

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 603 880**

51 Int. Cl.:

C07D 277/60 (2006.01)

C07D 277/82 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61K 31/428 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.10.2008 PCT/GB2008/003623**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.05.2009 WO09056805**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.10.2008 E 08845853 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.09.2016 EP 2220060**

54 Título: **Derivados de tetrahidrobenzotiazol**

30 Prioridad:

31.10.2007 GB 0721332

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

01.03.2017

73 Titular/es:

**MOTAC NEUROSCIENCE LIMITED (100.0%)
PO BOX 363
MANCHESTER M15 6WE, GB**

72 Inventor/es:

**STARK, HOLGER;
LEPPANEN, JUKKA, MATTI;
SASSE, BRITTA, CAROLINE;
SAUR, OLIVER;
KOTTKE, TIM y
HILL, MICHAEL, PETER**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 603 880 T3

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

DESCRIPCIÓN

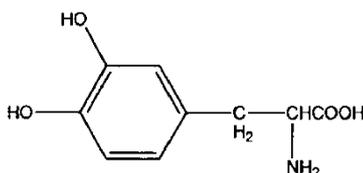
Derivados de tetrahydrobenzotiazol

- 5 La presente invención se refiere a nuevos ligandos del receptor de dopamina que se pueden utilizar para tratar una serie de afecciones médicas, incluyendo, aunque sin limitación, trastornos del movimiento (por ejemplo, la enfermedad de Parkinson), otros trastornos neurológicos, trastornos psiquiátricos y para el tratamiento del abuso de drogas.
- 10 El movimiento y otros trastornos debidos a la disfunción de los ganglios basales y estructuras cerebrales relacionadas son de gran importancia socioeconómica. Tales trastornos pueden ocurrir como consecuencia de una enfermedad heredada o adquirida, neurodegeneración idiopática o pueden ser iatrogénicos. El espectro de trastornos es muy diverso, variando desde los relacionados con la pobreza de movimiento (acinesia, hipocinesia, bradicinesia) e hipertonía (por ejemplo, la enfermedad de Parkinson, algunas formas de distonía) hasta los
- 15 trastornos del movimiento involuntarios (hipercinesias o discinesias por ejemplo, la enfermedad de Huntington, discinesia inducida por levodopa, balismo y algunas formas de distonía).

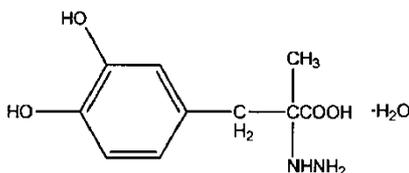
El parkinsonismo es un trastorno del movimiento perfectamente conocido que comprende un síndrome caracterizado por lentitud de movimiento (bradicinesia), rigidez y/o temblor. Los síntomas parkinsonianos se observan en diferentes afecciones, más comúnmente en el parkinsonismo idiopático (es decir, la enfermedad de Parkinson) pero también después del tratamiento de la esquizofrenia, la exposición a toxinas/fármacos y traumatismo craneal. En la enfermedad de Parkinson la patología primaria es la degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra, pars compacta.

25 Existen diversos medicamentos disponibles para el tratamiento de los trastornos del movimiento y éstos incluyen agentes tales como la apomorfina, la cabergolina o la bromocriptina. Sin embargo, el "pilar principal" de las terapias actuales para los trastornos del movimiento como la enfermedad de Parkinson se basan en el uso de levodopa y otros agonistas de los receptores de dopamina.

30 La levodopa (o L-DOPA) se basa en un aminoácido aromático y tiene el nombre químico: ácido (-)-L- α -amino- β -(3,4-dihidroxibenceno) propanoico La L-DOPA tiene la fórmula molecular $C_9H_{11}NO_4$ y un peso molecular de 197,2. Químicamente, la levodopa es (-)-3-(3,4-dihidroxi-fenil)-L-alanina. Es un compuesto cristalino incoloro, ligeramente soluble en agua e insoluble en alcohol. La L-DOPA tiene la siguiente fórmula estructural:

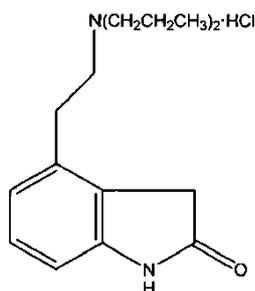


La L-DOPA se administra comúnmente a los pacientes en combinación con carbidopa. El nombre químico de la carbidopa es ácido (-)-L- α -hidrazino- α -metil- β -(3,4-dihidroxibenceno) propanoico monohidrato. La carbidopa tiene la fórmula empírica $C_{10}H_{14}N_2O_4 \cdot H_2O$ y un peso molecular de 244,3. La carbidopa anhidra tiene un peso molecular de 226,3. Sinemet® es una combinación de carbidopa y levodopa para el tratamiento de la enfermedad y el síndrome de Parkinson. Sinemet® se describe en las patentes US-4.832.957 y US-4.900.755. La fórmula estructural de la carbidopa es:



45 El ropinirol es un ejemplo de otro agonista de la dopamina utilizado para el tratamiento de trastornos del movimiento. Es un agonista de la dopamina no ergolina (vendido bajo la marca comercial Requip® y su sal clorhidrato es el monoclóridrato de 4-[2-(dipropilamino)etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona. Ropinirol tiene una fórmula empírica de $C_{16}H_{24}N_2O \cdot HCl$ y un peso molecular de 296,84 (260,38 como la base libre). Ropinirol se describe en las patentes US-4.452.808 y US-4.824.860 y tiene la fórmula estructural:

50



La L-DOPA y otros agonistas del receptor de dopamina convencionales tienen una serie de inconvenientes.

5 Un problema común es que pueden producirse discinesias como un efecto secundario de la terapia de reemplazo de dopamina. Las discinesias son trastornos del movimiento involuntarios anormales. Los movimientos anormales pueden manifestarse como corea (movimientos espasmódicos irregulares rápidos e involuntarios que pueden afectar a la cara, los brazos, las piernas o el tronco), balismo (movimientos involuntarios similares a la corea pero de una naturaleza más violenta y contundente), distonía (contracciones musculares continuadas, produciendo por lo general movimientos de torsión y repetitivos o posturas o posiciones anormales) o atetosis (movimientos de contorsión repetitivos, lentos, sinuosos, involuntarios que son especialmente graves en las manos). Los efectos secundarios discinéticos se pueden ver bien cuando el paciente está sometido a terapia de reemplazo de dopamina (en el caso de la corea y/o la distonía) o incluso cuando ya no está recibiendo la terapia (cuando la distonía es prevalente). En última instancia, estos efectos secundarios limitan severamente la utilidad de los tratamientos dopaminérgicos

15 Otro problema asociado con los agentes de reemplazo de la dopamina (por ejemplo, L-DOPA y agonistas del receptor de dopamina) es la desaparición de la eficacia anti-parkinsoniana del tratamiento ("wearing-off").

20 Otros problemas asociados con los agentes de reemplazo de la dopamina incluyen efectos secundarios tales como náuseas, mareos, somnolencia, insomnio, estreñimiento, astenia y alucinación.

Se han hecho esfuerzos en la técnica para mejorar la eficacia de los agonistas del receptor de dopamina y también para desarrollar agentes con menos efectos secundarios. Un área de desarrollo ha sido investigar si se puede o no se puede desarrollar compuestos que tengan selectividad y/o especificidad hacia diferentes tipos de receptores de dopamina. Existen varios subtipos de receptor de dopamina y estos se pueden dividir en dos grupos principales. Los receptores D1 y D5 acoplados a la proteína Gs pertenecen a la familia de receptores de dopamina similar a D1. Los receptores de dopamina D2, D3 y D4 están acoplados a la proteína Gi y forman la familia de receptores de dopamina similar a D2.

30 El receptor D3 se clonó y caracterizó por primera vez en 1990 (Sokoloff et al, Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics. Nature, 347, 146-151 (1990)). La expresión general del receptor D3 es menor que para D2 en el cerebro. Sin embargo, el receptor D3 se localiza específicamente en el sistema límbico y en concentraciones relativamente bajas en el cuerpo estriado. Por lo tanto, el receptor D3 de dopamina representa una diana para el tratamiento de trastornos del movimiento y también para otros trastornos neurológicos, trastornos psiquiátricos, el tratamiento del abuso de drogas y otras indicaciones terapéuticas, que están relacionadas con la modulación de la actividad del receptor de dopamina.

40 La esquizofrenia es otra enfermedad que se asocia con el desequilibrio en la actividad del receptor de dopamina. La hipótesis de la dopamina en la esquizofrenia postula que un exceso de dopamina subcortical se asocia con los síntomas positivos. Al mismo tiempo, se cree que los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia surgen de un déficit de dopamina en la corteza. Por lo tanto, los moduladores del receptor de dopamina D3 pueden tener un efecto regulador en este desequilibrio dopaminérgico sin causar efectos secundarios negativos en el cuerpo estriado.

45 La adicción a sustancias de abuso (especialmente alcohol, nicotina, cocaína y heroína) se asocia con anomalías en el sistema límbico. Dada la relativamente alta concentración de receptores de dopamina D3 en el sistema límbico, se postula que los ligandos selectivos del receptor de dopamina D3 también tienen potencial para el tratamiento de compuestos de abuso. Los agonistas podrían ser útiles para una terapia de sustitución mientras que los antagonistas selectivos del receptor D3 o agonistas parciales atenuarían la estimulación del receptor de dopamina deseado de la droga de abuso sin producir efectos secundarios no deseados (Newman et al, dopamine D3 receptor partial agonists and antagonists as potential drug abuse therapeutic agents, J. Med. Chem. 2005, 48, 3663-3679). A este respecto, también se apreciará que el consumo abusivo de comida y bebida puede estar asociado con desequilibrios en el sistema límbico y cambios comparables en la interacción con el neurotransmisor dopamina. En consecuencia los ligandos selectivos del receptor de dopamina D3 también pueden ser útiles para ayudar a controlar la obesidad o la anorexia.

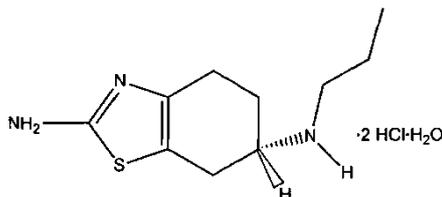
Las disfunciones sexuales, por ejemplo, en las que un hombre es incapaz de tener o mantener una erección del pene o el trastorno de excitación femenina sexual/orgasmo, también están asociadas con un desequilibrio de la actividad del receptor de dopamina.

- 5 El síndrome de las piernas inquietas es de etiología desconocida y a menudo se trata con agonistas de la dopamina a dosis bajas debido a que un desequilibrio de este neurotransmisor influye en gran medida en este trastorno y/o sus síntomas.

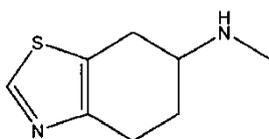
- 10 Muchas otras afecciones están asociadas con un desequilibrio en la actividad del receptor de dopamina. Estas incluyen: trastorno bipolar, trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), síndrome de la Tourette, depresión, ansiedad, deterioro cognitivo, demencia, emesis, amnesia, autismo, vértigo, así como trastornos de la alimentación, trastornos del sueño, trastornos del movimiento, trastorno obsesivo/compulsivo, trastornos del ritmo circadiano y trastornos de la motilidad gástrica están acompañados de una disfunción del sistema dopaminérgico. Una neurotransmisión dopaminérgica anormal también está asociada con afecciones tales como migraña, esclerosis lateral amiotrófica, trastornos del sueño y anhedonia.

- 15 Se apreciará que todas las afecciones mencionadas anteriormente, así como cualesquiera otras afecciones asociadas con un desequilibrio en la actividad del receptor de dopamina, pueden ser tratadas con los ligandos selectivos del receptor D3 de dopamina. Se han adoptado una serie de medidas para desarrollar ligandos del receptor de dopamina D3 para su uso por los médicos.

- 20 Pramipexol es un ejemplo de un agonista del receptor D3 que ha sido desarrollado para el tratamiento de trastornos del movimiento y la actividad antiparkinsoniana de pramipexol se ha descrito en la patente US-4.731.374. El nombre químico de pramipexol es diclorhidrato de (S)-2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-6-(propilamino) benzotiazol monohidratado. El diclorhidrato de pramipexol se vende bajo la marca Mirapex®. El diclorhidrato de pramipexol tiene la fórmula empírica $C_{10}H_{17}N_3S \cdot 2HCl \cdot H_2O$ y un peso molecular de 302,27. La fórmula estructural del diclorhidrato de pramipexol es:



- 30 Una estructura estrechamente relacionada con pramipexol se describe y se denomina "etrabamina" y tiene la fórmula estructural:



- 35 Sin embargo el pramipexol y la etrabamina todavía están asociadas con una serie de inconvenientes. Por ejemplo 1-10 % de los pacientes tratados con pramipexol puede desarrollar edema. Otros efectos secundarios conocidos incluyen efectos secundarios discinéticos, insomnio, alucinaciones y desregulación ortostática.

- 40 La patente US-7.049.337 divulga compuestos de 2-aminotetralina N-(2'-propinil) sustituidos y su uso en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central. No hay ninguna divulgación en la patente US-7.049.337 de un compuesto de 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol que no contenga un sustituyente en el anillo tiazol y que contenga un grupo polar en el anillo 4,5,6,7-tetrahidro-benzo.

- 45 El documento WO-02/098367 divulga compuestos híbridos que contienen tanto un resto aminotetralina como una estructura relacionada y una estructura N'-aril piperazinil unida a la estructura de aminotetralina por un puente alcalino y el uso de los compuestos en la alteración de la actividad del sistema nervioso central. No hay ninguna divulgación en el documento WO-02/098367 de un compuesto 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol que no contenga un sustituyente en el anillo tiazol.

- 50 El documento WO-96/28157 divulga composiciones farmacéuticas que contienen 1-etramina y métodos para su preparación. El documento WO-96/28157 divulga el compuesto 6-etoxicarbonilamino-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol como un intermedio en la preparación de 1-etramina.

- 55 Maillard, J et al. (Europ. J. Med. Chem., 19, 1984) divulga la preparación de 4-oxo- y 6-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazoles, preparados a partir de diésteres derivados de tiazol mediante la ciclación de Dieckmann. El compuesto 7-oxo se sintetizó mediante la formación del anillo tiazol en la 2-bromo-1,3-ciclohexanodiona. Las

ketonas se transformaron en aminas y N-metilaminas por aminación reductora. Los derivados 5-amino se obtuvieron por reacción de Hofmann de las correspondientes amidas. Se observó que las aminas y N-metilaminas en la posición 6 tenían propiedades centrales dopaminérgicas. Sus isómeros en las posiciones 4, 5, o 7 eran inactivas.

5 El documento WO 2005/092871 describe intermedios útiles para la preparación de pramipexol y su uso en la síntesis de pramipexol.

10 El documento US-A-6 084 130 divulga compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, que son adecuados para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central asociados con la actividad del receptor de dopamina D3.

15 El documento WO 96/28157 describe composiciones farmacéuticas que contienen L-etrahamina, preferentemente en forma de clorhidrato y usos de tales composiciones para el tratamiento de enfermedades que pueden ser controladas mediante la estimulación de los receptores D3.

El documento WO 02/098367 describe compuestos híbridos que contienen un resto aminotetralina o un heterocíclico y/o un análogo de cadena abierta del mismo unido a través de un grupo alqueno a un resto de piperidina sustituido con un sistema de anillo arilo.

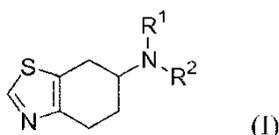
20 Un objetivo de la presente invención es proporcionar nuevos y mejorados ligandos del receptor de dopamina que se puedan utilizar para tratar afecciones médicas asociadas con un desequilibrio en la actividad del receptor de dopamina.

25 Un objetivo adicional de la presente invención es desarrollar nuevos compuestos químicos que obvien o mitiguen uno o más de los inconvenientes asociados con los compuestos de la técnica anterior mencionados anteriormente.

Sumario de la invención

30 En un primer aspecto, la invención proporciona un compuesto como se define en la reivindicación o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un segundo aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 18. En un tercer aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto o composición, como se define en la reivindicación 20. En un cuarto aspecto, la invención proporciona un compuesto o composición para su uso tal como se define en la reivindicación 21. En un quinto aspecto, la invención proporciona un compuesto o composición para su uso como se define en la reivindicación 22.

35 Se describe en la presente memoria un compuesto de fórmula (I):

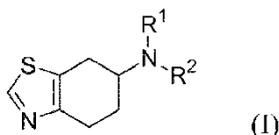


40 en la que

R¹ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, anillo carbocíclico sustituido o no sustituido y anillo heterocíclico sustituido o no sustituido; y

45 R² comprende un resto polar, P. Preferiblemente, el resto polar, P, no es un grupo éster, especialmente no un grupo éster etílico.

También se describe en la presente memoria un compuesto de fórmula (I):



50

en la que

55 R¹ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, anillo carbocíclico sustituido o no sustituido, y anillo heterocíclico sustituido o no sustituido; y

R² comprende un resto polar, P, y al menos un grupo de unión, Z, que enlaza la parte polar, P, con el nitrógeno del grupo NR¹. El al menos un grupo de unión, Z, se puede seleccionar de uno o más del grupo que consiste en

alquileo sustituido o no sustituido, alquencileno sustituido o no sustituido, alquencileno sustituido o no sustituido, anillo carbocíclico sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido.

