 2 (2,11 mmoles) y la bromo-1-(3,5-diterc-butil-4-hidroxifenil)etanona (6,9 g; 2,11 mmoles) se disuelven en tolueno (75 ml) en atmósfera de argón, después se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 12 horas. El medio de reacción se mantiene a reflujo durante 4 horas. Después de evaporación de los disolventes, el residuo se diluye con diclorometano y se lava con una disolución saturada de NaCl. Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío. El producto esperado se cristaliza en forma de un sólido blanco. Punto de fusión: 204°C.

**Etapa 4: hidrocloreto de 2,6-diterc-butil-4-[2-[2(metilamino)etil]-1,3-tiazol-4-il]fenol:**

Se disuelven 1,95 mmoles del intermedio obtenido en la etapa 3 en acetato de etilo (20 ml). La disolución se enfría a 0°C y luego se hace burbujear HCl gas durante 10 minutos. Se deja que la mezcla vuelva a temperatura ambiente manteniendo la agitación. Después de filtración y secado a vacío, el producto esperado se recupera en forma de cristales blancos que se lavan con éter. Rendimiento cuantitativo. Punto de fusión: 206-208°C.

**Preparación 15: 2,6-diterc-butil-4-[2-(metoximetil)-1,3-tiazol-4-il]fenol:****Etapa 1: pivalato de [4-(3,5-diterc-butil-4-hidroxifenil)-1,3-tiazol-2-il]metilo:**

Este compuesto se prepara según un protocolo idéntico al descrito para la etapa 3 de la preparación 14, utilizando 2-(terc-butilcarboniloxi)tioacetamida en lugar del intermedio obtenido en la etapa 2 de la preparación 14 y reemplazando el tolueno al benceno. El compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 100%. Punto de fusión: 114,6-116,0°C.

**Etapa 2: 2,6-diterc-butil-4-[2-(hidroximetil)-1,3-tiazol-4-il]fenol:**

Se disuelve el intermedio obtenido en la etapa 1 (1,25 mmoles) en metanol (20 ml). La disolución se enfría por medio de un baño de hielo y después se añade gota a gota una disolución de NaOH 1N. Se deja que la mezcla vuelva a temperatura ambiente con agitación. Después de evaporación a sequedad y dilución del residuo con agua, se neutraliza la disolución por medio de ácido cítrico y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con cloruro de sodio en disolución acuosa saturada antes de secarla sobre sulfato de magnesio, filtrarla y concentrar a vacío. Se obtiene un sólido blanco con un rendimiento del 88%. Punto de fusión: 126,4-127,4°C.

**Etapa 3: 2,6-diterc-butil-4-[2-(metoximetil)-1,3-tiazol-4-il]fenol:**

El intermedio obtenido en la etapa 2 (1 equivalente) es metilado mediante reacción con 1,1 equivalentes de yodometilo en presencia de 2 equivalentes de trietilamina, realizándose la reacción en tetrahidrofurano. Se obtiene un polvo crema oscuro. Punto de fusión: 115,8-117°C.

**Preparación 16: 2,6-diterc-butil-4-[2-(morfolin-4-ilmetil)-1,3-tiazol-4-il]fenol:****Etapa 1: 4-[2-(bromometil)-1,3-tiazol-4-il]-2,6-diterc-butilfenol:**

Se disuelven 1,5 g (4,70 mmoles) del intermedio obtenido en la etapa 2 de la preparación 15, (2,6-diterc-butil-4-[2-(hidroximetil)-1,3-tiazol-4-il]fenol, en diclorometano (30 ml). Después de añadir CBr<sub>4</sub> (2,02 g; 6,10 mmoles), se enfría el medio de reacción a 0°C. Se añade PPh<sub>3</sub> (1,48 g; 5,63 mmoles) en fracciones y después se deja que la mezcla vuelva a temperatura ambiente. Se vierte entonces el medio de reacción sobre agua helada antes de ser extraído con diclorometano. La fase orgánica se lava con agua salada antes de secarla sobre sulfato de magnesio, filtrarla y concentrar a vacío. El producto esperado se obtiene por cromatografía en una columna de sílice (eluyente: 30% de acetato de etilo en heptano), para obtener un aceite marrón con un rendimiento del 92%. Este producto es suficientemente puro para poder ser utilizado directamente en la etapa siguiente.

MH+ = 382,20.

**Etapa 2: 2,6-diterc-butil-4-[2-(morfolin-4-ilmetil)-1,3-tiazol-4-il]fenol:**

Se disuelven 1,57 mmoles de morfolina y 0,4 ml (2,62 mmoles) de trietilamina en dimetilformamida (15 ml). Se añaden 0,400 g (1,05 mmoles) del intermedio obtenido en la etapa 1 disueltos en dimetilformamida (5 ml) y después se deja la mezcla en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación se vierte el medio de reacción sobre agua helada y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua salada antes de secarla sobre sulfato de magnesio, filtrarla y concentrar a vacío. El producto esperado se obtiene por cromatografía en una columna de sílice (eluyente: 50% de acetato de etilo en heptano), para obtener a un aceite naranja con un rendimiento del 92%. Se obtienen cristales crema claro. Punto de fusión: 136,7-137,2°C.

50

**Ejemplo 1: 2-[4-(4-aminofenil)-1H-imidazol-2-il]etilcarbamato de butilo (no forma parte de la invención):***1.1) 2-[4-(4-nitrofenil)-1H-imidazol-2-il]etilcarbamato de butilo:*

Se prepara este compuesto según un protocolo idéntico al descrito para la preparación 9, reemplazando el bromuro de 4-nitrofenacilo a la 4-fenil-bromoacetofenona en la etapa 2. El producto esperado se obtiene en forma de un polvo marrón con un rendimiento del 1%.

MH+ = 333,20.