5 También se describe en la presente memoria una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente memoria.

10 También se describe en la presente memoria un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente memoria para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afecciones médicas que se caracterizan por un desequilibrio en la actividad del receptor de dopamina.

15 También se describe en la presente memoria el uso de compuestos de fórmula (I) tal como se describe en la presente memoria para el tratamiento de afecciones médicas que se caracterizan por un desequilibrio en la actividad del receptor de dopamina.

20 También se describe en la presente memoria un método de tratamiento de afecciones médicas que se caracterizan por un desequilibrio en la actividad del receptor de dopamina, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente memoria.

25 En la presente memoria, una "cantidad terapéuticamente eficaz" es cualquier cantidad de un compuesto o composición que, cuando se administra a un sujeto que padece una enfermedad contra la que los compuestos son eficaces, causa una reducción, remisión o regresión de la enfermedad.

Un "sujeto" es un vertebrado, mamífero, animal doméstico o ser humano.

30 En la práctica de la materia objeto descrita en la presente memoria, el "vehículo farmacéuticamente aceptable" es cualquier vehículo fisiológico conocido para los expertos normales en la técnica útil en la formulación de composiciones farmacéuticas.

30 Compuestos

Los inventores generaron un gran número de compuestos y probaron su capacidad para unirse a receptores de dopamina y para el tratamiento de afecciones médicas que se caracterizan por un desequilibrio en la actividad del receptor de dopamina. Descubrieron que numerosos compuestos que estaban relacionados con pramipexol o etrabamina tenían una unión escasa a los receptores de dopamina y/o poca eficacia (datos no mostrados). Sin embargo se sorprendieron al encontrar que los compuestos que entran dentro de la definición de la fórmula (I) de acuerdo con la invención tienen particularmente buena afinidad por los receptores de dopamina D3 y también son eficaces para reducir los efectos de las afecciones médicas cuando se prueban en modelos *in vivo* (véase los ejemplos). En particular, los inventores han descubierto que los compuestos según la fórmula (I) que incluye al menos un grupo de unión Z tienen particularmente buena afinidad por los receptores de dopamina D3 y también son eficaces para reducir los efectos de las afecciones médicas cuando se prueban en modelos *in vivo* (véase los ejemplos).

45 Naturaleza de R¹

En los compuestos de fórmula (I), R¹ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o no sustituido, alquencilo sustituido o no sustituido, alquencilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, anillo carbocíclico sustituido o no sustituido, y anillo heterocíclico sustituido o no sustituido.

50 En esta memoria descriptiva, a menos que se indique lo contrario, el término "alquilo" cuando se usa solo o en combinación, incluye grupos alquilo tanto de cadena lineal como ramificada, tales como propilo, isopropilo y tercbutilo. Sin embargo, las referencias a grupos alquilo individuales tales como "propilo" son específicas solo de la versión de cadena lineal (por ejemplo conocido de otra manera como n-propilo) y las referencias a grupos alquilo de cadena ramificada individuales tales como "isopropilo" son específicas solo de la versión de cadena ramificada. Un grupo alquilo C₁-C₄ tiene de uno a cuatro átomos de carbono, incluyendo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, tercbutilo y similares.

60 R¹ puede adoptar cualquier patrón de sustitución deseable sujeto a los criterios definidos anteriormente. Puede ser deseable que R¹ incorpore un resto polar como se define a continuación. Cuando tanto R¹ como R² incorporan un resto polar, el resto polar que forma parte de R¹ puede ser el mismo o diferente al resto polar que forma parte de R². En algunos casos donde R¹ incorpora un resto polar, el resto polar R¹ puede estar unido al átomo de nitrógeno al que R¹ y R² están conectados a través de cualquier grupo de unión deseable. El grupo de unión R¹ puede adoptar cualquiera de las formas establecidas en la presente memoria en relación con el grupo de unión, Z, que se discute más adelante en relación con R². Un ejemplo de un grupo de unión R¹ adecuado es un grupo oxialquilo sustituido o no sustituido.

R¹ puede seleccionarse del grupo que consiste en H y un grupo alquilo, alqueno, alquino o alcoxi sustituido o no sustituido, especialmente del grupo que consiste en H y un grupo alquilo, alqueno o alquino sustituido o no sustituido. Por ejemplo, R¹ puede contener 1 a 10 átomos de carbono, más preferiblemente 1 a 8 átomos de carbono y R¹ puede seleccionarse del grupo que consiste en H y un alquilo, alqueno, alquino o alcoxi sustituido o no sustituido C₁-C₄. Las referencias en la presente memoria a un grupo R¹ que contiene 1 a 10 átomos de carbono se refieren al grupo R¹, por ejemplo los grupos alquilo, alqueno, alquino o alcoxi y no a ninguno de los sustituyentes proporcionados en el grupo R¹.

R¹ es preferiblemente un grupo alquilo, alqueno, alquino o alcoxi sustituido o no sustituido, que puede contener cualquier número deseable de átomos de carbono. Por ejemplo, R¹ puede contener 1 a 10 átomos de carbono, más preferiblemente 1 a 8 átomos de carbono y lo más preferiblemente R¹ es un grupo alquilo, alqueno, alquino o alcoxi sustituido o no sustituido C₁-C₄.

R¹ puede seleccionarse del grupo que consiste en H y un grupo alquilo, alqueno o alquino no sustituido, tal como el grupo que consiste en H, metilo, etilo, propilo, alilo, prop-2-ino y but-2-ino.

Se prefiere que dicho grupo alquilo, alqueno, alquino o alcoxi sustituido o no sustituido, esté sustituido con un primer sustituyente que contiene un átomo distinto de un átomo de carbono o hidrógeno. Dicho átomo se puede seleccionar de uno cualquiera de los grupos 15, 16 o 17 de la tabla periódica. Más preferiblemente dicho átomo se selecciona del grupo que consiste en oxígeno, azufre, selenio, nitrógeno y fósforo.

El primer sustituyente puede seleccionarse del grupo que consiste en un grupo carboxi, un grupo tiocarboxi, un grupo selenocarboxi, un grupo carboxamido, un grupo sulfo, un grupo sulfino, un grupo sulfeno, un grupo éster, un grupo haloformilo, un grupo carbamoilo, un grupo imido, un grupo cianato, un grupo isocianato, un grupo nitro, un grupo nitroso, un grupo nitroxi, un grupo nitrosooxi, un grupo formilo, un grupo oxo, un grupo hidroxilo, un grupo hidroperoxi, un grupo oxo, un grupo peroxi, un grupo fosfona, un grupo sulfonilo, un grupo sulfino, un grupo isotiocianato, un grupo tioformilo, un grupo tiono, un grupo sulfanilo, un grupo tio, un grupo disulfanilo, un grupo selenilo, un grupo seleno, un grupo amidino, un grupo ciano, un grupo isociano, un grupo amino, un grupo imino, un grupo azido, un grupo azo, un grupo hidrazino, un grupo fosfina y un grupo fosfato, y derivados de los mismos.

El primer sustituyente puede ser cualquier grupo que contiene uno o más átomos de oxígeno, opcionalmente en combinación con al menos otro átomo que es distinto de carbono o hidrógeno, por ejemplo, azufre, selenio, nitrógeno y/o fósforo. Preferiblemente, el primer sustituyente se selecciona del grupo que consiste en un grupo carboxi, un grupo tiocarboxi, un grupo selenocarboxi, un grupo carboxamido, un grupo sulfo, un grupo sulfino, un grupo sulfeno, un grupo éster, un grupo haloformilo, un grupo carbamoilo, un grupo imido, un grupo cianato, un grupo isocianato, un grupo nitro, un grupo nitroso, un grupo nitroxi, un grupo nitrosooxi, un grupo formilo, un grupo oxo, un grupo hidroxilo, un grupo hidroperoxi, un grupo oxo, un grupo peroxi, un grupo fosfona, un grupo fosfato, y derivados de los mismos. Por ejemplo, el primer sustituyente puede seleccionarse del grupo que consiste en un grupo carboxi, un grupo tiocarboxi, un grupo carboxamido, un grupo sulfo, un grupo sulfino, un grupo sulfeno, un grupo éster, un grupo carbamoilo, un grupo imido, un grupo nitro, un grupo formilo, un grupo oxo, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, y derivados de los mismos.

Como alternativa, dicho primer sustituyente puede ser cualquier grupo que contiene uno o más átomos de azufre, opcionalmente en combinación con al menos otro átomo que es distinto de carbono o hidrógeno, por ejemplo, oxígeno, selenio, nitrógeno y/o fósforo. Preferiblemente, el primer sustituyente se selecciona del grupo que consiste en un grupo tiocarboxi, un grupo sulfo, un grupo sulfino, un grupo sulfeno, un grupo sulfonilo, un grupo sulfino, un grupo isotiocianato, un grupo tioformilo, un grupo tiono, un grupo sulfanilo, un grupo tio, un grupo disulfanilo y derivados de los mismos. Por ejemplo, el primer sustituyente puede seleccionarse del grupo que consiste en un grupo tiocarboxi, un grupo sulfo, un grupo sulfino, un grupo sulfeno, un grupo sulfonilo, un grupo sulfino, un grupo tioformilo, un grupo sulfanilo, un grupo tio, un grupo disulfanilo y derivados de los mismos.

Como una alternativa adicional el primer sustituyente puede ser cualquier grupo que contiene uno o más átomos de selenio, opcionalmente en combinación con al menos otro átomo que es distinto de carbono o hidrógeno, por ejemplo, oxígeno, azufre, nitrógeno y/o fósforo. Preferiblemente, el primer sustituyente se selecciona del grupo que consiste en un grupo selenocarboxi, un grupo selenilo, un grupo seleno y sus derivados.

Por otra parte, dicho primer sustituyente puede ser cualquier grupo que contiene uno o más átomos de nitrógeno, opcionalmente en combinación con al menos otro átomo que es distinto de carbono o hidrógeno, por ejemplo, oxígeno, azufre, selenio y/o fósforo. Preferiblemente, el primer sustituyente se selecciona del grupo que consiste en un grupo carbamoilo, un grupo imido, un grupo amidino, un grupo ciano, un grupo isociano, un grupo amino, un grupo imino, un grupo azido, un grupo azo, un grupo cianato, un grupo isocianato, un grupo isotiocianato, un grupo nitro, un grupo nitroso, un grupo nitroxi, un grupo nitrosooxi, un grupo hidrazino, y sus derivados. Por ejemplo, el primer sustituyente puede seleccionarse del grupo que consiste en un grupo carbamoilo, un grupo imido, un grupo amidino, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo imino, un grupo azido, un grupo nitro, un grupo hidrazino, y derivados de los mismos.

Dicho primer sustituyente puede ser cualquier grupo que contiene uno o más átomos de fósforo, opcionalmente en combinación con al menos otro átomo que es distinto de carbono o hidrógeno, por ejemplo, oxígeno, azufre, selenio y/o nitrógeno. Preferiblemente, el primer sustituyente se selecciona del grupo que consiste en un grupo fosfino, un grupo fosfeno, un grupo fosfato, y derivados de los mismos.

5 Además, dicho primer sustituyente puede seleccionarse del grupo que consiste en un grupo carbocíclico sustituido o no sustituido y un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido.

10 El grupo carbocíclico puede contener cualquier número deseable de anillos carbocíclicos y el o cada anillo puede contener cualquier número apropiado de átomos de carbono en el anillo. Cuando el primer sustituyente es una estructura multi- o poli-cíclica de anillo carbocíclico, la conexión entre cualquier dos de dicha pluralidad de anillos puede tener una configuración condensada, en puente o espiro. Se prefiere particularmente que el o cada anillo carbocíclico contenga 3 a 12 átomos de carbono, más preferiblemente 4 a 8 átomos de carbono y lo más preferiblemente 5 a 7 átomos de carbono. El grupo carbocíclico puede ser un grupo carbocíclico saturado, 15 insaturado o aromático. Ejemplos de grupos carbocíclicos monocíclicos saturados preferidos incluyen un grupo ciclopentanilo y un grupo ciclohexanilo. Un grupo carbocíclico multicíclico preferido es un grupo adamantilo. Ejemplos de grupos carbocíclicos aromáticos preferidos incluyen fenilo, naftilo, antracilo y grupos fenantracilo.

20 El primer sustituyente puede seleccionarse del grupo que consiste en un grupo ciclopentanilo, un grupo ciclohexanilo, un grupo adamantilo, un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo antracilo y un grupo fenantracilo.

25 El grupo heterocíclico puede contener cualquier número adecuado de anillos heterocíclicos y el o cada anillo puede contener cualquier número deseable de átomos en el anillo. Cuando el primer sustituyente es una estructura de anillo heterocíclico multi- o poli-cíclica, siempre que al menos uno de dichos anillos sea un anillo heterocíclico, el o cada otro anillo puede ser un anillo carbocíclico o un anillo heterocíclico adicional. La conexión entre dos cualquiera de la pluralidad de anillos puede tener una configuración condensada, en puente o espiro. Se prefiere particularmente que el o cada anillo heterocíclico contenga 3 a 12 átomos de carbono, más preferiblemente 4 a 8 átomos de carbono y lo más preferiblemente 5 a 7 átomos de carbono. El grupo heterocíclico puede ser un grupo heterocíclico saturado, insaturado o aromático. 30

El grupo heterocíclico sustituido o no sustituido contiene al menos un heteroátomo en el anillo, es decir, un átomo distinto de carbono. El heteroátomo puede seleccionarse del grupo 15 o 16 de la tabla periódica y se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en oxígeno, azufre, selenio, nitrógeno y fósforo.

35 El primer sustituyente puede seleccionarse del grupo que consiste en un grupo oxiranilo, un grupo oxirenilo, un grupo oxetanilo, un grupo furanilo, un grupo hidrofuranilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo piranilo, un grupo hidropiranilo, un grupo oxazinilo, un grupo dioxanilo, un grupo aziridina, un grupo azetidino, un grupo pirrolilo, un grupo hidropirrolilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo piperidinilo, un grupo piridinilo, un grupo piridazinilo, un grupo 40 pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo piperazinilo, un grupo oxoazinilo, un grupo tiazinilo, un grupo tiiranilo, un grupo tiofenilo, un grupo hidrotiofenilo, un grupo ditiolanilo, un grupo tianilo, un grupo tiinilo, un grupo tiazina, y un grupo ditianilo, y sus análogos parcial y totalmente saturados.

45 El grupo heterocíclico sustituido o no sustituido se puede seleccionar del grupo que consiste en un grupo oxiranilo, un grupo oxirenilo, un grupo oxetanilo, un grupo furanilo, un grupo hidrofuranilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo piranilo, un grupo hidropiranilo, un grupo oxazinilo, y un grupo dioxanilo, y sus análogos parcial y totalmente saturados. Por ejemplo, el grupo heterocíclico sustituido o no sustituido se puede seleccionar del grupo que consiste en un grupo furanilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo piranilo, un grupo oxazinilo, y un grupo dioxanilo, y sus análogos parcial y totalmente saturados. 50

55 El grupo heterocíclico sustituido o no sustituido se puede seleccionar del grupo que consiste en un grupo aziridina, un grupo azetidino, un grupo pirrolilo, un grupo hidropirrolilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo piperidinilo, un grupo piridinilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo piperazinilo, un grupo oxoazinilo, y un grupo tiazinilo, y sus análogos parcial y totalmente saturados. Por ejemplo, el grupo heterocíclico sustituido o no sustituido se puede seleccionar del grupo que consiste en un grupo aziridina, un grupo pirrolilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo piperidinilo, un grupo piridinilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo piperazinilo, un grupo oxoazinilo, y un grupo tiazinilo, y sus análogos parcial y totalmente saturados. 60

65 Como alternativa, el grupo heterocíclico sustituido o no sustituido se puede seleccionar del grupo que consiste en un grupo tiiranilo, un grupo tiofenilo, un grupo hidrotiofenilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo ditiolanilo, un grupo tianilo, un grupo tiinilo, un grupo tiazina y un grupo ditianilo, y sus análogos parcial y totalmente saturados. Por ejemplo, el grupo heterocíclico sustituido o no sustituido se puede seleccionar del grupo que consiste en un grupo tiofenilo, un grupo hidrotiofenilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo ditiolanilo, un grupo tianilo, un grupo tiinilo, un grupo tiazina y un grupo ditianilo, y sus análogos parcial y totalmente saturados.

Naturaleza de R²

R² comprende un resto polar, P, y preferiblemente al menos un grupo de unión, Z, que enlaza el resto polar (P) con el nitrógeno del grupo NR¹. Tal como se usa para describir compuestos de la presente invención, la expresión "resto polar" se pretende que se refiera a cualquier resto que contiene una distribución de electrones desigual, es decir, polarizada a través o entre los átomos que constituyen el resto. A modo de ejemplo solamente, un resto polar puede contener una combinación de átomos en la cual algunos átomos son átomos de carbono y de hidrógeno y uno o más de otros átomos es/son distintos de átomos de carbono y/o hidrógeno, tal como uno o más heteroátomos, por ejemplo átomos del grupo 15, 16 o 17 de la tabla periódica. Por ejemplo, un grupo etoxi (R-O-C¹H₂-C²H₃) puede ser considerado un resto polar en vista del hecho de que la distribución de electrones alrededor del átomo de carbono (C¹) unido al átomo de oxígeno es diferente a la distribución electrónica alrededor del otro átomo de carbono (C²), que es atribuible en gran medida al átomo de oxígeno siendo significativamente más electronegativo que cada átomo de carbono o los átomos de hidrógeno unidos a los átomos de carbono.

15 El resto polar, P, que forma parte del sustituyente R², puede ser cualquier grupo químico deseable, siempre que contenga una distribución electrónica desigual como se mencionó anteriormente. Como se apreciará por la persona experta, la selección de un resto polar apropiado puede afectar significativamente a las propiedades físicas, químicas y/o biológicas del compuesto de interés.

20 El resto polar, P, puede ser cualquier grupo orgánico que contiene al menos un átomo que es distinto de un átomo de carbono o hidrógeno. El resto polar se puede seleccionar del grupo que consiste en alquilo sustituido, alquenilo sustituido, alquinilo sustituido, alcoxi sustituido, amino sustituido o no sustituido, anillo carbocíclico sustituido y anillo heterocíclico sustituido o no sustituido. El sustituyente(s) adjunto a cualquiera de los grupos sustituidos antes mencionados puede ser cualquier átomo(s) distinto de un átomo de carbono o hidrógeno. Por ejemplo, el sustituyente(s) se puede seleccionar de uno cualquiera de los grupos 15, 16 o 17 de la tabla periódica. A modo de ejemplo adicional, el sustituyente(s) puede ser nitrógeno, fósforo, oxígeno, azufre, selenio, cloro o bromo o, cuando se proporciona una pluralidad de sustituyentes, cualquier combinación de los mismos.

30 Se prefiere que dicho resto polar comprenda al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en oxígeno, azufre, selenio, nitrógeno y fósforo. Más preferiblemente, el resto polar incluye uno o más átomos de carbono en combinación con dicho heteroátomo(s).

35 El resto polar puede, por ejemplo, seleccionarse de entre el grupo que consiste en un grupo carboxi, un grupo tiocarboxi, un grupo selenocarboxi, un grupo carboxamido, un grupo sulfo, un grupo sulfino, un grupo sulfeno, un grupo éster, un grupo haloformilo, un grupo carbamoilo, un grupo imido, un grupo cianato, un grupo isocianato, un grupo nitro, un grupo nitroso, un grupo nitroxi, un grupo nitrosooxi, un grupo formilo, un grupo oxo, un grupo hidroxilo, un grupo hidroperoxi, un grupo oxi, un grupo peroxi, un grupo fosfona, un grupo tiocarboxi, un grupo sulfonilo, un grupo sulfinito, un grupo isotiocianato, un grupo tioformilo, un grupo tiono, un grupo sulfanilo, un grupo tio, un grupo disulfanilo, un grupo selenocarboxi, un grupo selenilo, un grupo seleno, un grupo amidino, un grupo ciano, un grupo isociano, un grupo amino, un grupo imino, un grupo azido, un grupo azo, un grupo hidrazino, un grupo fosfina y un grupo fosfato, y derivados de los mismos.

45 El resto polar, P, puede ser cualquier grupo que contiene uno o más átomos de oxígeno, opcionalmente en combinación con al menos otro átomo que es distinto de carbono o hidrógeno, por ejemplo, azufre, selenio, nitrógeno y/o fósforo. Preferiblemente, el resto polar, P, se selecciona del grupo que consiste en un grupo carboxi, un grupo tiocarboxi, un grupo selenocarboxi, un grupo carboxamido, un grupo sulfo, un grupo sulfino, un grupo sulfeno, un grupo éster, un grupo haloformilo, un grupo carbamoilo, un grupo imido, un grupo cianato, un grupo isocianato, un grupo nitro, un grupo nitroso, un grupo nitroxi, un grupo nitrosooxi, un grupo formilo, un grupo oxo, un grupo hidroxilo, un grupo hidroperoxi, un grupo oxi, un grupo peroxi, un grupo fosfona, un grupo fosfato, y derivados de los mismos. Por ejemplo, el resto polar, P, se puede seleccionar del grupo que consiste en un grupo carboxi, un grupo tiocarboxi, un grupo carboxamido, un grupo sulfo, un grupo sulfino, un grupo sulfeno, un grupo éster, un grupo carbamoilo, un grupo imido, un grupo nitro, un grupo formilo, un grupo oxo, un grupo hidroxilo, un grupo oxi, y derivados de los mismos.

55 Como alternativa dicho resto polar, P, puede ser cualquier grupo que contiene uno o más átomos de azufre, opcionalmente en combinación con al menos otro átomo que es distinto de carbono o hidrógeno, por ejemplo, oxígeno, selenio, nitrógeno y/o fósforo. Preferiblemente, el resto polar, P, se selecciona del grupo que consiste en un grupo tiocarboxi, un grupo sulfo, un grupo sulfino, un grupo sulfeno, un grupo sulfonilo, un grupo sulfinito, un grupo isotiocianato, un grupo tioformilo, un grupo tiono, un grupo sulfanilo, un grupo tio, un grupo disulfanilo y derivados de los mismos. Por ejemplo, el resto polar, P, se puede seleccionar del grupo que consiste en un grupo tiocarboxi, un grupo sulfo, un grupo sulfino, un grupo sulfeno, un grupo sulfonilo, un grupo sulfinito, un grupo tioformilo, un grupo sulfanilo, un grupo tio, un grupo disulfanilo y derivados de los mismos.

65 Como una alternativa adicional el resto polar, P, puede ser cualquier grupo que contiene uno o más átomos de selenio, opcionalmente en combinación con al menos otro átomo que es distinto de carbono o hidrógeno, por ejemplo, oxígeno, azufre, nitrógeno y/o fósforo. Preferiblemente, el resto polar se selecciona del grupo que consiste

en un grupo selenocarboxi, un grupo selenilo, un grupo seleno y sus derivados.

Por otra parte, dicho resto polar, P, puede ser cualquier grupo que contiene uno o más átomos de nitrógeno, opcionalmente en combinación con al menos otro átomo que es distinto de carbono o hidrógeno, por ejemplo, oxígeno, azufre, selenio y/o fósforo. Preferiblemente, el resto polar, P, se selecciona del grupo que consiste en un grupo carbamoilo, un grupo imido, un grupo amidino, un grupo ciano, un grupo isociano, un grupo amino, un grupo imino, un grupo azido, un grupo azo, un grupo cianato, un grupo isocianato, un grupo isotiocianato, un grupo nitro, un grupo nitroso, un grupo nitroxi, un grupo nitrosoxi, un grupo hidrazino y sus derivados. Por ejemplo, el resto polar, P, se puede seleccionar del grupo que consiste en un grupo carbamoilo, un grupo imido, un grupo amidino, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo imino, un grupo azido, un grupo nitro, un grupo hidrazino, y derivados de los mismos.

Dicho resto polar, P, puede ser cualquier grupo que contiene uno o más átomos de fósforo, opcionalmente en combinación con al menos otro átomo que es distinto de carbono o hidrógeno, por ejemplo, oxígeno, azufre, selenio y/o nitrógeno. Preferiblemente, el resto polar, P, se selecciona del grupo que consiste en un grupo fosfino, un grupo fosfeno, un grupo fosfato, y derivados de los mismos.

Se prefiere que dicho resto polar, P, sea un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido. El grupo heterocíclico puede contener cualquier número adecuado de anillos heterocíclicos y el o cada anillo puede contener cualquier número deseable de átomos en el anillo. Cuando el primer sustituyente es una estructura de anillo heterocíclico multi o poli-cíclico, siempre que al menos uno de dichos anillos sea un anillo heterocíclico, el o cada otro anillo puede ser un anillo carbocíclico o un anillo heterocíclico adicional. La conexión entre dos cualquiera de la pluralidad de anillos puede tener una configuración condensada, en puente o espiro. Se prefiere particularmente que el o cada anillo heterocíclico contenga 3 a 12 átomos de carbono, más preferiblemente 4 a 8 átomos de carbono, y lo más preferiblemente 5 a 7 átomos de carbono. El grupo heterocíclico puede ser un grupo heterocíclico saturado, insaturado o aromático.

El grupo heterocíclico sustituido o no sustituido contiene al menos un heteroátomo en el anillo, que es un átomo distinto de carbono. El heteroátomo puede seleccionarse del grupo 15 o 16 de la tabla periódica y se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en oxígeno, azufre, selenio, nitrógeno y fósforo.

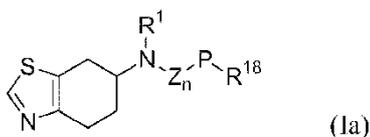
El grupo heterocíclico sustituido o no sustituido se puede seleccionar del grupo que consiste en un grupo oxiraniolo, un grupo oxireniolo, un grupo oxetanilo, un grupo furanilo, un grupo hidrofuranilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo piraniolo, un grupo hidropiraniolo, un grupo oxazinilo y un grupo dioxaniolo, y sus análogos parcial y totalmente saturados. Por ejemplo, el grupo heterocíclico sustituido o no sustituido se puede seleccionar del grupo que consiste en un grupo furanilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo piraniolo, un grupo oxazinilo, y un grupo dioxaniolo, y sus análogos parcial y totalmente saturados.

El grupo heterocíclico sustituido o no sustituido se puede seleccionar del grupo que consiste en un grupo aziridina, un grupo azetidiniolo, un grupo pirrolilo, un grupo hidropirrolilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo piperidinilo, un grupo piridinilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo piperazinilo, un grupo oxoazinilo, y un grupo tiazinilo, y sus análogos parcial y totalmente saturados. Por ejemplo, el grupo heterocíclico sustituido o no sustituido se puede seleccionar del grupo que consiste en un grupo aziridina, un grupo pirrolilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo piridinilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo piperazinilo, un grupo oxoazinilo, y un grupo tiazinilo, y sus análogos parcial y totalmente saturados.

Como alternativa, el grupo heterocíclico sustituido o no sustituido se puede seleccionar del grupo que consiste en un grupo tioraniolo, un grupo tiofenilo, un grupo hidrotiofenilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo ditiolanilo, un grupo tianilo, un grupo tiinilo, un grupo tiazina y un grupo ditianilo, y sus análogos parcial y totalmente saturados. Por ejemplo, el grupo heterocíclico sustituido o no sustituido se puede seleccionar del grupo que consiste en un grupo tiofenilo, un grupo hidrotiofenilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo ditiolanilo, un grupo tianilo, un grupo tiinilo, un grupo tiazina y un grupo ditianilo, y sus análogos parcial y totalmente saturados.

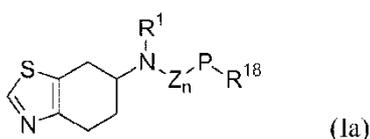
El resto polar, P, se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en un grupo amido, un grupo amido inverso, un grupo éter, un grupo tioéter, un grupo carbamato, un grupo urea, un grupo tio urea, y un grupo amino, incorporando cada de estos grupos opcionalmente cualquier patrón deseable de sustitución adicional. Más preferiblemente, el resto polar, P, se selecciona del grupo que consiste en un grupo amido, un grupo amido inverso, un grupo amino y un grupo oxi, incluso más preferiblemente del grupo que consiste en un grupo amido, un grupo amido inverso y un grupo amino, incorporando cada de estos grupos opcionalmente cualquier patrón deseable de sustitución adicional.

También se describe en la presente memoria un compuesto de fórmula (I) que tiene la fórmula (1a):



en la que cada uno de R¹ y P es como se define anteriormente; R¹⁸ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, anillo carbocíclico sustituido o no sustituido, y anillo heterocíclico sustituido o no sustituido; Z es un grupo de unión; y n es cualquier número entero, que abarca 0, 1, 2, 3 etc. Preferiblemente, en este caso, n es un número entero de al menos 1, tal como 1, 2, 3 o 4, especialmente 1, 2 o 3, más especialmente 1 o 2. En un aspecto, n es 1 y en otro aspecto, n es 2. Donde n es 0 este está destinado a representar compuestos en los que ningún grupo de unión, Z, está presente y el átomo de nitrógeno está unido directamente al grupo polar, P. Preferiblemente, en este caso, el resto polar, P, no es un grupo éster, especialmente no es un grupo éster etílico.

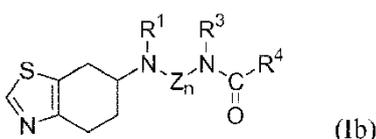
También se describe en la presente memoria un compuesto de fórmula (I) que tiene la fórmula (1a):



en la que cada uno de R¹ y P es como se define anteriormente; R¹⁸ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, anillo carbocíclico sustituido o no sustituido, y anillo heterocíclico sustituido o no sustituido; Z es un grupo de unión; y n es cualquier número entero de 1 o más. Preferiblemente, en este caso, n es 1, 2, 3 o 4, especialmente 1, 2 o 3, más especialmente 1 o 2. Por ejemplo, n puede ser 1. Por ejemplo, n puede ser 2.

El número entero n define el número de grupos de unión Z presentes en los compuestos descritos en la presente memoria. Por ejemplo, cuando n es 1, entonces hay un grupo de unión Z, por ejemplo seleccionado de los grupos mencionados en la presente memoria como grupos de unión adecuados. Cuando n es 2, entonces hay dos grupos de unión Z, por ejemplo seleccionados de los grupos mencionados en la presente memoria como grupos de unión adecuado y los dos grupos de unión Z pueden ser iguales o diferentes. Lo mismo se aplica a los otros números enteros posibles n.

En algunos casos, el grupo polar, P, es un grupo amido inverso (o carboxamido inverso) sustituido o no sustituido (-N(R³)-C(O)-) y R¹⁸ está representado por R⁴, a fin de proporcionar un compuesto de fórmula (I) que tiene la fórmula (1b):



en la que

R¹ es como se define anteriormente;

cada uno de R³ y R⁴ se selecciona por separado del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, anillo carbocíclico sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, y -NR⁵R⁶ o

R³ y R⁴ están unidos de tal manera que -R³-N-C(O)-R⁴- forma parte de un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido;

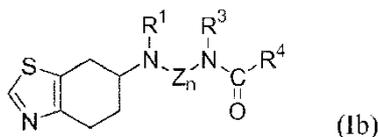
cada uno de R⁵ y R⁶ se selecciona por separado del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, anillo carbocíclico sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, o

R⁵ y R⁶ están unidos de tal manera que -R⁵-N-R⁶- forma parte de un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido;

Z es un grupo de unión; y

n es cualquier número entero, que debe ser entendido que abarca 0, 1, 2, 3 etc. Preferiblemente, n es un número entero de al menos 1, tal como 1, 2, 3 o 4, especialmente 1, 2 o 3, más especialmente 1 o 2. En un aspecto, n es 1 y en otro aspecto, n es 2. Donde n es 0 este está destinado a representar realizaciones de la presente invención en la que no está presente ningún grupo de unión, Z, y los dos átomos de nitrógeno (unido a R¹ y R³) están unidos directamente entre sí.

En otro caso, el grupo polar, P, es un grupo amido inverso sustituido o no sustituido $(-N(R^3)-C(O)-)$ y R^{18} está representado por R^4 , a fin de proporcionar un compuesto de fórmula (I) que tiene la fórmula (Ib):



5
en la que

R^1 es como se define anteriormente;

10 cada uno de R^3 y R^4 se selecciona por separado del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, anillo carbocíclico sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido y $-NR^5R^6$ o R^3 y R^4 están unidos de tal manera que $-R^3-N-C(O)-R^4$ forma parte de un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido;

15 cada uno de R^5 y R^6 se selecciona por separado del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, anillo carbocíclico sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, o

R^5 y R^6 están unidos de tal manera que $-R^5-N-R^6$ forma parte de un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido;

Z es un grupo de unión; y

20 n es cualquier número entero de 1 o más.

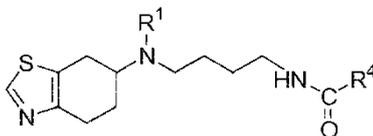
Preferiblemente en los compuestos de fórmula (Ib), n es 1, 2, 3 o 4, especialmente 1, 2 o 3, más especialmente 1 o 2. Por ejemplo, n puede ser 1. Por ejemplo, n puede ser 2.

25 Con respecto a los compuestos de fórmula (Ib), Z se puede seleccionar del grupo que consiste en alqueno sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, anillo carbocíclico sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido. Preferiblemente, Z se puede seleccionar del grupo que consiste en alqueno sustituido o no sustituido y anillo carbocíclico sustituido o no sustituido.

30 Preferiblemente, en los compuestos de fórmula (Ib) Z es un grupo alqueno sustituido o no sustituido. Dicho grupo alqueno puede ser un grupo alqueno sustituido o no sustituido $C_1 - C_6$, especialmente $C_1 - C_4$, más especialmente $C_2 - C_4$. Como alternativa, dicho grupo alqueno se selecciona del grupo que consiste en metileno, etileno, propileno, iso-propileno, butileno, iso-butileno y terc-butileno, especialmente del grupo que consiste en etileno, propileno y butileno.

35 Preferiblemente, en los compuestos de fórmula (Ib), n puede ser 1 y Z puede ser un grupo alqueno sustituido o no sustituido (tal como un grupo alqueno sustituido o no sustituido $C_1 - C_6$, especialmente $C_1 - C_4$, más especialmente $C_2 - C_4$). Por ejemplo, n puede ser 1 y Z se puede seleccionar del grupo que consiste en metileno, etileno, propileno, iso-propileno, butileno, iso-butileno y terc-butileno, en especial de entre el grupo que consiste en etileno, propileno y butileno.