*1.2) 2-[4-(4-aminofenil)-1H-imidazol-2-il]etilcarbamato de butilo:*

Se disuelve el intermedio 1.1 (0,28 g; 0,84 mmoles) en 20 ml de etanol. Se añaden 0,02 g de paladio sobre carbono (10%) y se coloca la mezcla en atmósfera de hidrógeno (2 bares de presión). Se recupera el catalizador por filtración y luego el disolvente se evapora a presión reducida. El producto esperado se purifica por cromatografía en columna de sílice (eluyente = 8% de metanol y 0,5% de amoniaco en diclorometano) para dar un polvo marrón con un rendimiento de 24%. Punto de fusión: 120°C.

**Ejemplo 2: N,2-dimetil-1-[4-(10H-fenotiazin-2-il)-1,3-tiazol-2-il]propan-1-amina (no forma parte de la invención):***2.1) N-[(benciloxi)carbonil]-N-metilvalina:*

Se disuelven 10,0 g (0,0762 moles) de N-(Me)-(DL)-Valina-OH en una mezcla dioxano/agua (90/10; 100 ml) y el pH se ajusta a 11 mediante una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio. Se añade gota a gota benciloxisuccinimida (20,9 g; 0,0839 moles) en dioxano (40 ml) y la mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente. A continuación se vierte el medio de reacción en agua enfriada con hielo y se acidifica mediante una disolución acuosa de ácido cítrico al 10% antes de ser extraído con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca a continuación sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío. El residuo se purifica sobre una columna de sílice (eluyente: 5% de etanol en diclorometano) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido con un rendimiento de 64%.

MH+ = 266,10.

*2.2) N-(metil)(CBZ)-(DL)-Valina-NH<sub>2</sub>:*

Se pone en suspensión hidroxibenzotriazol (100 g; 0,653 moles) en metanol (500 ml), se añade gota a gota una disolución acuosa de hidróxido de amonio al 28% (60 ml) a temperatura ambiente y la suspensión se transforma lentamente en disolución antes de precipitación, continuándose la agitación durante aproximadamente 5 horas. Se evapora el metanol y el sólido blanco se tritura con isopropiléter. El sólido se filtra y lava con isopropiléter para dar el complejo HOBT.NH<sub>3</sub> en forma de un polvo blanco con un rendimiento de 76%.

Se disuelve el intermedio 2.1 (12,9 g; 0,0486 moles), HOBT.NH<sub>3</sub> (tal como se ha preparado anteriormente; 9,1 g; 0,0584 moles) y benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio-hexafluorofosfato (BOP) (21,5 g; 0,0486 moles) en DMF (120 ml) en atmósfera de argón. Se enfría la mezcla a 0°C y se añade gota a gota di-isopropiletilamina (18,7 ml). Se deja que el medio de reacción vuelva a la temperatura ambiente con agitación durante la noche. El medio de reacción se vierte a continuación en agua enfriada con hielo y se realiza una extracción con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 10% y a continuación con una disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca a continuación sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío. El residuo sólido se tritura con éter, se filtra el sólido para dar un sólido blanco higroscópico con un rendimiento de 83%, que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

MH+ = 265,20

*2.3) 1-(aminocarbonotioil)-2-metilpropil(metil)carbamato de bencilo:*

Se prepara este compuesto según un protocolo idéntico al descrito en la etapa 1.2 del ejemplo 1, reemplazando el intermedio 2.2 al intermedio 1.1. El producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 36%. Punto de fusión: 130°C.

*2.4) Metil{2-metil-1-[4-(10H-fenotiazin-2-il)-1,3-tiazol-2-il]propil}carbamato de bencilo:*

Se prepara este compuesto según un protocolo idéntico al descrito para la etapa 1.3 del ejemplo 1, reemplazando el intermedio 2.3 al intermedio 1.2, reemplazando la 2-cloro-1-[10-(cloroacetil)-10H-fenotiazin-2-il]etanona a la bromo-1-(3,5-di-*terc*-butil-4-hidroxifenil)etanona y reemplazando el tolueno al benceno. El producto esperado se obtiene en forma de una espuma amarillo-naranja con un rendimiento de 49%.

MH+ = 502,10.

**2.5) N,2-dimetil-1-[4-(10H-fenotiazin-2-il)-1,3-tiazol-2-il]propan-1-amina;**

Se disuelve el intermedio 2.4 (1,2 g; 0,00238 moles) en ácido acético glacial (12 ml). Se añade gota a gota HCl concentrado (4 ml) y a continuación se calienta la mezcla a 100°C durante 2 horas antes de ser evaporada a sequedad. Se recoge el residuo en diclorometano y se lava con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 10% y luego con disoluciones saturadas de cloruro de sodio hasta que la fase acuosa sea neutra (papel pH). La fase orgánica se seca a continuación sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío. Se purifica el residuo en columna de sílice en fase inversa RP 18 (eluyente: disolución acuosa de TFA al 40% (0.1N) en acetonitrilo). Las fracciones combinadas se evaporan a sequedad, se añade al residuo una disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 10% y la mezcla se extrae con diclorometano y luego con una disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca a continuación sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío. El sólido se tritura con isopentano para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo-naranja con un rendimiento del 14%. Punto de fusión: 143,2-144,0°C.

**Ejemplo 3: N,2-dimetil-1-[4-(10H-fenoxazin-2-il)-1,3-tiazol-2-il]propan-1-amina (no forma parte de la invención):**

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el ejemplo 2, reemplazando la 2-cloro-1-[10-(cloroacetil)-10H-fenoxazin-2-il]etanona a la 2-cloro-1-[10-(cloroacetil)-10H-fenotiazin-2-il]etanona para dar finalmente el compuesto del título en forma de una espuma marrón. MH+= 352,2.