El compuesto de fórmula (Ib) tiene más preferiblemente la fórmula:



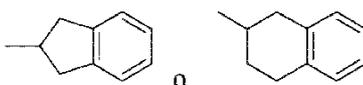
45
en la que cada uno de R^1 y R^4 es como se define en la presente memoria.

50 En los compuestos de fórmula (Ib) R^1 puede seleccionarse del grupo que consiste en H y un grupo alquilo, alqueno sustituido o no sustituido. Por ejemplo, R^1 puede contener 1 a 10 átomos de carbono, más preferiblemente 1 a 8 átomos de carbono. R^1 puede ser especialmente seleccionado del grupo que consiste en H y un grupo alquilo, alqueno sustituido o no sustituido C_1-C_4 , por ejemplo, de un grupo que consiste en H, metilo, etilo, propilo, alilo, prop-2-inilo y but-2-inilo.

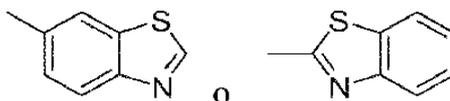
55 En los compuestos de fórmula (Ib) R^4 puede seleccionarse del grupo que consiste en alqueno sustituido o no sustituido, anillo carbocíclico sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, y $-NR^5R^6$ donde R^5 y R^6 son como se define antes.

Con respecto al compuesto de fórmula (Ib) R^4 es preferiblemente un grupo alquenilo sustituido o no sustituido C_2-C_4 .

En el compuesto de fórmula (Ib), R^4 puede ser un anillo carbocíclico aromático sustituido o no sustituido que contiene cualquier número deseable de átomos de carbono. Se prefiere particularmente que R^4 contenga 6 a 10 átomos de carbono. El o cada anillo no aromático puede contener 3 a 12 átomos de carbono, más preferiblemente 5 a 7 átomos de carbono, dispuestas en una disposición mono- o poli-cíclica. El o cada anillo aromático puede contener 6 a 12 átomos de carbono, más preferiblemente 6 a 8 átomos de carbono, en una disposición mono- o poli-cíclica. R^4 puede ser un anillo fenilo sustituido o no sustituido o un anillo naftilo sustituido o no sustituido. Como alternativa, R^4 puede ser un anillo no aromático carbocíclico sustituido o no sustituido C_4-C_{10} . En cuyo caso, R^4 es preferiblemente un anillo ciclopentilo sustituido o no sustituido o un anillo ciclohexilo sustituido o no sustituido. Como una alternativa aún más preferida donde R^4 es un anillo carbocíclico, R^4 puede incorporar uno o más anillos aromáticos y no aromáticos, que pueden estar unidos a través de uno o más átomos que no son del anillo, o pueden estar unidos a través de uno o más átomos de anillo de tal manera que los anillos están conectados por medio de una configuración condensada, en puente o espiral. Por ejemplo R^4 puede ser un grupo adamantilo sustituido o no sustituido. Por ejemplo, R^4 puede tener la fórmula:

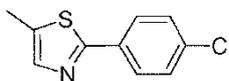


R^4 es un anillo aromático o no aromático heterocíclico sustituido o no sustituido. R^4 puede ser un grupo benzotiazolilo sustituido o no sustituido. Por ejemplo, R^4 puede tener la fórmula:



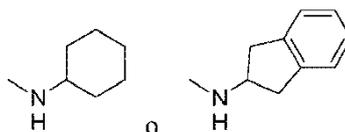
Como alternativa R^4 puede seleccionarse del grupo que consiste en pirrol sustituido o no sustituido, tiofeno sustituido o no sustituido y furano sustituido o no sustituido. Por ejemplo, R^4 puede ser benzotiofeno sustituido o no sustituido.

R^4 puede ser un tiazol sustituido o no sustituido. Por ejemplo, R^4 puede tener la fórmula:



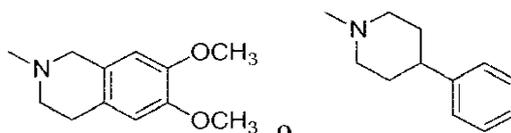
En algunos casos R^4 es un grupo amino, $-NR^8R^9$ y uno de R^8 y R^9 es H. Además, o como alternativa, R^4 puede ser $-NR^8R^9$ y uno de R^8 y R^9 es un anillo aromático o no aromático carbocíclico o heterocíclico sustituido o no sustituido. Lo más preferiblemente R^9 es un anillo no aromático carbocíclico sustituido o no sustituido.

R^4 preferiblemente tiene la fórmula:

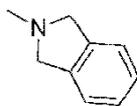


Como alternativa, R^4 puede ser $-NR^8R^9$ y R^8 y R^9 están unidos de tal manera que $-R^8-N-R^9-$ forma parte de un anillo sustituido o no sustituido, tal como un anillo de 5 a 12 miembros, más preferiblemente un anillo de 5 a 7 miembros. R^8 y R^9 pueden estar unidos de tal manera que $-R^8-N-R^9-$ forma parte de un anillo de piperidina sustituido o no sustituido. Dicho anillo de piperidina puede estar sustituido con cualquier grupo deseable, tal como un anillo carbocíclico (por ejemplo, un grupo fenilo sustituido o no sustituido) o un anillo heterocíclico adicional.

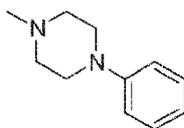
Por ejemplo, R^4 puede tener la fórmula:



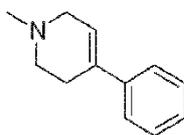
En los casos en los que R^4 es $-NR^8R^9$ y R^8 y R^9 pueden estar unidos de tal manera que $-R^8-N-R^9-$ forma parte de un anillo de pirrolidina sustituido o no sustituido, R^4 puede tener la fórmula:



- 5 Como alternativa R⁸ y R⁹ pueden estar unidos de tal manera que -R⁸-N-R⁹- forma parte de un anillo de piperazina sustituido o no sustituido. El anillo de piperazina puede estar sustituido con un grupo fenilo sustituido o no sustituido. Por ejemplo, R⁴ puede tener la fórmula:



- 10 Por ejemplo, R⁴ puede tener la fórmula:



El compuesto de fórmula (Ib) también puede tener la fórmula:



en la que R⁷ es un anillo carbocíclico sustituido o no sustituido o un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido y R¹ y Z son como se definen anteriormente.

- 20 R⁷ puede ser un grupo fenilo sustituido o no sustituido. Preferiblemente R⁷ es un grupo fenilo sustituido con uno o más átomos de halógeno.

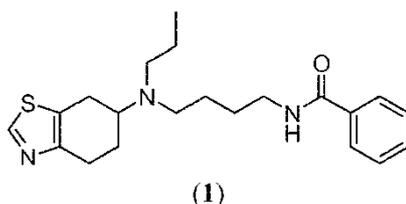
También se describe en la presente memoria uno cualquiera o más compuestos de fórmula (Ib) seleccionados de:

- 25 N-{4-[Propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-benzamida;
 [4-(4,5,6,7-Tetrahidro-benzotiazol-6-ilamino)-butil]-amida del ácido naftalen-2-carboxílico
 {4-[Metil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-amida del ácido naftalen-2-carboxílico
 {4-[Etil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-amida del ácido naftalen-2-carboxílico
 {4-[Propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-amida del ácido naftalen-2-carboxílico
 30 {4-[Alil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-amida del ácido naftalen-2-carboxílico
 {4-Prop-2-inil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-amida del ácido naftalen-2-carboxílico
 {4-[But-2-inil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-amida del ácido naftalen-2-carboxílico
 [4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-ilamino)-butil]-amida del ácido benzo[b]tiofen-2-carboxílico
 {4-[Metil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-amida del ácido benzo[b]tiofen-2-carboxílico
 35 {4-[Etil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-amida del ácido benzo[b]tiofen-2-carboxílico
 {4-[Propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-amida del ácido benzo[b]tiofen-2-carboxílico
 {4-[Etil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-amida del ácido benzotiazol-6-carboxílico
 {4-[Propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-amida del ácido benzotiazol-6-carboxílico
 N-{4-[Propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-cinamoilamida;
 40 2,4-Dicloro-N-{4-[propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-cinamoilamida;
 4-Fluoro-N-{4-[propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-cinamoilamida;
 {4-[Propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-amida del ácido 2-(4-cloro-fenil)-tiazol-5-carboxílico;
 {4-[Propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-amida del ácido ciclohexanocarboxílico;
 {4-[Propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-amida del ácido piperidin-1-carboxílico;
 45 1-Ciclohexil-3-{4-[propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-urea;
 {4-[Propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-amida del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-carboxílico;
 {4-[Propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-amida del ácido 3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 50 {4-[Propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-amida del ácido 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;

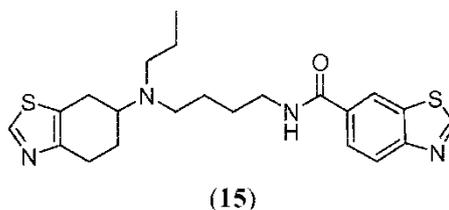
- 5 {4-[Propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)amino]butil}-amida del ácido indan-2-carboxílico;
 {4-[Propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-amida del ácido 1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico;
 {2-[Etil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-etil}-amida del ácido naftalen-2-carboxílico;
 1-Indan-2-il-3-{4-[propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)amino]butil}urea;
 {4-[Propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)amino]butil}amida del ácido 4-fenilpiperazin-1-carboxílico;
 {4-[Propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)amino]butil}amida del ácido 4-fenil-3,6-dihidro-2H-piridin-1-
 10 carboxílico;
 N-(4-(4,5,6,7-Tetrahidrobenzo[d]tiazol-6-ilamino)butil)benzo[d]tiazol-2-carboxamida;
 4-Fenil-N-(4-(propil-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-6-il)amino)butil) piperidin-1-carboxamida; y
 N-(4-Propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)butil)-adamantil-1-carboxamida;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

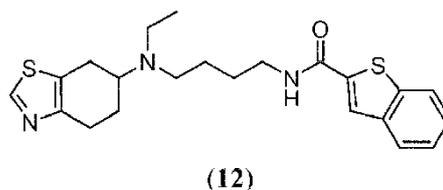
- 15 También se describe en la presente memoria el compuesto (1), sintetizado a continuación en el Ejemplo A1, que tiene la fórmula:



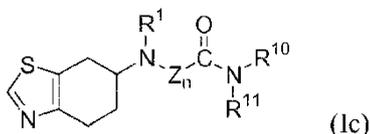
- 20 También se describe en la presente memoria el compuesto (15), sintetizado a continuación en el ejemplo A14, que tiene la fórmula:



- 25 También se describe en la presente memoria el compuesto (12), sintetizado a continuación en el ejemplo A11, que tiene la fórmula:



- 30 En algunos casos, P, es un grupo amido (o carboxamido) (-C(O)-N(R¹¹)-) sustituido o no sustituido y R¹⁸ está representado por R¹⁰, a fin de proporcionar un compuesto de fórmula (I) que tiene la fórmula (Ic):



- 35 en la que

- R¹ es como se define anteriormente;
 cada uno de R¹⁰ y R¹¹ se selecciona por separado del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, anillo carbocíclico sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, y -NR¹²R¹³ o
 40 R¹⁰ y R¹¹ están unidos de tal manera que -R¹⁰-N-R¹¹- forma parte de un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido;
 cada uno de R¹² y R¹³ se selecciona por separado del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, amino

sustituido o no sustituido, anillo carbocíclico sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, o

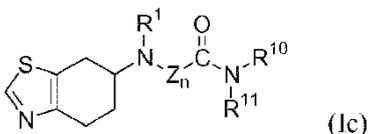
R^{12} y R^{13} están unidos de tal manera que $-R^{12}-N-R^{13}-$ forma parte de un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido;

5 Z es un grupo de unión; y

n es cualquier número entero, que debe ser entendido que abarca 0, 1, 2, 3 etc. Preferiblemente, n es un número entero de al menos 1, tal como 1, 2, 3 o 4, especialmente 1, 2 o 3, más especialmente 1 o 2. En un aspecto, n es 1 y en otro aspecto, n es 2. Donde n es 0 este está destinado a representar realizaciones de la presente invención en las que no está presente ningún grupo de unión, Z, y los dos átomos de nitrógeno (unidos a R^1 y

10 R^{10}) están unidos directamente entre sí.

En algunos casos, el grupo polar, P, es un grupo amido sustituido o no sustituido ($-(C(O)-N(R^{11})-)$) y R^{18} está representado por R^{10} , a fin de proporcionar un compuesto de fórmula (I) que tiene la fórmula (Ic):



15

en la que

R^1 es como se define anteriormente;

20 cada uno de R^{10} y R^{11} se selecciona por separado del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, anillo carbocíclico sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, y $-NR^{12}R^{13}$ o

R^{10} y R^{11} están unidos de tal manera que $-R^{10}-N-R^{11}-$ forma parte de un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido;

25 cada uno de R^{12} y R^{13} se selecciona por separado del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, anillo carbocíclico sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, o

30 R^{12} y R^{13} están unidos de tal manera que $-R^{12}-N-R^{13}-$ forma parte de un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido;

Z es un grupo de unión; y

n es cualquier número entero de 1 o más.

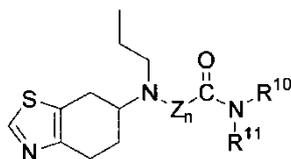
35 Preferiblemente, en los compuestos de fórmula (Ic), n es 1, 2, 3 o 4, especialmente 1, 2 o 3, más especialmente 1 o 2. Por ejemplo, n puede ser 1. Por ejemplo, n puede ser 2.

Preferiblemente, en los compuestos de fórmula (Ic) R^1 puede seleccionarse del grupo que consiste en un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo sustituido o no sustituido. Por ejemplo, R^1 puede contener 1 a 10 átomos de carbono, más preferiblemente 1 a 8 átomos de carbono. R^1 puede ser especialmente un grupo alquilo sustituido o no sustituido, por ejemplo un grupo alquilo sustituido o no sustituido C_1-C_4 (tal como metilo, etilo o propilo, especialmente propilo).

45 En los compuestos de fórmula (Ic), Z se puede seleccionar del grupo que consiste en alquileo sustituido o no sustituido, alquenileno sustituido o no sustituido, alquinileno sustituido o no sustituido, anillo carbocíclico sustituido o no sustituido y anillo heterocíclico sustituido o no sustituido. Por ejemplo, Z puede seleccionarse del grupo que consiste en alquileo sustituido o no sustituido y anillo carbocíclico sustituido o no sustituido.

Preferiblemente, en los compuestos de fórmula (Ic), n puede ser 1 o 2 y Z puede seleccionarse del grupo que consiste en alquileo sustituido o no sustituido y anillo carbocíclico sustituido o no sustituido. Por ejemplo, en un aspecto, n puede ser 1 y Z puede ser un grupo alquileo sustituido o no sustituido (tal como un grupo alquileo sustituido o no sustituido $C_1 - C_6$, especialmente $C_1 - C_4$, más especialmente $C_2 - C_4$). Más particularmente, n puede ser 1 y Z se puede seleccionar del grupo que consiste en metileno, etileno, propileno, iso-propileno, butileno, iso-butileno y terc-butileno, especialmente Z puede ser butileno. En otro aspecto, n puede ser 2 y Z puede seleccionarse del grupo que consiste en alquileo sustituido o no sustituido y anillo carbocíclico sustituido o no sustituido. Por ejemplo, n puede ser 2 y un grupo Z puede ser un grupo alquileo sustituido o no sustituido (tal como un grupo alquileo sustituido o no sustituido $C_1 - C_4$, especialmente un grupo metileno) y el otro grupo Z puede ser un anillo carbocíclico sustituido o no sustituido (tal como un anillo fenilo).

60 Un compuesto preferido según la fórmula (Ic) puede tener la fórmula:

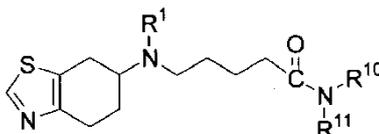


donde Z, n, R¹⁰ y R¹¹ son como se definen en la presente memoria.

- 5 Preferiblemente, en los compuestos de fórmula (Ic) Z es un grupo alquileo sustituido o no sustituido. Dicho grupo alquileo puede ser un grupo alquileo sustituido o no sustituido C₁ - C₆. Como alternativa, dicho grupo alquileo se selecciona del grupo que consiste en metileno, etileno, propileno, iso-propileno, butileno, iso-butileno y terc-butileno.

Un compuesto preferido de fórmula (Ic) puede tener la fórmula:

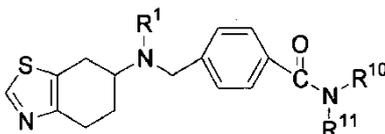
10



en la que cada uno de R¹, R¹⁰ y R¹¹ es como se define en la presente memoria.

- 15 Preferiblemente, en los compuestos de fórmula (Ic) Z puede ser un grupo (hetero)arileno sustituido o no sustituido. Dicho grupo (hetero)arileno puede ser un grupo(hetero) arileno sustituido o no sustituido C₆ - C₁₀. Dicho grupo (hetero) arileno se puede seleccionar del grupo que consiste en fenileno, bencileno, tolileno, y xilileno. Dichos compuestos de fórmula (Ic) pueden tener la fórmula:

20



en la que cada uno de R¹, R¹⁰ y R¹¹ es como se define en la presente memoria.