**Ejemplo 4: N,3-dimetil-1-[4-(10H-fenoxazin-2-il)-1,3-tiazol-2-il]butan-1-amina (no forma parte de la invención):**

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el ejemplo 2, reemplazando la tioamida 1-(aminocarbonotioil)-3-metilbutil(metil)carbamato de bencilo (preparado de la misma forma que el intermedio 2.3) al 1-(aminocarbonotioil)-2-metilpropil(metil)carbamato de bencilo y la 2-cloro-1-[10-(cloroacetil)-10H-fenoxazin-2-il]etanona a la 2-cloro-1-[10-(cloroacetil)-10H-fenotiazin-2-il]etanona en la etapa 2.4 para dar finalmente el compuesto del título en forma de un sólido beige. Punto de fusión: 143,1-147,0°C.

**Ejemplo 5: N,3-dimetil-1-[4-(10H-fenotiazin-2-il)-1,3-tiazol-2-il]butan-1-amina (no forma parte de la invención):**

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el ejemplo 2, reemplazando la tioamida 1-(aminocarbonotioil)-3-metilbutil(metil)carbamato de bencilo (preparado de la misma forma que el intermedio 2.3) al 1-(aminocarbonotioil)-2-metilpropil(metil)carbamato de bencilo en la etapa 2.4, para dar finalmente el compuesto del título en forma de cristales amarillos. Punto de fusión: 145,7-148,1°C.

**Ejemplo 6: sal hidroclicloro del 2,6-di-*terc*-butil-4-{2-[3-metil-1-(metilamino)butil]-1,3-tiazol-4-il}fenol;**

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el ejemplo 2, reemplazando la tioamida 1-(aminocarbonotioil)-3-metilbutil(metil)carbamato de bencilo (preparado de la misma forma que el intermedio 2.3) al 1-(aminocarbonotioil)-2-metilpropil(metil)carbamato de bencilo y la 2-bromo-1-(3,5-di-*terc*-butil-4-hidroxifenil)etanona a la 2-cloro-1-[10-(cloroacetil)-10H-fenotiazin-2-il]etanona en la etapa 2.4 durante la que la eliminación del grupo protector CBZ se produce *in situ*. El compuesto base libre resultante se purifica por cromatografía en fase normal en columna de gel de sílice (eluyente: 30% de acetato de etilo en heptano). Después de tratamiento de la base libre mediante HCl 1N en éter, se obtiene el compuesto del título en forma de un sólido blanco-cremoso con un rendimiento global de 13%. Punto de fusión: 148,1-149,0°C.

**Ejemplo 7: sal hidroclicloro de la [4-(3,5-di-*terc*-butilfenil)-1,3-tiazol-2-il]metilamina (no forma parte de la invención):**

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el ejemplo 2, reemplazando la tioamida 2-amino-2-tioxoetilcarbamato de bencilo (preparado de la misma forma que el intermedio 2.3) al intermedio 2.3 y reemplazando la 2-bromo-1-(3,5-di-*terc*-butil-fenil)etanona a la 2-cloro-1-[10-(cloroacetil)-10H-fenotiazin-2-il]etanona en la etapa 2.4. La desprotección del grupo protector CBZ se efectúa de la misma forma que en la etapa 2.5. El compuesto base libre formado se purifica por cromatografía en fase normal en columna de gel de sílice (eluyente: 10% de acetato de etilo en heptano). Después de tratamiento de la base libre mediante HCl 1N en éter, se obtiene el compuesto del título en forma de un sólido blanco-cremoso. Punto de fusión: 207,0-209,6°C.

**Ejemplo 8: sal hidroclicloro de 2,6-di-*terc*-butil-4-{2-[(1S)-1-(metilamino)etil]-1,3-tiazol-4-il}fenol;**

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el ejemplo 2, reemplazando la tioamida (1S)-2-amino-1-metil-2-tioxoetil(metil)carbamato de bencilo al intermedio 2.3 y reemplazando la 2-bromo-1-(3,5-di-*terc*-butil-4-hidroxifenil)etanona a la 2-cloro-1-[10-(cloroacetil)-10H-fenotiazin-2-il]etanona. La desprotección del grupo protector CBZ se efectúa de la misma forma que en la etapa 2.5. El compuesto base libre formado se purifica por cromatografía en fase normal en columna de gel de sílice (eluyente: etanol al 3% en diclorometano). Después de tratamiento de la base libre mediante HCl 1N en éter, se obtiene el compuesto del título en forma de un sólido blanco cristalino. Punto de fusión: 240,6-242,0°C.

**Ejemplo 9: sal hidrocloreto de 2,6-di-*terc*-butil-4-{2-[(1*R*)-1-(metilamino)etil]-1,3-tiazol-4-il}fenol;**

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el ejemplo 8, reemplazando la tioamida (1*R*)-2-amino-1-metil-2-tioxoetil(metil)carbamato de bencilo a la tioamida (1*S*)-2-amino-1-metil-2-tioxoetil(metil)carbamato de bencilo, para dar finalmente después de formación de la sal el compuesto del título en forma de un sólido blanco cristalino. Punto de fusión: 242,8-243,6°C.

**Ejemplo 10: sal hidrocloreto de la N-{[4-(3,5-di-*terc*-butilfenil)-1,3-tiazol-2-il]metil}-N-metilamina (no forma parte de la invención):**

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para la preparación 1, reemplazando la 2-bromo-1-(3,5-di-*terc*-butil-fenil)etanona a la 2-bromo-1-(3,5-di-*terc*-butil-4-hidroxifenil)etanona en la etapa 3. La eliminación del grupo protector N-(Boc) y la formación de la sal se efectúan en una etapa mediante HCl gas según un protocolo similar al descrito para la preparación 7, etapa 2 para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco cremoso. Punto de fusión: 212,2-213,9°C.