- 25 Se prefiere que un primero de R¹⁰ y R¹¹ sea H. Además, o como alternativa, un segundo uno de R¹⁰ y R¹¹ puede seleccionarse del grupo que consiste en alquilo sustituido o no sustituido, anillo aromático o no aromático carbocíclico sustituido o no sustituido y anillo aromático o no aromático heterocíclico sustituido o no sustituido.

Preferiblemente, dicho segundo uno de R¹⁰ y R¹¹ es un grupo alquilo sustituido o no sustituido C₁-C₄, que puede seleccionarse de entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, iso-propilo, butilo, iso-butilo y terc-butilo.

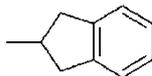
30

Como alternativa dicho segundo uno de R¹⁰ y R¹¹ pueden seleccionarse del grupo que consiste en anillo carbocíclico monocíclico sustituido o no sustituido, un anillo carbocíclico bicíclico sustituido o no sustituido y un anillo carbocíclico tricíclico sustituido o no sustituido, por ejemplo un grupo adamantilo.

- 35 Dicho segundo uno de R¹⁰ y R¹¹ puede ser un anillo carbocíclico bicíclico sustituido o no sustituido C₈-C₁₄, tal como un grupo naftilo.

Se prefiere particularmente que dicho segundo uno de R¹⁰ y R¹¹ tenga la fórmula:

40



Como una alternativa adicional más, dicho segundo uno de R¹⁰ y R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en un anillo heterocíclico monocíclico sustituido o no sustituido, un anillo heterocíclico bicíclico sustituido o no sustituido y un anillo heterocíclico tricíclico sustituido o no sustituido. Una opción preferida en este sentido es un grupo tetrahidro-benzotiazol.

45

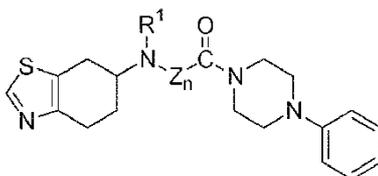
Como alternativa, R¹⁰ y R¹¹ pueden estar unidos para formar parte de un anillo piperazina sustituido o no sustituido, que puede ser un anillo piperazina 4N-sustituido.

- 50 También se describen en la presente memoria uno o más compuestos de fórmula (Ic) seleccionados de:

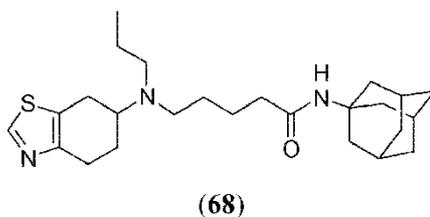
Naftalen-2-ilamida del ácido 5-[propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-pentanoico;
 N-Propil-4-[[propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)amino]metil]-N-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)benzamida;
 (4-Fenilpiperazin-1-il)-(4-[[propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il) amino]metil]fenil)metanona;
 5 N-Indan-2-il-4-[[propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)amino] metil]benzamida;
 1-(4-Fenilpiperazin-1-il)-5-(propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)amino)pentan-1-ona;
 N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-(propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)amino)pentanamida; y
 N-Adamantanil-5-(propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)amino) pentanamida;

10 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

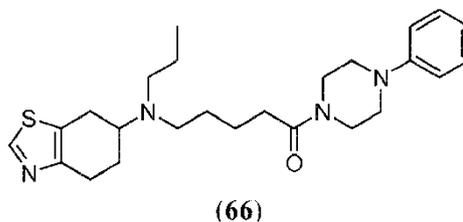
Un ejemplo preferido de un compuesto de fórmula (Ic) tiene la fórmula:



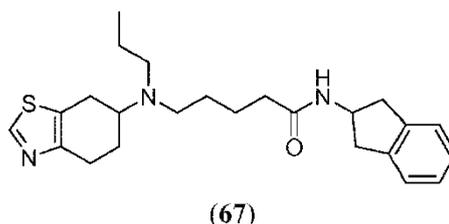
15 También se describe en la presente memoria un compuesto (68), sintetizado como se indica a continuación en el Ejemplo B7, que tiene la fórmula:



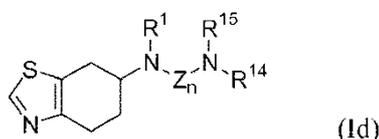
20 También se describe en la presente memoria un compuesto (66), sintetizado como se indica a continuación en el Ejemplo B5, que tiene la fórmula:



25 También se describe en la presente memoria un compuesto (67), sintetizado como se indica a continuación en el Ejemplo B6, que tiene la fórmula:



30 En algunos compuestos descritos en la presente memoria el grupo polar, P, es un grupo amino sustituido o no sustituido (-N(R¹⁵)-) y R¹⁸ está representado por R¹⁴, a fin de proporcionar un compuesto de fórmula (I) que tiene la fórmula (Id):



35

en la que

R¹ es como se define anteriormente;

cada uno de R¹⁴ y R¹⁵ se selecciona por separado del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, anillo carbocíclico sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, y -NR¹⁶R¹⁷ o

R¹⁴ y R¹⁵ están unidos de tal manera que -R¹⁴-N-R¹⁵- forma parte de un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido;

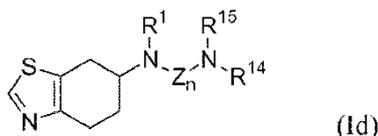
cada uno de R¹⁶ y R¹⁷ se selecciona por separado del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, anillo carbocíclico sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, o

R¹⁶ y R¹⁷ están unidos de tal manera que -R¹⁶-N-R¹⁷- forma parte de un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido;

Z es un grupo de unión; y

n es cualquier número entero, que debe ser entendido que abarca 0, 1, 2, 3 etc. Preferiblemente, n es un número entero de al menos 1, tal como 1, 2, 3 o 4, especialmente 1, 2 o 3, más especialmente 1 o 2. Por ejemplo, n puede ser 1. Por ejemplo, n puede ser 2. Donde n es 0 este está destinado a representar realizaciones de la presente invención en la que no está presente ningún grupo de unión, Z, y los dos átomos de nitrógeno (unido a R¹ y R¹⁴) están unidos directamente entre sí.

En algunos compuestos descritos en la presente memoria el grupo polar, P, es un grupo amino sustituido o no sustituido (-N(R¹⁵)-) y R¹⁸ está representado por R¹⁴, a fin de proporcionar un compuesto de fórmula (I) que tiene la fórmula (Id):



en la que:

R¹ es como se define anteriormente;

cada uno de R¹⁴ y R¹⁵ se selecciona por separado del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, anillo carbocíclico sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido y -NR¹⁶R¹⁷ o

R¹⁴ y R¹⁵ están unidos de tal manera que -R¹⁴-N-R¹⁵- forma parte de un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido;

cada uno de R¹⁶ y R¹⁷ se selecciona por separado del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, anillo carbocíclico sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, o

R¹⁶ y R¹⁷ están unidos de tal manera que -R¹⁶-N-R¹⁷- forma parte de un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido;

Z es un grupo de unión; y

n es cualquier número entero de 1 o más.

Preferiblemente, en los compuestos de fórmula (Id), n es 1, 2, 3 o 4, especialmente 1, 2 o 3, más especialmente 1 o 2. Por ejemplo, n puede ser 1. Por ejemplo, n puede ser 2.

Preferiblemente, en los compuestos de fórmula (Id) R¹ puede seleccionarse del grupo que consiste en un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo sustituido o no sustituido. Por ejemplo, R¹ puede contener 1 a 10 átomos de carbono, más preferiblemente 1 a 8 átomos de carbono. R¹ puede ser especialmente un grupo alquilo sustituido o no sustituido, por ejemplo un grupo alquilo sustituido o no sustituido C₁-C₄ (tal como metilo, etilo o propilo, especialmente etilo o propilo).

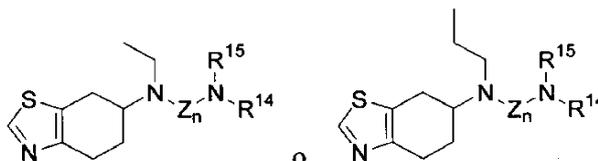
En los compuestos de fórmula (Id), se prefiere que Z se seleccione del grupo que consiste en alquilenilo sustituido o no sustituido, alquenileno sustituido o no sustituido, alquinileno sustituido o no sustituido, anillo carbocíclico sustituido o no sustituido y anillo heterocíclico sustituido o no sustituido. Por ejemplo, Z puede ser alquilenilo sustituido o no sustituido.

Preferiblemente, en los compuestos de fórmula (Id), n puede ser 1 y Z puede ser un grupo alquilenilo sustituido o no sustituido (tal como un grupo alquilenilo sustituido o no sustituido C₁ - C₆, especialmente C₁ - C₄, más especialmente C₂ - C₄). Por ejemplo, n puede ser 1 y Z se puede seleccionar del grupo que consiste en metileno, etileno, propileno, iso-propileno, butileno, iso-butileno y terc-butileno, en especial del grupo que consiste en etileno, propileno y

butileno.

Preferiblemente, en los compuestos de fórmula (Id), cada uno de R^{14} y R^{15} se selecciona por separado del grupo que consiste en alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido y anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, o R^{14} y R^{15} están unidos de tal manera que $-R^{14}-N-R^{15}-$ forma parte de un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido. Más preferiblemente, en los compuestos de fórmula (Id), cada uno de R^{14} y R^{15} se selecciona por separado del grupo que consiste en alquilo sustituido o no sustituido y anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, o R^{14} y R^{15} están unidos de tal manera que $-R^{14}-N-R^{15}-$ forma parte de un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido.

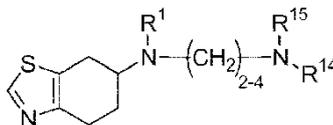
El compuesto de acuerdo con la fórmula (Id) puede tener la fórmula:



en la que cada uno de Z , n , R^{14} y R^{15} es como se define en la presente memoria.

Preferiblemente, en los compuestos de fórmula (Id), Z es un grupo alqueno sustituido o no sustituido, por ejemplo un grupo alqueno sustituido o no sustituido $C_1 - C_6$, especialmente $C_1 - C_4$, más especialmente $C_2 - C_4$, que puede ser seleccionado del grupo que consiste en metileno, etileno, propileno, iso-propileno, butileno, iso-butileno y terc-butileno (tal como etileno, propileno y butileno).

Otro ejemplo preferido de un compuesto de fórmula (Id) tiene la fórmula:



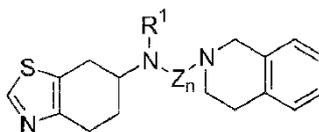
en la que cada uno de R^1 , R^{14} y R^{15} es como se define en la presente memoria.

Uno de R^{14} y R^{15} es preferiblemente un grupo alquilo sustituido o no sustituido C_1-C_4 , tal como un grupo metilo, etilo, propilo o butilo (especialmente un grupo etilo).

Uno de R^{14} y R^{15} pueden seleccionarse del grupo que consiste en un anillo heterocíclico monocíclico sustituido o no sustituido, un anillo heterocíclico bicíclico sustituido o no sustituido y un anillo heterocíclico tricíclico sustituido o no sustituido. Un ejemplo preferido de los cuales es un grupo tetrahydro-benzotiazol.

R^{14} y R^{15} pueden estar unidos para formar parte de un anillo piperazina sustituido o no sustituido, que puede ser un anillo piperazina 4N-sustituido. El sustituyente 4N puede comprender un grupo aromático sustituido o no sustituido, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alcoxilo y un grupo halo. Dicho grupo aromático puede estar sustituido con un grupo orto-metoxilo, o grupos orto- y meta-halo. Como alternativa o adicionalmente, el sustituyente 4N puede comprender un grupo carbonilo, que puede estar unido a un grupo aromático sustituido o no sustituido. Dicho grupo aromático se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en fenilo y naftilo.

Como alternativa R^{14} y R^{15} pueden estar unidos para formar parte de un anillo piperidina sustituido o no sustituido, que está conectado opcionalmente a un grupo aromático. A modo de ejemplo, el compuesto de fórmula (Id) puede tener la fórmula:



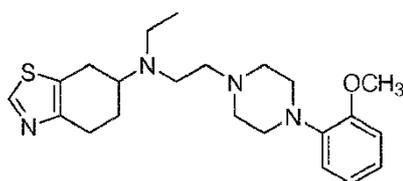
en la que cada uno de R^1 , Z y n es como se define aquí.

Como alternativa preferida adicional R^1 y R^{15} pueden estar unidos para formar parte del mismo anillo aromático o no aromático heterocíclico. Preferiblemente R^1 y R^{15} están unidos para formar parte de un anillo piperazina sustituido o no sustituido. R^{14} puede ser un grupo alquilo C_1-C_4 sustituido o no sustituido.

También se describe en la presente memoria uno o más compuestos de fórmula (Id) seleccionados de:

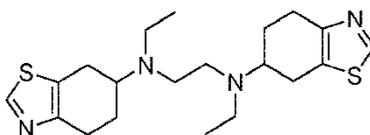
- 5 Etil-{2-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amina;
 Etil-{3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amina;
 Etil-{4-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-butil}-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amina;
 [2-(3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-etil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amina;
 N,N'-Dietil-N,N'-bis-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-etano-1,2-diamina;
 {2-[4-(2-Metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amina;
 {2-[4-(2,3-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amina;
 10 {3-[4-(2,3-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amina;
 {4-[4-(2,3-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-butil}-propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amina;
 [2-(4-Benzoil-piperazin-1-il)-etil]-propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amina; y
 [2-(4-Naftoil-piperazin-1-il)-etil]-propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amina; y sales farmacéuticamente
 15 aceptables de los mismos.

También se describe en la presente memoria el compuesto (28), sintetizado de acuerdo con el Ejemplo C1 a continuación, que tiene la fórmula:



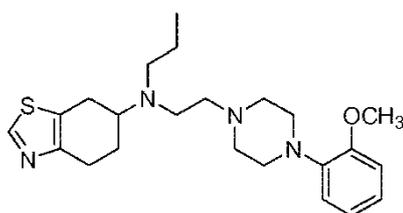
(28)

- 20 También se describe en la presente memoria el compuesto (33), sintetizado de acuerdo con el Ejemplo C5 a continuación, que tiene la fórmula:



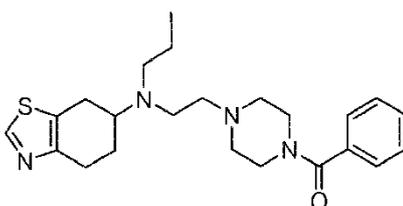
(33)

- 25 También se describe en la presente memoria el compuesto (34), sintetizado de acuerdo con el Ejemplo C6 a continuación, que tiene la fórmula:



(34)

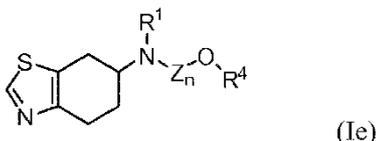
- 30 También se describe en la presente memoria el compuesto (38), sintetizado de acuerdo con el ejemplo C10 a continuación, que tiene la fórmula:



(38)

- 35 En algunos compuestos descritos en la presente memoria el grupo polar, P, es un grupo oxi (-O-) y R¹⁸ está

representado por R⁴, a fin de proporcionar un compuesto de fórmula (I) tiene la fórmula (Ie):



5 en la que

R¹ es como se define anteriormente;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, anillo carbocíclico sustituido o no sustituido y anillo heterocíclico sustituido o no sustituido;

Z es un grupo de unión; y

n es cualquier número entero de 1 o más.

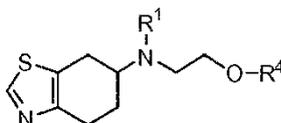
15 Preferiblemente, en los compuestos de fórmula (Ie), n es 1, 2, 3 o 4, especialmente 1, 2 o 3, más especialmente 1 o 2. Por ejemplo, n puede ser 1. Por ejemplo, n puede ser 2.

20 Con respecto a los compuestos de fórmula (Ie), Z puede seleccionarse del grupo que consiste en alquileo sustituido o no sustituido, alquenileno sustituido o no sustituido, alquinileno sustituido o no sustituido, anillo carbocíclico sustituido o no sustituido y anillo heterocíclico sustituido o no sustituido. Preferiblemente, Z se puede seleccionar del grupo que consiste en alquileo sustituido o no sustituido y anillo carbocíclico sustituido o no sustituido.

25 Preferiblemente, en los compuestos de fórmula (Ie) Z es un grupo alquileo sustituido o no sustituido. Dicho grupo alquileo puede ser un grupo alquileo sustituido o no sustituido C₁ - C₆, especialmente C₁ - C₄, más especialmente C₂ - C₄. Como alternativa, dicho grupo alquileo se selecciona del grupo que consiste en metileno, etileno, propileno, iso-propileno, butileno, iso-butileno y terc-butileno, en especial de entre el grupo que consiste en etileno, propileno y butileno.

30 Preferiblemente, en los compuestos de fórmula (Ie), n puede ser 1 y Z puede ser un grupo alquileo sustituido o no sustituido (tal como un grupo alquileo sustituido o no sustituido C₁ - C₆, especialmente C₁ - C₄, más especialmente C₂ - C₄). Por ejemplo, n puede ser 1 y Z se puede seleccionar del grupo que consiste en metileno, etileno, propileno, iso-propileno, butileno, iso-butileno y terc-butileno, especialmente de entre el grupo que consiste en etileno, propileno y butileno, más especialmente Z puede ser etileno.

35 El compuesto de fórmula (Ie) tiene más preferiblemente la fórmula:

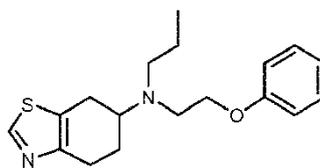


en la que cada uno de R¹ y R⁴ es como se define en la presente memoria.

40 En los compuestos de fórmula (Ie) R¹ puede seleccionarse del grupo que consiste en H y un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo sustituido o no sustituido. Por ejemplo, R¹ puede contener 1 a 10 átomos de carbono, más preferiblemente 1 a 8 átomos de carbono. R¹ puede ser especialmente un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo sustituido o no sustituido C₁-C₄, más especialmente un grupo alquilo sustituido o no sustituido C₁-C₄ (por ejemplo, propilo).

45 En los compuestos de fórmula (Ie) R⁴ puede ser un anillo carbocíclico sustituido o no sustituido, tal como un anillo fenilo.

50 También se describe en la presente memoria el compuesto (69), sintetizado como se indica a continuación en el ejemplo D1, que tiene la fórmula:



(69)

5 Los compuestos descritos en la presente memoria pueden ser cualquier diastereómero o enantiómero o racemato o mezcla racémica o forma tautomérica del mismo incluyendo mezclas de éstos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo diferentes o especiales formas polimórficas.

10 Algunos de los compuestos descritos en la presente memoria son quirales y pueden tener centros de asimetría adicionales en los restos añadidos y se pretende que cualquier enantiómero y diastereómero, como enantiómeros puros o parcialmente purificados, separados, diastereómeros o mezclas racémicas de los mismos de compuestos dentro del alcance de las reivindicaciones estén incluidos dentro del alcance de la invención. Evidentemente un experto puede desear seleccionar el enantiómero que tenga la potencia y selectividad más altas.

15 Además, cuando está en la molécula está presente un doble enlace o un sistema de anillo total o parcialmente saturado o más de un centro de asimetría o un enlace con rotabilidad restringida, se pueden formar diastereómeros. Se pretende que cualquier enantiómero, diastereómero o rotámero, como enantiómeros puros o parcialmente purificados, separados, diastereómeros o rotámeros o mezclas de los mismos de compuestos dentro del alcance de las reivindicaciones estén incluidos dentro del alcance de la invención.

20 Algunos de los compuestos descritos en la presente memoria pueden existir en diferentes formas tautoméricas y se pretende que cualquier forma tautomérica, que son capaces de formar los compuestos, se incluya dentro del alcance de la presente invención.

25 También se describe en la presente memoria sales farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos. Tales sales incluyen sales de adición farmacéuticamente aceptables, sales de metales farmacéuticamente aceptables, sales de amonio y de amonio alquiladas. Sales de adición de ácido incluyen sales de ácidos inorgánicos, así como ácidos orgánicos. Ejemplos representativos de sales inorgánicas adecuadas incluyen ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico y nítrico. Ejemplos representativos de ácidos orgánicos adecuados incluyen, los ácidos fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, cinámico, cítrico, fumárico, glicólico, láctico, maleico, málico, metanosulfónico, etanosulfónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, glutámico, malónico, mandélico, oxálico, pícrico, salicílico, succínico, sulfónico, glucónico, citracónico, tartárico, ascórbico, bismetileno salicílico, etilditámico, benceno sulfónico, p-tolueno sulfónico y similares. Otros ejemplos de sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en, por ejemplo, S. M. Berge, L. D. Bighley, D. C. Monkhouse, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19 y P. H. Stahl, C: G: Wermuth, Handbook of pharmaceutical salts: Properties, selection and use. 30 2002, Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich; ISBN: 3-906390-26-8. Ejemplos de sales metálicas incluyen sales de litio, sodio, potasio, magnesio y similares. Ejemplos de sales de amonio y sales de amonio alquiladas incluyen sal amonio, metilamonio, dimetilamonio, trimetilamonio, etilamonio, hidroxietilamonio, dietilamonio, butilamonio y tetrametilamonio.

40 También se consideran como sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptables los hidratos que los presentes compuestos son capaces de formar.

45 La adición de ácido se puede obtener como productos directos de síntesis de compuestos. En una alternativa, la base libre puede disolverse en un disolvente adecuado que contiene el ácido apropiado y aislarse la sal por evaporación del disolvente o de otro modo separar la sal y el disolvente.

50 Los compuestos descritos en la presente memoria pueden formar solvatos con disolventes de bajo peso molecular estándar usando métodos bien conocidos para el experto en la técnica. Tales solvatos de los compuestos como se reivindica se contemplan como dentro del alcance de la presente invención.

55 También se describen en la presente memoria profármacos de los compuestos descritos en la presente memoria, que tras su administración experimentan una conversión química por procesos metabólicos o químicos antes de convertirse en sustancias farmacológicas activas. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos, que son fácilmente convertibles *in vivo* en el compuesto requerido. Se describen procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados del profármaco adecuados, por ejemplo, en Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

También se describen en la presente memoria metabolitos activos de los compuestos descritos en la presente memoria. Tales metabolitos incluyen los formados por reacciones químicas, así como por reacciones enzimáticas en

el cuerpo. La definición de metabolitos activos incluye la formación de metabolitos de la fase I, así como de metabolitos de la fase II como diferentes derivados conjugados.

5 Los inventores han encontrado que los compuestos descritos en la presente memoria muestran gran afinidad por los receptores de dopamina. Preferiblemente, los compuestos se unen a subtipos del receptor de dopamina con un valor K_i para la unión de menos de 10 μM , más preferido de menos de 1 μM y aún más preferido de menos de 500 nM y lo más preferiblemente de menos de 100 nM. Una persona experta apreciará cómo determinar los valores K_i de unión del receptor de dopamina y se describen métodos preferidos en los ejemplos.

10 Los compuestos descritos en la presente memoria pueden tener afinidad por los receptores de dopamina D3 y/o D2 y son en consecuencia útiles para el tratamiento y/o prevención de una amplia variedad de afecciones y trastornos en los que las interacciones del receptor de dopamina D3 y/o el receptor de dopamina D2 son beneficiosas (como se ha discutido antes y se discutirá posteriormente). Los compuestos pueden tener afinidad por los receptores de dopamina D3 y los valores K_i anteriormente mencionados pueden aplicarse a la unión al receptor de dopamina D3.
15 Los compuestos pueden tener afinidad por y también muestran selectividad por los receptores D3.

Algunos compuestos pueden tener una mayor afinidad por los receptores D3 que por los receptores D2. Algunos compuestos pueden tener al menos una selectividad 10 veces mayor por los receptores D3 que por los receptores D2, por ejemplo una selectividad 30 veces o 50 veces mayor por los receptores D3 que por los receptores D2.
20 Algunos compuestos pueden tener una selectividad 100 veces mayor o más por los receptores D3 que por los receptores D2.

Algunos compuestos actúan como agonistas de los receptores D3 mientras que otros compuestos actúan como agonistas parciales, agonistas inversos o antagonistas de los receptores D3.
25

Los compuestos descritos en la presente memoria, en comparación con pramipexol o etrabamina, tienen propiedades farmacocinéticas mejoradas y menos efectos secundarios. Algunos compuestos tienen un inicio más rápido cuando se administran por vía oral, o por vía intra-peritoneal, y tienen un efecto máximo en los primeros 15 minutos después de la administración (por ejemplo, ver las figuras y en particular las Figuras 1, 2, 5, 8, 11, 14 o 19 (que corresponden a los compuestos 1, 15, 24, 25, 9, 67 y 39 respectivamente)). Otros compuestos (véase por ejemplo la Figura 12 correspondiente al compuesto 68) tienen actividad sostenida durante varias horas después de la administración oral o intra-peritoneal. Por ejemplo, la actividad puede ser sostenida durante al menos 1 hora, preferiblemente durante al menos 2 horas y más preferiblemente durante al menos 4 horas. Algunos compuestos tienen un rápido inicio de la actividad y también tienen un efecto sostenido (por ejemplo, el compuesto de las Figuras 35 16 y 17 que corresponde a los compuestos 33 y 34).

Los compuestos descritos en la presente memoria pueden ser eficaces para inhibir los síntomas asociados con afecciones médicas que se caracterizan por un desequilibrio en la actividad del receptor de dopamina de tal manera que los valores de CI_{50} están en el intervalo micromolar. Los valores CI_{50} pueden ser menos de 100 μM , por ejemplo menos de 10 μM , por ejemplo menos de 1 μM , por ejemplo menos de 500 nM, por ejemplo menos de 100 nM. Una persona experta apreciará que existe un número de modelos para ensayar la eficacia de compuestos para el tratamiento de afecciones médicas que se caracterizan por un desequilibrio en la actividad del receptor de dopamina. Por ejemplo las evaluaciones dosis-respuesta se pueden basar en los ensayos in-vivo descritos en los Ejemplos.
40

45 Composiciones y medicamentos

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente invención comprenden, como principio activo, al menos un compuesto como se describe en la presente memoria. La composición puede comprender cualquier diastereómero o enantiómero o forma tautomérica del compuesto e incluyendo mezclas de los mismos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
50

La composición farmacéutica puede comprender el compuesto junto con uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.
55

La composición farmacéutica debe comprender una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto. La cantidad exacta requerida dependerá de la potencia del compuesto utilizado. Sin embargo, en términos generales, la composición puede comprender una cantidad de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 800 mg de un compuesto como se describe en la presente memoria. En otra realización, la cantidad es de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg. Cuando el compuesto es el Compuesto 19 la cantidad puede ser una cantidad de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 250 mg; preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 60 mg; y más preferiblemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg; y lo más preferiblemente de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 10 mg.
60

65 Los compuestos descritos en la presente memoria pueden formularse para la administración en solitario o en combinación con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, en dosis únicas o múltiples. Las

composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden formularse con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables así como cualquier otro adyuvante y excipiente conocido de acuerdo con las técnicas convencionales tales como las descritas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª Edición, Gennaro, Ed. Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

5 Las composiciones farmacéuticas se pueden formular específicamente para administración por cualquier vía adecuada tal como la vía oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (incl. bucal y sublingual), transdérmica, intracisternal, intraperitoneal, vaginal y parenteral (incl. subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmica. Las vías
10 oral y transdérmica son las preferidas y la vía oral es la más preferida. Se apreciará que la vía preferida dependerá del estado general y la edad del sujeto a tratar, la naturaleza de la afección a tratar y el principio activo elegido.

Los compuestos se formulan para administración oral. Por lo tanto, también se describe en la presente memoria una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se describe en la presente memoria y adaptado para la administración oral.

15 Las composiciones farmacéuticas para administración oral pueden estar en una forma farmacéutica sólida, tal como cápsulas, comprimidos, grageas, píldoras, pastillas para chupar, polvos y gránulos. Las formas farmacéuticas sólidas pueden incluir una o más sustancias que también pueden actuar como agentes aromatizantes, lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, cargas, deslizantes, adyuvantes de compresión, aglutinantes o agentes
20 disgregantes de comprimidos. En los polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido que está en mezcla con el compuesto finamente dividido de acuerdo con la invención. En los comprimidos, el compuesto de acuerdo con la invención se mezcla con un vehículo que tiene las propiedades de compresión necesarias en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseado. Los polvos y comprimidos contienen preferiblemente hasta el 99 % del compuesto de la invención. Vehículos sólidos adecuados incluyen, por ejemplo, fosfato de calcio,
25 estearato de magnesio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, polivinilpirrolidona, ceras de bajo punto de fusión y resinas de intercambio de iones. La cantidad de vehículo sólido variará ampliamente, pero normalmente será de aproximadamente 25 a aproximadamente 1.000 mg.

30 Si procede, las formas farmacéuticas sólidas se pueden preparar con recubrimientos tales como recubrimientos entéricos o se pueden formular de manera que proporcionen una liberación controlada del principio activo tal como liberación sostenida o prolongada o la administración de un bolo de acuerdo con los métodos bien conocidos en la técnica.

35 Un comprimido típico, que puede prepararse mediante técnicas de formación de comprimidos convencionales (por ejemplo, por compresión), puede contener:

Núcleo:			
Compuestos activos (como compuesto libre o sal de los mismos)		5,0 mg a 10,0 mg	
Lactosum Ph. Eur.		67,8 mg	
Celulosa microcrist. (Avicel)		31,4 mg	
Amberlite® IRP88*		1,0 mg	
Magnesii stearas Ph. Eur.		c.s.	
Recubrimiento:			
Hidroxipropilmetilcelulosa		aprox,	9 mg
Mywacett 9-40 T**		aprox,	0,9 mg
* Poliacrilina potásica NF, disgregante de comprimidos, Rohm and Haas			
** Monoglicérido acilato utilizado como plastificante para el recubrimiento pelicular			

40 Las composiciones farmacéuticas para administración oral pueden estar, en una forma alternativa, en una forma líquida. Un vehículo líquido puede estar en la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, elixires y composiciones presurizadas. El compuesto puede disolverse o suspenderse en un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable tal como agua, un disolvente orgánico, una mezcla de ambos o aceites o grasas farmacéuticamente aceptables. El vehículo líquido puede contener otros aditivos farmacéuticos adecuados tales como solubilizantes, emulsionantes, tampones, conservantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes de
45 suspensión, agentes espesantes, colorantes, reguladores de la viscosidad, estabilizantes u osmo-reguladores. Ejemplos adecuados de vehículos líquidos para administración oral incluyen agua (que contiene parcialmente aditivos como los anteriores, por ejemplo, derivados de celulosa, preferiblemente una solución de carboximetilcelulosa sódica), alcoholes (incluyendo alcoholes monohídricos y alcoholes polihídricos, por ejemplo glicoles) y sus derivados, y aceites (por ejemplo, aceite de coco fraccionado y aceite de cacahuete).

50 Los compuestos pueden formularse para la administración parenteral.

Preferiblemente las composiciones líquidas se utilizan por vía parenteral. Cuando este es el caso, las formas líquidas, y en particular los vehículos líquidos descritos anteriormente pueden ser utilizados. Además, para la administración parenteral, el vehículo puede ser también un éster oleoso tal como oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los vehículos líquidos estériles son útiles en composiciones estériles en forma líquida para la

administración parenteral.

Las composiciones farmacéuticas líquidas que son soluciones o suspensiones estériles pueden utilizarse para otras vías de administración preferidas. Por ejemplo, los líquidos pueden ser utilizados para inyección intramuscular, intratecal, epidural, intraperitoneal o subcutánea. Las soluciones estériles también se pueden administrar por vía intravenosa. Los compuestos se pueden preparar como una composición sólida estéril que puede disolverse o suspenderse en el momento de la administración usando agua estéril, solución salina, u otro medio inyectable estéril apropiado. Los vehículos incluyen aglutinantes necesarios e inertes, agentes de suspensión, lubricantes, aromatizantes, edulcorantes, conservantes, colorantes y recubrimientos.

Otras formas de administración adecuadas incluyen supositorios, pulverizaciones, pomadas, cremas, geles, inhalaciones, parches dérmicos, implantes etc.

Una dosificación oral típica está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día y más preferiblemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día en una o más dosificaciones tales como una a tres dosis. La dosificación exacta dependerá de la frecuencia y el modo de administración, el sexo, la edad, el peso y el estado general del sujeto tratado, la naturaleza y gravedad de la afección tratada y cualquier enfermedad concomitante a tratar y otros factores evidentes para los expertos en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Una forma de dosificación unitaria típica para administración oral una o más veces al día, tal como 1 a 3 veces por día, contiene 0,05 a aproximadamente 1.000 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 mg, más preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3.000 mg, más preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 1.000 mg y lo más preferiblemente aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg.

Para las vías parenterales, tales como la administración intravenosa, intratecal, intramuscular, intra-peritoneal y similares, generalmente las dosis son del orden de aproximadamente la mitad de la dosis empleada para la administración oral.

Los compuestos descritos en la presente memoria se utilizan generalmente como la sustancia libre o como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Un ejemplo es una sal de adición de ácido de un compuesto que tiene la utilidad de una base libre. Cuando un compuesto como se describe en la presente memoria contiene una base libre dichas sales se preparan de una manera convencional por tratamiento de una solución o suspensión de una base libre de la presente invención con un equivalente químico de un ácido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, ácidos minerales u orgánicos. Los ejemplos representativos se han mencionado anteriormente. Las sales fisiológicamente aceptables de un compuesto con un grupo hidroxilo incluyen el anión de dicho compuesto en combinación con un catión adecuado tal como un ion sodio o amonio.

Para la administración parenteral, pueden emplearse soluciones de los nuevos compuestos de la presente invención en solución acuosa o no acuosa estéril, propilenglicol acuoso o aceite de sésamo o de cacahuete. Tales soluciones acuosas deben ser tamponadas si es necesario y el líquido diluido primero debe hacerse isotónico con solución salina o glucosa suficiente. Las soluciones acuosas son particularmente adecuadas para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Los medios acuosos estériles empleados son todos fácilmente accesibles mediante técnicas estándar conocidas por los expertos en la técnica.

Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes sólidos inertes o cargas, soluciones acuosas estériles y diversos disolventes orgánicos. Ejemplos de vehículos sólidos son lactosa, terra alba, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio, ácido esteárico o éteres de alquilo inferior de celulosa. Ejemplos de vehículos líquidos son jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, polioxietileno o agua. De manera similar, el vehículo o diluyente puede incluir cualquier material de liberación sostenida conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerol o diestearato de glicerol, solo o mezclado con cera.