**Ejemplo 11: sal hidrocloreto de la N-metil-N-{[4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,3-tiazol-2-il]metil}amina (no forma parte de la invención):**

## 11.1) 2-bromo-1-(3,4,5-trimetoxifenil)etanona:

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para la preparación 12, etapa 2, reemplazando la 3,4,5-trimetoxi-acetofenona disponible comercialmente al intermedio obtenido en la etapa 1 de la preparación 12. El intermedio 11.1 se obtiene después de cromatografía en una columna de sílice (eluyente: 50% de acetato de etilo en heptano), en forma de un sólido amarillo con un rendimiento del 66%.

MH+ = 289,01.

## 11.2) Sal hidrocloreto de la N-metil-N-{[4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,3-tiazol-2-il]metil}amina:

Este compuesto se obtiene utilizando el mismo protocolo que el descrito para la preparación 1, reemplazando el intermedio 11.1 a la 2-bromo-1-(3,5-di-*terc*-butil-4-hidroxifenil)etanona en la etapa 4. La eliminación del grupo protector Boc y la formación de la sal se efectúan en una etapa mediante HCl gas según un protocolo similar al descrito para la preparación 7, etapa 2 para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo cristalino. Punto de fusión: 199,4-200,6°C.

**Ejemplo 12: sal hidrocloreto del N-{[4-(3,5-di-*terc*-butil-4-hidroxifenil)-1,3-tiazol-2-il]metil}glicinato de etilo (no forma parte de la invención):**

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para la preparación 2, reemplazando el bromoacetato de etilo al cloropropargilo y reemplazando el compuesto de la preparación 4 al compuesto de la preparación 1. Después de tratamiento de la base libre mediante HCl 1N en éter, se obtiene el compuesto del título en forma de un sólido blanco cristalino con un rendimiento global de 69%. Punto de fusión: 164,0-167,0°C.

**Ejemplo 13: sal hidrocloreto de la N-{[4-(3,5-di-*terc*-butil-4-hidroxifenil)-1,3-tiazol-2-il]metil}glicina (no forma parte de la invención):**13.1) N-(*terc*-butoxicarbonil)-N-{[4-(3,5-di-*terc*-butil-4-hidroxifenil)-1,3-tiazol-2-il]metil}glicinato de etilo:

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para la preparación 14, etapa 1, reemplazando el compuesto del ejemplo 12 al N-metil-β-alaninonitrilo, utilizando trietilamina en lugar de la diisopropiletilamina y añadiéndose una cantidad catalítica de dimetilaminopiridina (DMAP) para efectuar la reacción. El compuesto del título se obtiene en forma de un aceite verde que se utiliza directamente en la etapa siguiente.

MH+ = 505,30.

13.2) N-(*terc*-butoxicarbonil)-N-{[4-(3,5-di-*terc*-butil-4-hidroxifenil)-1,3-tiazol-2-il]metil}glicina:

Se disuelven 1.0 g (1,98 mmoles) del intermedio 13.1 en THF (20 ml). Se añade gota a gota una disolución de hidróxido de litio (1N en agua) y se deja el medio de reacción en agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. Se vierte a continuación el medio de reacción en agua antes de ser extraído con dietiléter. La fase acuosa se acidifica con HCl acuoso (1N) y se extrae con dietiléter. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio, y luego se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío antes de ser utilizada directamente en la siguiente etapa.

MH+ = 477,20.

13.3) *Sal hidrocioruro de la N-{{4-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil)-1,3-tiazol-2-il}metil}glicina:*

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para la preparación 7, etapa 2, reemplazando el intermedio 13.2 al intermedio obtenido en la etapa 1 de la preparación 7. Se obtiene el compuesto del título en forma de un sólido blanco cristalino con un rendimiento de 27%.

5 MH+ = 377,2.

**Ejemplo 14: sal hidrocioruro del 2,6-di-terc-butil-4-{{2-{{4-metoxipiperidin-1-il}metil}-1,3-tiazol-4-il}fenol (no forma parte de la invención):**

10 El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para la preparación 16, etapa 2, reemplazando la 4-metoxipiperidina a la morfolina. El compuesto del título se obtiene en forma de un sólido blanco cristalino. Punto de fusión: 198,0-201,0°C.

**Ejemplo 15: sal hidrocioruro de la N-metil-N-{{(1S)-2-metil-1-{{4-(10H-fenotiazin-2-il)-1,3-tiazol-2-il}propil}amina (no forma parte de la invención):**

15 Este compuesto se prepara de forma análoga al compuesto del ejemplo 2, utilizando no obstante un reactivo de partida ópticamente puro, es decir N-(Me)-(L)-Valina-OH en lugar de N-(Me)-(DL)-Valina-OH). Punto de fusión: 270,0-270,8°C.

**Ejemplo 16: sal hidrocioruro de la N,2-dimetil-1-{{4-(10-metil-10H-fenotiazin-2-il)-1,3-tiazol-2-il}propan-1-amina (no forma parte de la invención):**

16.1) *{{2-metil-1-{{4-(10-metil-10H-fenotiazin-2-il)-1,3-tiazol-2-il}propil}carbamato de bencilmetilo:*

20 El intermedio 2.4 se metila según el siguiente procedimiento: se disuelven 0,200 g (0,410 mmoles) del intermedio 2.4 en dioxano (10 ml). Se añade hidruro de sodio (0,024 g; 0,598 mmoles) en pequeñas porciones y la mezcla se deja con agitación durante 30 minutos. Se añade gota a gota yodometano (0,04 ml) y se calienta a 45°C durante 18 horas. Se añade gota a gota etanol (10 ml) y se vierte a continuación el medio de reacción en agua antes de ser extraído con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio y luego se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y concentra a vacío. El intermedio 16.1 se obtiene después de cromatografía en una columna de sílice (eluyente: 15% de acetato de etilo en heptano), en forma de un sólido amarillo gomoso con un rendimiento del 42%.

MH+ = 516,10.

16.2) *Sal hidrocioruro de la N,2-dimetil-1-{{4-(10-metil-10H-fenotiazin-2-il)-1,3-tiazol-2-il}propan-1-amina:*

30 Se disuelve el intermedio 16.1 en una mezcla ácido acético glacial/agua/metanol (30 ml). Se añade una cantidad catalítica de Pd/C y se hidrogena el medio de reacción a temperatura ambiente bajo presión de 5 bares durante 12 horas. El catalizador agotado se elimina por filtración y el filtrado se evapora a sequedad y se efectúa una destilación azeotrópica con tolueno varias veces. Se obtiene la sal hidrocioruro, un sólido gris, mediante una disolución de HCl 1N en éter con un rendimiento global de 45%.

MH+ = 382,10.

35 **Ejemplo 17: sal hidrocioruro de la N-metil-N-{{(1S)-2-metil-1-{{4-(10H-fenoxazin-2-il)-1,3-tiazol-2-il}propil}amina (no forma parte de la invención):**

Este compuesto se prepara de forma análoga al compuesto del ejemplo 3, utilizando no obstante un reactivo de partida ópticamente puro, es decir N-(Me)-(CBZ)(L)-Valina-OH en lugar de N-(Me)-(DL)-Valina-OH). Se obtiene un polvo gris.

40 MH+ = 352,2.

**Ejemplo 18: sal hidrocioruro del 4-{{2-{{(1R)-1-aminoetil}-1,3-tiazol-4-il}-2,6-di-terc-butilfenol:**

45 El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el compuesto del ejemplo 2, reemplazando la tioamida (1R)-2-amino-1-metil-2-tioxoetilcarbamato de bencilo (preparado de forma similar al intermedio 2.3) a la tioamida 1-(aminocarbonotioil)-2-metilpropil(metil)carbamato de bencilo y reemplazando la 2-bromo-1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil)etanona a la 2-cloro-1-{{10-(cloroacetil)-10H-fenotiazin-2-il}etanona en la cuarta etapa. La sal hidrocioruro del compuesto del título se obtiene a continuación en forma de un sólido blanco mediante HCl 1N en éter. Punto de fusión: 211,8-215,2°C.

**Ejemplo 19: sal hidrocioruro de 4-{{2-{{(1S)-1-aminoetil}-1,3-tiazol-4-il}-2,6-di-terc-butilfenol:**

50 El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el ejemplo 2, reemplazando la tioamida (1S)-2-amino-1-metil-2-tioxoetilcarbamato de bencilo (preparado de forma similar al intermedio 2.3) a la tioamida 1-

(aminocarbonotioil)-2-metilpropil(metil)carbamato de bencilo y reemplazando la 2-bromo-1-(3,5-diterc-butil-4-hidroxifenil)etanona a la 2-cloro-1-[10-(cloroacetil)-10H-fenotiazin-2-il]etanona en la cuarta etapa. La sal hidrocioruro del título se obtiene a continuación en forma de un sólido blanco mediante HCl 1N en éter. Punto de fusión: 191,0-195,0°C.

5 **Ejemplo 20: sal hidrocioruro del 4-[2-(1-aminociclopropil)-1,3-tiazol-4-il]-2,6-di-terc-butilfenol:**

20.1) [1-(aminocarbonil)ciclopropil]carbamato de terc-butilo:

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para la etapa 2 del ejemplo 2, reemplazando el ácido 1-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclopropanilcarboxílico al intermedio 2.1. El compuesto del título se obtiene en forma de un aceite incoloro que se utiliza directamente en la etapa siguiente.

10 20.2) [1-(aminocarbonotioil)ciclopropil]carbamato de terc-butilo:

Este compuesto se prepara según un protocolo idéntico al descrito para la etapa 2 de la preparación 1, reemplazando el intermedio 20.1 al intermedio obtenido en la etapa 1 de la preparación 1. El producto esperado se obtiene en forma de un aceite amarillo que se utiliza directamente en la etapa siguiente.

20.3) sal de hidrocioruro del 4-[2-(1-aminociclopropil)-1,3-tiazol-4-il]-2,6-di-terc-butilfenol:

15 Este compuesto se prepara según un protocolo idéntico al descrito para la etapa 3 de la preparación 1, reemplazando el intermedio 20.2 al intermedio obtenido en la etapa 2 de la preparación 1 y reemplazando el tolueno al benceno. La desprotección del grupo protector N-(Boc) se produce *in-situ*. La sal hidrocioruro se obtiene a continuación en forma de un sólido blanco cremoso mediante HCl 1N en éter. Punto de fusión: 200,6-202,2°C.

20 **Ejemplo 21: sal hidrocioruro del 4-{2-[(metilamino)metil]-1,3-tiazol-4-il}benceno-1,2-diol (no forma parte de la invención):**

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para la preparación 1, reemplazando la 2-cloro-3'-4'-dihidroxiacetofenona a la 2-bromo-1-(3,5-diterc-butil-4-hidroxifenil)etanona. El compuesto del título se obtiene en forma de un sólido blanco cremoso.

MH+ = 237,0.

25 **Ejemplo 22: sal hidrocioruro de la N-metil-N-[(1R)-2-metil-1-[4-(10H-fenotiazin-2-il)-1,3-tiazol-2-il]propil]amina (no forma parte de la invención):**

Este compuesto se prepara de forma análoga al compuesto del ejemplo 2, utilizando no obstante un reactivo de partida ópticamente puro, es decir N-(Me)-(CBZ)-(D)-Valina-OH en lugar de N-(Me)-(DL)-Valina-OH. Se obtiene el compuesto del título en forma de un polvo ligeramente verde. Punto de fusión: 265,6-268,9°C.