Las composiciones farmacéuticas formadas combinando los nuevos compuestos de la presente invención y los vehículos farmacéuticos aceptables se administran fácilmente en una variedad de formas farmacéuticas adecuadas para las vías descritas de la administración. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria por métodos conocidos en la técnica de farmacia.

Las formulaciones de composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas o comprimidos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del principio activo, y que puede incluir un excipiente adecuado. Estas formulaciones pueden estar en forma de polvo o gránulos o solución fundida, como una solución o suspensión en una solución acuosa o líquido no acuoso, o como una emulsión aceite-en-agua o agua-en-aceite.

Si se desea, la composición farmacéutica descrita en la presente memoria puede comprender un compuesto descrito en la presente memoria en combinación con una o más sustancias farmacológicamente activas (por ejemplo, los agentes de la técnica anterior utilizados en el tratamiento de trastornos del movimiento).

5 Usos de los compuestos, composiciones y medicamentos

Un experto en la técnica apreciará que muchas afecciones están asociadas con un desequilibrio en la actividad del receptor de dopamina. Tales afecciones pueden ser tratadas como se describe en la presente memoria.

10 Los compuestos se pueden utilizar para el tratamiento de afecciones tales como parkinsonismo, discinesia, esquizofrenia, adicción, disfunción sexual, trastorno bipolar, trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), síndrome de la Tourette, depresión, ansiedad, deterioro cognitivo (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer), demencia, emesis, náuseas, amnesia, autismo y vértigo. Los compuestos también pueden usarse para tratar
15 trastornos de la alimentación, trastornos del sueño, trastornos del movimiento, trastorno obsesivo/compulsivo, trastornos del ritmo circadiano y trastornos de la motilidad gástrica que están acompañados de una disfunción del sistema dopaminérgico. También se pueden tratar con los compuestos la migraña, la esclerosis lateral amiotrófica, los trastornos del sueño, la anhedonia y el síndrome de las piernas inquietas.

20 Por ejemplo, los compuestos que actúan como agonistas o agonistas parciales del receptor pueden usarse para tratar afecciones tales como parkinsonismo, adicción, disfunción sexual, trastorno bipolar o depresión o el síndrome de las piernas inquietas.

25 Por ejemplo, los compuestos que actúan como antagonistas, agonistas inversos o agonistas parciales del receptor pueden utilizarse para el tratamiento de afecciones tales como discinesia, esquizofrenia, adicción, trastorno bipolar, trastorno de déficit de atención con hiperactividad (ADHD), síndrome de la Tourette, emesis, náuseas, amnesia o trastornos obsesivo/compulsivos.

30 Por ejemplo, los compuestos se pueden utilizar para tratar trastornos del movimiento y, en particular, el parkinsonismo y el síndrome de las piernas inquietas. Los compuestos se pueden usar para tratar el parkinsonismo idiopático (es decir, la enfermedad de Parkinson) y también el parkinsonismo y/o trastornos del movimientos que se desarrollan después del tratamiento de la esquizofrenia, la exposición a toxinas o fármacos o traumatismo craneal.

35 Se prefiere que los compuestos utilizados para tratar el parkinsonismo sean agonistas o agonistas parciales del receptor de dopamina; más preferido es que los compuestos sean agonistas del receptor D2 o D3 y lo más preferido es que los compuestos tengan una mayor afinidad por el receptor D3.

40 Los inventores han encontrado que algunos compuestos son de acción breve y otros son de acción prolongada cuando se prueban en un modelo *in vivo*. Los inventores han encontrado que tanto los ligandos del receptor de dopamina de acción breve como prolongada de acuerdo con la invención son útiles para tratar el parkinsonismo o para el tratamiento de los síntomas de congelación en la enfermedad de Parkinson. Los compuestos preferidos para el tratamiento del parkinsonismo, o síndrome de las piernas inquietas, incluyen cada uno de los compuestos para los que se presentan datos *in vivo* en las Figuras 1 a 22. En particular, los ligandos del receptor de dopamina de acción breve de acuerdo con la invención son útiles para tratar el parkinsonismo o para el tratamiento de los síntomas de congelación en la enfermedad de Parkinson. Los compuestos de acción breve preferidos para el tratamiento del
45 parkinsonismo o para el tratamiento de los síntomas de congelación en la enfermedad de Parkinson son los compuestos **9, 24, 25, 39 y 67** (como se define en los Ejemplos A - D).

50 Por ejemplo, los compuestos pueden usarse para tratar la esquizofrenia. Se prefiere que los compuestos usados para tratar la esquizofrenia sean antagonistas, agonistas inversos o agonistas parciales de los receptores de dopamina, de baja eficacia intrínseca; más preferido es que los compuestos sean agonistas inversos o antagonistas en el receptor D2 o D3 y lo más preferido es que los compuestos tengan una mayor afinidad por el receptor D3.

55 Los compuestos preferidos para el tratamiento de la esquizofrenia incluyen los compuestos **3, 4, 11, 16, 18, 19, 28, 30, 36, 43, 44 y 45**.

Por ejemplo, los compuestos se pueden usar para tratar la adicción a sustancias de abuso (especialmente alcohol, nicotina, cocaína y heroína). Los compuestos también se pueden usar para controlar el comportamiento de alimentación anormal que pueden residir en la obesidad o desnutrición (por ejemplo, anorexia).

60 Los compuestos que son agonistas de los receptores D3 (por ejemplo, compuestos **12, 28, 47 y 33**) se pueden usar en la terapia de sustitución (en lugar de una sustancia de abuso) mientras que los antagonistas selectivos o agonistas parciales del receptor D3 (por ejemplo, compuestos **3, 11, 18, 19 y 30**) se pueden usar para atenuar la estimulación del receptor de dopamina de la droga de abuso sin producir efectos secundarios no deseados. Las afecciones tales como la obesidad se pueden controlar con los agonistas y agonistas parciales mientras que las
65 afecciones tales como la anorexia se pueden controlar con agonistas/antagonistas inversos o, dependiendo de la eficacia, también con agonistas parciales.

Por ejemplo, los compuestos se pueden utilizar para tratar disfunciones sexuales tales como problemas de erección masculina o problemas de excitación sexual femenina. Se prefiere que los compuestos utilizados para tratar disfunciones sexuales sean agonistas o agonistas parciales del receptor de dopamina; más preferido es que los compuestos sean agonistas del receptor D2 y/o D3 y lo más preferido es que los compuestos sean selectivos para el receptor D3. Se prefiere que el compuesto sea de acción breve *in vivo*. Los compuestos preferidos para el tratamiento de disfunciones sexuales se unen a los receptores de dopamina de tal manera que estimulan los receptores D3 y tienen un rápido inicio de acción y una rápida eliminación. Se prefiere que el compuesto sea de acción breve *in vivo*. Los compuestos preferidos para el tratamiento de la disfunción sexual son los compuestos 9, 15, 21, 24, 25, 27, 34, 39, 66 y 67, especialmente los compuestos 15, 21, 24, 25, 27, 39, 66 y 67, más especialmente los compuestos 9, 24, 25, 39 y 67 (como se define en los Ejemplos A - D).

Los inventores han encontrado que algunos compuestos descritos en la presente memoria tienen un inicio inesperadamente rápido de la acción y tales compuestos son especialmente útiles para el tratamiento de enfermedades/afecciones cuando se requiere un efecto sustancialmente inmediato. Los compuestos que tienen un inicio de acción rápido, además, pueden ser de acción breve o prolongada cuando se prueban en un modelo *in vivo*. Los inventores han encontrado que los compuestos descritos en la presente memoria que tienen un inicio de acción rápido son especialmente útiles para el tratamiento del parkinsonismo, para el tratamiento de los síntomas de congelación en la enfermedad de Parkinson y para el tratamiento de la disfunción sexual. Los compuestos preferidos para el tratamiento del parkinsonismo, para el tratamiento de los síntomas de congelación en la enfermedad de Parkinson y para el tratamiento de la disfunción sexual, incluyen cada uno de los compuestos para los que se presentan datos *in vivo* en las Figuras 1 a 22. Los compuestos de acción rápida preferidos son los compuestos **9**, **34** y **39** (como se define en los Ejemplos A - D).

Los inventores han encontrado que algunos compuestos descritos en la presente memoria tienen una duración de acción inesperadamente larga y tales compuestos son especialmente útiles para reducir al mínimo el número y la frecuencia de las dosis requeridas. Los compuestos que tienen una duración de acción muy larga, por ejemplo de hasta aproximadamente 8 horas, son los compuestos **28**, **33** y **34** (como se define en los Ejemplos A - D).

Los inventores han encontrado que algunos compuestos descritos en la presente memoria tienen una acción sustancialmente constante, incluso a dosis crecientes del compuesto. Por ejemplo, como se muestra en la Figura 16, el compuesto **34** tiene una acción sustancialmente constante *in vivo* cuando se administra (i.p.) a 1 y 3 mg/kg. Esto es ventajoso debido a que la dosificación del compuesto en particular no es crítico y altas dosis no conducirá a sobredosis, lo que potencialmente podría causar efectos no deseados. Estas ventajas serían especialmente útiles en situaciones en las el cumplimiento del paciente puede presentar un problema.

Se apreciará que la cantidad de un compuesto necesaria para tratar las afecciones médicas se determina por la actividad biológica y la biodisponibilidad que a su vez depende del modo de administración, las propiedades fisicoquímicas del compuesto empleado y de si el compuesto se está usando como una monoterapia o en una terapia combinada. La frecuencia de administración también se verá influida por los factores mencionados anteriormente y particularmente la semivida del compuesto en el sujeto que está siendo tratado.

Las dosificaciones óptimas a administrar pueden ser determinadas por los expertos en la técnica y variarán con el compuesto particular en uso, la concentración de la preparación, el modo de administración y el avance de de la enfermedad. Los factores adicionales dependiendo del sujeto particular a tratar darán como resultado una necesidad de ajustar las dosificaciones, incluyendo la edad, peso, sexo y dieta del sujeto y del tiempo de administración.

Generalmente, se puede utilizar una dosis diaria de entre 0,001 µg/kg de peso corporal y 0,1 g/kg de peso corporal de un compuesto (por ejemplo, compuesto **33**) para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Más preferiblemente, la dosis diaria es entre 0,01 mg/kg de peso corporal y 100 mg/kg de peso corporal.

Las dosis diarias se pueden administrar como una sola administración (por ejemplo, un comprimido diario para el consumo oral o como una sola inyección diaria) como se discutió anteriormente. Como alternativa, el compuesto utilizado puede requerir la administración dos veces o más veces durante un día. Como un ejemplo, el compuesto **33** para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, se puede administrar como dos (o más dependiendo de la gravedad de la afección) dosis diarias de entre 5 mg y 250 mg en forma de comprimido. Un paciente que recibe tratamiento puede tomar una primera dosis al despertar y después tal vez una segunda dosis por la noche (si recibe un régimen de dos dosis) o a intervalos de 3 o 4 horas a partir de entonces. Como alternativa, se puede utilizar un dispositivo de liberación lenta para proporcionar dosis óptimas a un paciente sin la necesidad de administrar dosis repetidas.

Lo más preferido es que un sujeto reciba dosis del compuesto en forma de comprimidos para ingestión oral. Tal comprimido puede comprender preferiblemente 1-20 mg del compuesto, o más preferiblemente 5-10 mg del compuesto como se discutió anteriormente. Se apreciará que un médico será capaz de calcular la cantidad de tales comprimidos que serán necesarios en un día y esto dependerá de la afección a tratar y de la gravedad de la misma.

5 Cuando se usa para tratar el parkinsonismo, los compuestos se pueden administrar en combinación con uno o más agentes que actúan como agentes antiparkinsonianos. Ejemplos de fármacos antiparkinsonianos son levodopa, inhibidores de la descarboxilasa tales como carbidopa y benserazida, inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) tales como tolcapona y entacapona, inhibidores de la mono-amino-oxidasa (MAO) como tranilcipromina, pargilina y moclobemida, inhibidores de la MAO-B preferidos tales como selegilina y rasagilina, así como agonistas de la dopamina tales como los derivados de ergolina, tales como bromocriptina, pergolida, dihidroergocriptina, cabergolina o compuestos tales como la apomorfina, ropinerol, pramipexol, rotigotina, fipamezol, melevodopa, sumarinol y sarizotano y antagonistas de los receptores de NMDA o moduladores como la amantadina, memantina y budipina.

10 Los compuestos descritos en la presente memoria pueden administrarse en combinación con un agente que actúa sobre los inhibidores de acetilcolina tales como rivastigmina, tacrina, donepezilo y galantamina para el tratamiento del deterioro cognitivo.

15 Los compuestos descritos en la presente memoria se pueden administrar en combinación con un agente que actúa sobre los canales de calcio tales como nimodipina, nifedipina, felodipina, nicardipina, israpidina, diltiazem y verapamilo para el tratamiento de deterioro cognitivo.

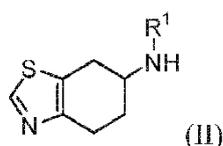
20 Los compuestos descritos en la presente memoria pueden administrarse en combinación con un agente que actúa como nootrópico tales como piracetam y piritinol para el tratamiento del deterioro cognitivo.

Los compuestos descritos en la presente memoria se pueden administrar en combinación con un agente que actúa sobre la fosfodiesterasa tales como sildenafil, vardenafil y tadalafilo para el tratamiento de la disfunción sexual.

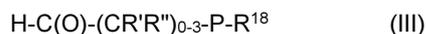
25 Preparación de los compuestos

Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede preparar por cualquier proceso conocido que sea aplicable a la preparación de compuestos químicamente relacionados. También se describen en la presente memoria los procesos que se ilustran por las siguientes variantes de proceso representativas en las que, a menos que se indique lo contrario, el número entero n y los grupos R y Z tienen cualquiera de los significados definidos en la presente memoria. Los materiales de partida necesarios se pueden obtener por procedimientos estándar de la química orgánica. La preparación de tales materiales de partida se describe junto con las siguientes variantes representativas del procedimiento y dentro de los Ejemplos adjuntos. Como alternativa, los materiales de partida necesarios pueden obtenerse por procedimientos análogos a los ilustrados, que están dentro de la experiencia ordinaria de un químico orgánico.

40 Por ejemplo, un compuesto de fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde n es 1 y el grupo de unión Z es un grupo alquileo C₁ - C₄ sustituido o no sustituido se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (II):



45 en la que R¹ tiene cualquiera de los significados definidos en la presente memoria, excepto que cualquier grupo funcional esté protegido si es necesario, con un compuesto de fórmula (III):

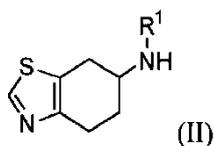


50 en la que P y R¹⁸ cada uno tiene cualquiera de los significados definidos en la presente memoria y los grupos CR'R'' representan un grupo alquileo C₁ - C₄ sustituido o no sustituido excepto que cualquier grupo funcional esté protegido si es necesario, en presencia de un reactivo para la aminación reductora; y, opcionalmente,

- (i) convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I); y/o
- (ii) eliminar cualquier grupo protector que esté presente (por medios convencionales); y/o
- (iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable.

55 Un reactivo adecuado para la aminación reductora para su uso en la reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) es triacetoxiborohidruro de sodio. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente o diluyente inerte adecuado, por ejemplo 1,2-dicloroetano y a una temperatura adecuada, por ejemplo a temperatura ambiente.

60 Por ejemplo, un compuesto de fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde n es al menos 1 se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (II):



en la que R¹ tiene cualquiera de los significados definidos en la presente memoria, excepto que cualquier grupo funcional esté protegidos si es necesario, con un compuesto de fórmula (IV):

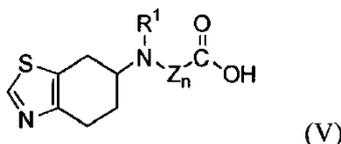


en la que n, Z, P y R¹⁸ cada uno tienen cualquiera de los significados definidos en la presente memoria y L¹ es un grupo desplazable adecuado, excepto que cualquier grupo funcional esté protegido si es necesario; y, opcionalmente,

- (i) convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I); y/o
- (ii) eliminar cualquier grupo protector que esté presente (por medios convencionales); y/o
- (iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable.

El grupo desplazable L¹ puede representar cualquier grupo desplazable adecuado, tal como un halo (por ejemplo cloro, bromo o yodo, especialmente bromo) o un grupo hidroxilo. Cuando L¹ es un grupo halo (especialmente bromo), la reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (IV) se lleva a cabo convenientemente en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina. Cuando L¹ es un grupo hidroxilo, la reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (IV) se lleva a cabo convenientemente en presencia de yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio y una base adecuada, tal como N,N-diisopropiletilamina. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente o diluyente inerte adecuado, por ejemplo propionitrilo cuando L¹ es hidroxilo y acetona cuando L¹ es bromo y a una temperatura adecuada, por ejemplo desde temperatura ambiente hasta aproximadamente 100 °C.

Un compuesto de fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede preparar por la reacción de un compuesto de fórmula (V) o un derivado reactivo del mismo:



en la que n, R¹ y Z cada uno tiene cualquiera de los significados definidos en la presente memoria, excepto que cualquier grupo funcional esté protegido si es necesario, con una amina de fórmula (VI):



en la que R¹⁰ y R¹¹ cada uno tiene cualquiera de los significados definidos en la presente memoria, excepto que cualquier grupo funcional esté protegido si es necesario; y, opcionalmente,

- (i) convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I); y/o
- (ii) eliminar cualquier grupo protector que esté presente (por medios convencionales); y/o
- (iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable.