30 **Ejemplo 23: sal hidrocioruro de la (1R)-2-metil-1-[4-(10H-fenotiazin-2-il)-1,3-tiazol-2-il]propan-1-amina (no forma parte de la invención):**

23.1) (1R)-1-[4-(10-acetil-10H-fenotiazin-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-2-metilpropilcarbamato de terc-butilo:

35 El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para la preparación 1, reemplazando la 1-(10-acetil-10H-fenotiazin-2-il)-2-bromoetanona (Arzneimittel Forschung (1962), 12, 48-52) a la 2-bromo-1-(3,5-diterc-butil-4-hidroxifenil)etanona y reemplazando la tioamida (1R)-1-(aminocarbonotioil)-2-metilpropilcarbamato de terc-butilo (preparado de forma similar al intermedio obtenido en la etapa 2 de la preparación 1) al intermedio obtenido en la etapa 2 de la preparación 1. La eliminación del grupo protector N-(Boc) y la formación de la sal se efectúan en una etapa utilizando HCl gas según un procedimiento similar al descrito para la etapa 2 de la preparación 7. El compuesto del título se obtiene en forma de un sólido gris.

40 MH+ = 396,1.

23.2) Sal hidrocioruro de la (1R)-2-metil-1-[4-(10H-fenotiazin-2-il)-1,3-tiazol-2-il]propan-1-aminado:

45 Se disuelve el intermedio 23.1 en HCl 2N y se calienta con reflujo durante 18 horas. La disolución se extrae con acetato de etilo y la fase acuosa se vuelve básica mediante una disolución acuosa de bicarbonato de sodio (10%) y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 10% y a continuación con una disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío. El residuo se purifica en una columna de sílice (eluyente: 5% de etanol en diclorometano), dando la base libre en forma de un aceite marrón pálido. La sal hidrocioruro se obtiene en forma de un polvo verde utilizando HCl 1N en éter.

MH+ = 354,2.

**Ejemplo 24: sal hidrocloreto de la N-metil-N-((1R)-2-metil-1-[4-(10H-fenoxazin-2-il)1,3-tiazol-2-il]propil)amina (no forma parte de la invención):**

Este compuesto se prepara de forma análoga a las etapas 2.2 a 2.5 del ejemplo 2, utilizando no obstante un reactivo de partida ópticamente puro, es decir N-(Me)-(CBZ)(D)-Valina-OH en lugar del intermedio 2.1. La sal hidrocloreto del título se obtiene en forma de un polvo amarillo.

MH+ = 352,2.

**Ejemplo 25: sal hidrocloreto de la N<sup>2</sup>-[[4-(3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxifenil)-1,3-tiazol-2-il]metil]glicinamida (no forma parte de la invención):**

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para la preparación 2, reemplazando la 2-bromoacetamida al cloropropargilo y reemplazando el compuesto de la preparación 4 al compuesto de la preparación 1. La sal hidrocloreto se obtiene a continuación en forma de un polvo blanco mediante HCl 1N en éter.

MH+ = 376,2.

**Ejemplo 26: sal hidrocloreto del N-[[4-(3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxifenil)-1,3-tiazol-2-il]metil]-N-(2-etoxi-2-oxoetil)glicinato de etilo (no forma parte de la invención):**

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para la preparación 2, con un exceso no obstante de bromoacetato de etilo reemplazando al cloropropargilo y reemplazando el compuesto de la preparación 4 al compuesto de la preparación 1. La sal hidrocloreto se obtiene a continuación en forma de una espuma blanca mediante HCl 1N en éter.

MH+ = 491,2.

**Ejemplo 27: sal hidrocloreto del 4-(3,5-di-*tert*-butil-4-metoxifenil)-2-(metoximetil)-1,3-tiazol (no forma parte de la invención):**

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para la etapa 16.1 del ejemplo 16, reemplazando el intermedio obtenido en la etapa 1 de la preparación 13 al intermedio 2.4 y reemplazando el THF al dioxano. El compuesto del título se obtiene en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 38%. Punto de fusión: 94,0-94,8°C.

**Ejemplo 28: sal hidrocloreto de 4-[2-(1-aminociclopentil)-1,3-tiazol-4-il]-2,6-di-*tert*-butilfenol:**

28.1) [1-(aminocarbonil)ciclopentil]carbamato de *tert*-butilo:

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para la etapa 2 del ejemplo 2, reemplazando el ácido 1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclopentanocarboxílico al intermedio 2.1. El compuesto del título se obtiene en forma de un sólido blanco escamoso que se utiliza directamente en la etapa siguiente.

28.2) [1-(aminocarbonotiol)ciclopentil]carbamato de *tert*-butilo:

Este compuesto se prepara según un protocolo idéntico al descrito para la etapa 2 de la preparación 1, reemplazando el intermedio 28.1 al intermedio obtenido en la etapa 1 de la preparación 1. El producto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco escamoso que se utiliza directamente en la etapa siguiente.

MH+ = 245,2.

28.3) {1-[4-(3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxifenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclopentil}carbamato de *tert*-butilo:

Este compuesto se prepara según un protocolo idéntico al descrito para la etapa 3 de la preparación 1, reemplazando el intermedio 28.2 al intermedio obtenido en la etapa 2 de la preparación 1 y reemplazando el tolueno al benceno. El producto esperado se obtiene en forma de un aceite incoloro.

MH+ = 473,4.

28.4) Sal hidrocloreto del 4-[2-(1-aminociclopentil)-1,3-tiazol-4-il]-2,6-di-*tert*-butilfenol:

La eliminación del grupo protector N-(Boc) del intermedio 28.3 y la formación de la sal se efectúan en una sola etapa mediante HCl gas según un protocolo similar al descrito para la etapa 2 de la preparación 7. El compuesto del título se obtiene en forma de un sólido blanco cristalino. Punto de fusión: 288,8-290,7°C.

**Estudio farmacológico de los productos de la invención**

Estudio de los efectos sobre el enlace de un ligando específico de la MAO-B, el [<sup>3</sup>H]Ro 19-6327

La actividad inhibitoria de los productos de la invención se determina por la medida de sus efectos sobre el enlace de un ligando específico de la MAO-B, el [<sup>3</sup>H]Ro 19-6327.

a) *Preparación mitocondrial de córtex de ratas*

5 La preparación mitocondrial de córtex de rata se realiza según el método descrito en Cesura A M, Galva M D, Imhof R y Da Prada M, J. Neurochem. 48 (1987), 170-176. Se decapitan las ratas y se extirpan sus córtex, se  
homogeneizan en 9 volúmenes de un tampón de sacarosa 0,32M tamponado a pH 7,4 con HEPES 5mM, y después  
se centrifugan a 800 g durante 20 minutos. Se recuperan los sobrenadantes y los sedimentos se lavan 2 veces con  
10 el tampón de sacarosa 0,32M como anteriormente. Los sobrenadantes recogidos se centrifugan a 10000 g durante  
20 minutos. Los sedimentos obtenidos se ponen en suspensión en un tampón Tris (Tris 50mM, NaCl 130mM, KCl  
5mM, EGTA 0,5mM, MgCl<sub>2</sub> 1mM, pH 7,4) y se centrifugan a 10000 g durante 20 minutos. Se repite esta etapa 2  
veces, y el sedimento final, que corresponde a la fracción mitocondrial, se conserva a -80°C en el tampón Tris. El  
contenido proteico de la preparación se determina por el método de Lowry.

b) *Enlace del [<sup>3</sup>H]Ro 19-6327*

15 En un tubo Eppendorf, se incuban 100 µl de la preparación mitocondrial (2 mg de proteína/ml) durante 1 hora a 37°C  
en presencia de 100 µl de [<sup>3</sup>H] Ro 19-6327 (33nM, concentración final) y 100 µl de tampón Tris conteniendo o no los  
inhibidores. La reacción se para por la adición de 1 ml de tampón Tris frío en cada tubo, y después las muestras se  
centrifugan durante 2 minutos a 12000 g. Se aspiran los sobrenadantes y los sedimentos se lavan con 1 ml de  
20 tampón Tris. Se solubilizan a continuación los sedimentos en 200 µl de dodecilsulfato de sodio (al 20%  
peso/volumen) durante 2 horas a 70°C. Se determina la radiactividad por recuento de las muestras por centelleo  
líquido.

c) *Resultados*

El compuesto del ejemplo 9 descrito anteriormente presenta una CI<sub>50</sub> inferior a 10µM. Además, los compuestos de  
los ejemplos 8,18 y 19 descritos anteriormente presentan una CI<sub>50</sub> inferior a 20µM.

**Estudio de los efectos sobre la peroxidación lipídica del córtex cerebral de rata**

25 La actividad inhibitoria de los productos de la invención se determina mediante la medida de sus efectos sobre el  
grado de peroxidación lipídica, determinada por la concentración de malondialdehído (MDA). El MDA producido por  
la peroxidación de los ácidos grasos insaturados es un buen índice de la peroxidación lipídica (H Esterbauer y KH  
Cheeseman, Meth. Enzymol. (1990) 186: 407-421). Se sacrifican ratas macho Sprague Dawley de 200 a 250 g  
(Charles River) por decapitación. Se extrae el córtex cerebral, y luego se homogeneiza en la rejilla de Thomas en  
30 tampón Tris-HCl 20mM, pH = 7,4. El homogeneizado se centrifuga dos veces a 50000 g durante 10 minutos a 4°C.  
El sedimento se conserva a -80°C. El día del experimento, el sedimento se vuelve a poner en suspensión con una  
concentración de 1 g/15 ml y se centrifuga a 515 g durante 10 minutos a 4°C. El sobrenadante se utiliza  
inmediatamente para la determinación de la peroxidación lipídica. El homogeneizado de córtex cerebral de rata (500  
µl) se incuba a 37°C durante 15 minutos en presencia de los compuestos a ensayar o del disolvente (10 µl). La  
35 reacción de peroxidación lipídica se inicia con la adición de 50 µl de FeCl<sub>2</sub> 1mM, de EDTA 1mM y de ácido ascórbico  
4mM. Después de 30 minutos de incubación a 37°C, la reacción se detiene con la adición de 50 µl de una disolución  
de di-*tert*-butil-tolueno hidroxilado (BHT, 0,2%). El MDA se cuantifica mediante un ensayo colorimétrico, haciendo  
reaccionar un reactivo cromógeno (R), el N-metil-2-fenilindol (650 µl), con 200 µl del homogeneizado durante 1 hora  
a 45°C. La condensación de una molécula de MDA con dos moléculas de reactivo R produce un cromóforo estable  
40 cuya longitud de onda de absorbancia máxima es igual a 586 nm. (Caldwell et coll. European J. Pharmacol. (1995)  
285, 203-206). Los compuestos de los ejemplos 2 a 6, 8, 9 y 12 a 26 descritos anteriormente presentan una CI<sub>50</sub>  
inferior a 10µM.

**Ensayo del enlace sobre los canales de sodio de los córtex cerebrales de rata**

45 El ensayo consiste en medir la interacción de los compuestos frente al enlace de la batracotoxina tritrida sobre los  
canales de sodio dependientes del voltaje según el protocolo descrito por Brown (J. Neurosci. (1986), 6, 2064-2070).

*Preparación de los homogeneizados de los córtex cerebrales de rata*

Los córtex cerebrales de ratas Sprague-Dawley de 230-250 g (Charles River, Francia) se extirpan, se pesan y se  
homogeneizan mediante un triturador de Potter provisto de un pistón de teflón (10 idas/vueltas) en 10 volúmenes de  
50 tampón de aislamiento cuya composición es la siguiente (sacarosa 0,32M; K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 5mM; pH 7,4). El  
homogeneizado se somete a una primera centrifugación a 1000 g durante 10 minutos. Se recoge el sobrenadante y  
se centrifuga a 20000 g durante 15 minutos. Se recoge el sedimento en el tampón de aislamiento y se centrifuga a  
20000 g durante 15 minutos. El sedimento obtenido se vuelve a poner en suspensión en tampón de incubación  
(HEPES 50mM; KCl 5,4mM; MgSO<sub>4</sub> 0,8mM; glucosa 5,5mM; cloruro de colina 130mM pH 7,4) después se divide en  
partes alícuotas y se conserva a -80°C hasta el día de la valoración. La concentración final en proteínas está  
55 comprendida entre 4 y 8 mg/ml. La valoración de proteínas se hace por un kit comercializado por BioRad (Francia).

*Medida del enlace de la batracotoxina tritiada*

5 La reacción de enlace se hace incubando durante 1 h 30 a 25°C 100 µl de homogeneizado de córtex de rata que contiene 75 µg de proteínas con 100 µl de [<sup>3</sup>H] batracotoxina-A 20-alfa benzoato (37,5 Ci/mmol, NEN) a 5nM (concentración final), 200 µl de tetrodotoxina a 1µM (concentración final) y veneno de escorpión a 40 µg/ml (concentración final) y 100 µl de tampón de incubación solo o en presencia de los productos a ensayar a diferentes concentraciones. El enlace no específico se determina en presencia de 300µM de veratridina y el valor de este enlace no específico se resta de todos los otros valores. Las muestras se filtran a continuación con ayuda de un Brandel (Gaithersburg, Mariland, Estados Unidos de América) utilizando placas Unifilter GF/C preincubadas con 0,1% de polietilenimina (20 µl/pocillo) y se lavan 2 veces con 2 ml de tampón de filtración (HEPES 5mM; CaCl<sub>2</sub> 1,8mM; MgSO<sub>4</sub> 0,8mM; cloruro de colina 130mM; BSA 0,01%; pH 7,4). Después de haber añadido 20 µl de Microscint 0<sup>®</sup>, se mide la radiactividad con ayuda de un contador de centelleo líquido (Topcount, Packard). La medida se realiza por duplicado. Los resultados se expresan en % del enlace específico de la batracotoxina tritiada con respecto al testigo.

*Resultados*

15 Los compuestos de los ejemplos 1, 8 a 10 y 25 descritos anteriormente presentan todos una CI<sub>50</sub> inferior o igual a 1µM.

## REIVINDICACIONES

1.- Compuesto elegido entre los siguientes compuestos:

- 5
- 2,6-di-*terc*-butil-4-{2-[3-metil-1-(metilamino)butil]-1,3-tiazol-4-il}fenol;
  - 2,6-di-*terc*-butil-4-{2-(1S)-1-(metilamino)etil}-1,3-tiazol-4-il}fenol;
  - 2,6-di-*terc*-butil-4-{2-[(1R)-1-(metilamino)etil]-1,3-tiazol-4-il}fenol;
  - 4-{2-[(1R)-1-aminoetil]-1,3-tiazol-4-il}-2,6-di-*terc*-butilfenol;
  - 4-{2-[(1S)-1-aminoetil]-1,3-tiazol-4-il}-2,6-di-*terc*-butilfenol;
  - 4-[2-(1-aminociclopropil)-1,3-tiazol-4-il]-2,6-di-*terc*-butilfenol;
  - 10 - 4-[2-(1-aminociclopentil)-1,3-tiazol-4-il]-2,6-di-*terc*-butilfenol;
- o una sal de uno de estos últimos.

2.- Compuesto o sal según la reivindicación 1, caracterizado por que se trata del 4-[2-(1-aminociclopentil)-1,3-tiazol-4-il]-2,6-di-*terc*-butilfenol o de una de sus sales.

3.- Compuesto elegido entre los siguientes compuestos:

- 15
- 2,6-di-*terc*-butil-4-{2-[3-metil-1-(metilamino)butil]-1,3-tiazol-4-il}fenol;
  - 2,6-di-*terc*-butil-4-{2-(1S)-1-(metilamino)etil}-1,3-tiazol-4-il}fenol;
  - 2,6-di-*terc*-butil-4-{2-[(1R)-1-(metilamino)etil]-1,3-tiazol-4-il}fenol;
  - 4-{2-[(1R)-1-aminoetil]-1,3-tiazol-4-il}-2,6-di-*terc*-butilfenol;
  - 4-{2-[(1S)-1-aminoetil]-1,3-tiazol-4-il}-2,6-di-*terc*-butilfenol;
  - 20 - 4-[2-(1-aminociclopropil)-1,3-tiazol-4-il]-2,6-di-*terc*-butilfenol;
  - 4-[2-(1-aminociclopentil)-1,3-tiazol-4-il]-2,6-di-*terc*-butilfenol;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de uno de estos últimos, para su utilización como medicamento.

4.- Composición farmacéutica que contiene, como principio activo, al menos uno de los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 3.

25 5.- Uso de uno de los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 3 para preparar un medicamento destinado a tratar trastornos/patologías elegidos entre las enfermedades neurodegenerativas, el dolor y la epilepsia.

6.- Uso según la reivindicación 5, caracterizado por que el medicamento preparado se destina a tratar las enfermedades neurodegenerativas.

30 7.- Uso según la reivindicación 6, caracterizado por que el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable utilizada se elige entre el 4-[2-(1-aminociclopentil)-1,3-tiazol-4-il]-2,6-di-*terc*-butilfenol y sus sales farmacéuticamente aceptables.

8.- Uso según la reivindicación 7, caracterizado por que el medicamento preparado se destina a tratar el dolor..