Con la expresión "derivado reactivo" del ácido carboxílico de fórmula (V) se entiende un derivado de ácido carboxílico que reaccionará con la amina de fórmula (VI) para dar la amida correspondiente. Un derivado reactivo adecuado de un ácido carboxílico de fórmula (V) es, por ejemplo, un haluro de acilo, por ejemplo un cloruro de acilo formado por la reacción del ácido y un cloruro de ácido inorgánico (por ejemplo cloruro de tionilo) o por la reacción del ácido y trifosgeno. La reacción de tales derivados reactivos de un ácido carboxílico con una amina es bien conocida en la técnica. Por ejemplo, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base adecuada tal como trietilamina, en un disolvente o diluyente inerte adecuado tal como diclorometano y a una temperatura adecuada tal como temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (II), (III), (IV), (V) y (VI) están comercialmente disponibles o se pueden preparar usando procedimientos convencionales de química orgánica, que serían bien conocidos para un experto en la técnica.

Como apreciará el experto, la preparación de compuestos de fórmula (I) puede implicar, en diversas etapas, la adición y eliminación de uno o más grupos protectores. Los grupos protectores pueden elegirse en general de cualquiera de los grupos descritos en la bibliografía o conocidos por el químico experto como apropiados para la

protección del grupo en cuestión y pueden introducirse por métodos convencionales. Los grupos protectores pueden eliminarse por cualquier método conveniente como se describe en la bibliografía o conocido por el químico experto como apropiado para la eliminación del grupo protector en cuestión, eligiéndose tales métodos a fin de efectuar la eliminación del grupo protector con una alteración mínima del resto de los grupos de la molécula. La protección y desprotección de grupos funcionales se describe en "Protective Groups in Organic Synthesis", 2ª edición, T. W. Greene y P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1991).

Como apreciará el experto, por la expresión "disolvente o diluyente inerte" nos referimos a un disolvente o diluyente que no reacciona con los materiales de partida, reactivos, intermedios o productos de una manera que afecte adversamente al rendimiento del producto deseado.

Como apreciará el experto en la técnica, con el fin de obtener los compuestos como se describe en la presente memoria en forma alternativa y, posiblemente, más conveniente, las etapas individuales del proceso mencionadas anteriormente en esta memoria se pueden realizar en un orden diferente y/o las reacciones individuales se pueden realizar en una etapa diferente en la ruta global.

Las referencias realizadas en la presente memoria a compuestos descritos en la presente memoria, por supuesto, se refieren a compuestos de la fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) y (Ie) como se define en la presente memoria.

La invención se ilustra con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes y los dibujos adjuntos, en los que:

La Figura 1 es una representación gráfica de los resultados de un estudio *in vivo* del efecto del compuesto **1** (sintetizado en el Ejemplo A1 a continuación; administración i.p. a 3 mg/kg) en el comportamiento de rotación en un modelo de rata;

La Figura 2 es una representación gráfica de los resultados de un estudio *in vivo* del efecto del compuesto **15** (sintetizado en el Ejemplo A14 a continuación; administración i.p. a 1 mg/kg) en el comportamiento de rotación en un modelo de rata;

La Figura 3 es una representación gráfica de los resultados de un estudio *in vivo* del efecto del compuesto **12** (sintetizado en el Ejemplo A11 a continuación, administración i.p. a 1 mg/kg) en el comportamiento de rotación en un modelo de rata;

La Figura 4 es una representación gráfica de los resultados de un estudio *in vivo* del compuesto **20** (sintetizado en el Ejemplo A19 a continuación, administración i.p. a 3 mg/kg) en el comportamiento de rotación en un modelo de rata;

La Figura 5 es una representación gráfica de los resultados de un estudio *in vivo* del compuesto **24** (sintetizado en el Ejemplo A23 a continuación, administración i.p. a 3 mg/kg) en el comportamiento de rotación en un modelo de rata;

La Figura 6 es una representación gráfica de los resultados de un estudio *in vivo* del efecto del compuesto **26** (sintetizado en el Ejemplo A25 a continuación, administración i.p. a 3 mg/kg) en el comportamiento de rotación en un modelo de rata;

La Figura 7 es una representación gráfica de los resultados de un estudio *in vivo* del compuesto **21** (sintetizado en el Ejemplo A20 a continuación, administración i.p. a 3 mg/kg) en el comportamiento de rotación en un modelo de rata;

La Figura 8 es una representación gráfica de los resultados de un estudio *in vivo* del efecto del compuesto **25** (sintetizado en el Ejemplo A24 a continuación, administración i.p. a 3 mg/kg) en el comportamiento de rotación en un modelo de rata;

La Figura 9 es una representación gráfica de los resultados de un estudio *in vivo* del compuesto **27** (sintetizado en el Ejemplo A26 a continuación, administración i.p. a 1 y 3 mg/kg) en el comportamiento de rotación en un modelo de rata;

La Figura 10 es una representación gráfica de los resultados de un estudio *in vivo* del compuesto **65** (sintetizado en el Ejemplo A10 a continuación, administración i.p. a 1 y 3 mg/kg) en el comportamiento de rotación en un modelo de rata;

La Figura 11 es una representación gráfica de los resultados de un estudio *in vivo* del compuesto **9** (sintetizado en el Ejemplo B1 a continuación; administración i.p. a 1 y 3 mg/kg) en el comportamiento de rotación en un modelo de rata;

La Figura 12 es una representación gráfica de los resultados de un estudio *in vivo* del efecto del compuesto **68**

(sintetizado en el Ejemplo B7 a continuación, administración i.p. a 1 y 3 mg/kg) en el comportamiento de rotación en un modelo de rata;

5 La Figura 13 es una representación gráfica de los resultados de un estudio *in vivo* del efecto del compuesto **66** (sintetizado en el Ejemplo B5 a continuación, administración i.p. a 1 y 3 mg/kg) en el comportamiento de rotación en un modelo de rata;

10 La Figura 14 es una representación gráfica de los resultados de un estudio *in vivo* del efecto del compuesto **67** (sintetizado en el Ejemplo B6 a continuación, administración i.p. a 1 y 3 mg/kg) en el comportamiento de rotación en un modelo de rata;

15 La Figura 15 es una representación gráfica de los resultados de un estudio *in vivo* del efecto del compuesto **28** (sintetizado en el Ejemplo C1 a continuación, administración i.p. a 1 mg/kg) en el comportamiento de rotación en un modelo de rata;

La Figura 16 es una representación gráfica de los resultados de un estudio *in vivo* del efecto del compuesto **34** (sintetizado en el Ejemplo C6 a continuación, administración i.p. a 1 y 3 mg/kg) en el comportamiento de rotación en un modelo de rata;

20 La Figura 17 es una representación gráfica de los resultados de un estudio *in vivo* del efecto del compuesto **33** (sintetizado en el Ejemplo C5 a continuación, administración i.p. a 1 mg/kg) en el comportamiento de rotación en un modelo de rata;

25 La Figura 18 es una representación gráfica de los resultados de un estudio *in vivo* del efecto del compuesto **38** (sintetizado en el Ejemplo C10 a continuación, administración i.p. a 1 mg/kg) en el comportamiento de rotación en un modelo de rata;

30 La Figura 19 es una representación gráfica de los resultados de un estudio *in vivo* del efecto del compuesto **39** (sintetizado en el Ejemplo C11 a continuación, administración i.p. a 3 mg/kg) en el comportamiento de rotación en un modelo de rata;

35 La Figura 20 es una representación gráfica de los resultados de un estudio *in vivo* del efecto del compuesto **28** (sintetizado en el Ejemplo C1 a continuación, administración por vía oral a 10 mg/kg) en el comportamiento de rotación en un modelo de rata;

La Figura 21 es una representación gráfica de los resultados de un estudio *in vivo* del efecto del compuesto **33** (sintetizado en el Ejemplo C5 a continuación, administración por vía oral en dosis de 10 mg/kg) en el comportamiento de rotación en un modelo de rata;

40 La Figura 22 es una representación gráfica de los resultados de un estudio *in vivo* del efecto del compuesto **34** (sintetizado en el Ejemplo C6 a continuación, administración por vía oral a 10 mg/kg) en el comportamiento de rotación en un modelo de rata.

45 Ejemplos

EJEMPLO A

50 Los inventores sintetizaron 32 compuestos descritos en la presente memoria mediante el empleo de los métodos que figuran a continuación en los Ejemplos A1 a A32 con referencia, en su caso, con los métodos descritos en la sección de métodos de síntesis que sigue.

EJEMPLO A1

55 N-{4-[Propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-benzamida (**1**)

ETAPA A: Preparación de (1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-propil-amina (**1A**).

60 A una solución de 9,36 g (60 mmol) de 1,4-ciclohexanodiona monoetileno acetal en 60 ml de metanol y 9,84 ml (120 mmol) de propilamina se añade 0,6 g de paladio sobre carbono (10 %). La mezcla se agitó durante la noche bajo presión de hidrógeno de 4 bar. La filtración sobre Celite y la concentración en vacío proporciona el producto bruto con un rendimiento casi cuantitativo.
ESI-MS: 141 (12), 200 (M+H⁺, 100).

65 ETAPA B: Preparación de dibromhidrato de N6-propil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2,6-diamina (**1B**).

Una solución de 12,0 g (60 mmol) de (1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-propil-amina en 120 ml de ácido bromhídrico

concentrado acuoso se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente y después se añaden 3,12 ml (60 mmol) de bromo. Después de agitación adicional durante 15 minutos se añade 4,56 g (60 mmol) de tiourea. La solución resultante se agita durante a temperatura ambiente hasta que se observa una precipitación blanca. Después la mezcla se calienta durante 2 horas a 90 °C. Después, la mezcla de reacción transparente se concentra a vacío. El residuo sólido se suspende en etanol, se calienta a reflujo y se filtra después de enfriar a temperatura ambiente. El residuo resultante se seca a alto vacío.

Rendimiento: 65 %; ESI-MS: 153 (57), 212 (M+H⁺, 100).

ETAPA C: Preparación de propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amina (**1C**).

A una solución de 14,5 g (38,9 mmol) de dibromhidrato de N6-propil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2,6-diamina en 220 ml de ácido clorhídrico concentrado acuoso a -30 °C se añade gota a gota 66,3 ml de una solución acuosa de nitrito 1N en el transcurso de 30 minutos. Después de agitación adicional durante 1 hora a la misma temperatura se añaden 5,44ml (52,5 mmol) de una solución acuosa de ácido hipofosfórico al 50 %. La mezcla de reacción se almacena a 4 °C durante la noche. Después de haber enfriado la solución de nuevo a -30 °C la mezcla se basificó lentamente con una solución de hidróxido sódico al 40 % manteniendo la temperatura a -30 °C. La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se extrajo con cloroformo/etanol 5:1 (3 x 250 ml). La solución se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra en vacío. El aceite de color pardo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol 97:3 en una atmósfera de amoníaco.

Rendimiento: 66 %; ESI-MS: 197 (M+H⁺).

ETAPA D: Preparación de N-(4-hidroxi-butyl)-benzamida (**1D**).

Se añade una solución de 1,16 ml (10 mmol) de cloruro de benzoílo en 10 ml de diclorometano a 0,93 ml (10 mmol) de 4-amino-butan-1-ol y 4,2 ml (30 mmol) de trietilamina disueltos en 50 ml de diclorometano. La mezcla se agita durante la noche. Se añaden 50 ml de solución de carbonato de sodio saturado. La fase orgánica se separa, se seca con sulfato de sodio y el disolvente se evapora.

Rendimiento: 64 %; ESI-MS: 120 (43), 192 (M+H⁺).

ETAPA E: Preparación de N-(4-oxo-butyl)-benzamida (**1E**).

Se enfría una solución de 0,95 ml (11 mmol) de cloruro de oxalilo en 30 ml de diclorometano a -80 °C en atmósfera de argón. Se introducen gota a gota 2 ml (28 mmol) de sulfóxido de dimetilo en 8 ml de diclorometano durante 10 minutos. Después de 5 minutos se añade durante el transcurso de 10 minutos una solución de 1,16 g (6 mmol) en 8 ml de diclorometano y 2 ml de dimetilsulfóxido. La mezcla de reacción se agita durante otra hora a -80 °C antes de añadir 5 ml de trietilamina y la mezcla se deja calentar a temperatura ambiente. Se añaden 50 ml de solución saturada de salmuera para la hidrólisis. La fase orgánica se separa, se extrae tres veces con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se evapora. El producto bruto se obtiene con un rendimiento casi cuantitativo.

ETAPA F: Preparación de (**1**).

Una solución de 395 mg (2 mmol) de propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amina y 478 mg (2,5 mmol) de N-(4-oxo-butyl)-benzamida en 1,2-dicloroetano (20 ml) se agita durante aproximadamente 30 minutos. A continuación se añaden 0,75 g (3 mmol) de triacetoxiborohidruo de sodio y la mezcla se agita durante la noche. Después de la hidrólisis con 30 ml de solución acuosa de NaOH 1N la fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra en vacío. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (98:2). El metanol utilizado está saturado con gas NH₃. La evaporación del disolvente produce 1,88 mmol (700 mg) de un aceite viscoso incoloro. La sal de ácido maleico cristaliza en acetonitrilo/éter dietílico.

Rendimiento: 68 %; ESI-MS: 372 (M+H⁺); pf: 152 °C; fórmula: C₂₁H₂₉N₃OS×C₄H₄O₄×0,75H₂O (calculado: C, 59,92; H, 6,94; N, 8,39; encontrado: C, 60,03; H, 7,00; N, 8,27).

EJEMPLO A2

[4-(4,5,6,7-Tetrahidro-benzotiazol-6-ilamino)butyl]-amida del ácido naftalen-2-carboxílico (**2**)

ETAPA A: La 1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-ilamina (**2A**) se sintetiza como se ha descrito para **1A** utilizando metanol que se ha saturado con amoníaco.

ESI-MS: 158 (M+H⁺).

ETAPA B: El dibromhidrato de 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2,6-diamina (**2B**) se obtiene mediante el procedimiento como se describe para **1B** a partir de **2A**.

Rendimiento: 51 %; ESI-MS: 170 (M+H⁺).

ETAPA C: La preparación de la 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-ilamina (**2C**) se lleva a cabo como se describe

para **1C** a partir de **2B**.

Rendimiento: 48 %; ESI-MS: 155 (M+H⁺).

ETAPA D: Preparación de la (4-hidroxi-butil)-amida del ácido naftalen-2-carboxílico (**2D**). Se disuelven 43 mmol (8,2 g) de cloruro de ácido naftalen-2-carboxílico en 50 ml de dioxano y se añade gota a gota a una solución de 112 mmol (10,0 g) de 4-amino-butan-1-ol en 100 ml de dioxano y se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se vierte a continuación en 200 ml de agua con hielo y se filtra. El sólido blanco separado se seca a vacío.

Rendimiento: 6,2 g (59 %); ESI-MS: 244 (M+H⁺).

ETAPA E: La (4-oxo-butil)-amida del ácido naftalen-2-carboxílico (**2E**) se prepara de forma análoga a **1E** a partir de **2D**.

ETAPA F: El compuesto **2** se prepara de forma análoga al **1** a partir de **2C** y **2E**.

Rendimiento: 59 %; ESI-MS: 380 (M+H⁺).

Un ejemplo se cristaliza como la sal de ácido oxálico en metanol/éter dietílico.

Fórmula: C₂₂H₂₅N₃OS×C₂H₂O₄ (calculado: C, 91,39; H, 5,80; N, 8,95; encontrado: C, 61,19; H, 5,87; N, 8,76).

EJEMPLO A3

{4-[Metil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-amida del ácido naftalen-2-carboxílico (**3**)

ETAPA A: La preparación de la (1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-metil-amina (**3A**) se lleva a cabo como se describe para **1A** con una solución acuosa de metilamina al 40 %.

ESI-MS: 172 (M+H⁺).

ETAPA B: El dibromhidrato de N6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2,6-diamina (**3B**) se prepara a partir de **3A** como se describe para **1B**.

Rendimiento: 62 %; ESI-MS: 153(61), 184 (M+H⁺, 100).

ETAPA C: La metil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amina (**3C**) se prepara a partir de **3B** como se describe para **1C**.

Rendimiento: 40 %; ESI-MS: 169 (M+H⁺).

ETAPA D: El compuesto **3** se prepara a partir de **2E** y **3C** como se describe para **1**. El aceite resultante cristaliza como la sal del ácido oxálico en etanol/éter dietílico.

Rendimiento: 25 %; ESI-MS: 394 (M+H⁺); pf: 122 °C; fórmula: C₂₃H₂₇N₃OS×C₂H₂O₄ (calculado: C, 62,09; H, 6,04; N, 8,69; encontrado: C, 61,83; H, 6,30; N, 8,55).

EJEMPLO A4

{4-[Etil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-amida del ácido naftalen-2-carboxílico (**4**)

ETAPA A: La (1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-etilamina (**4A**) se prepara como se describe para **1A** con 7,85 ml (120 mmol) de etilamina líquida refrigerada.

ESI-MS: 141 (15), 186 (M+H⁺, 100).

ETAPA B: El dibromhidrato de N6-etil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2,6-diamina (**4B**) se prepara a partir de **4A** de forma análoga al **1B**.

Rendimiento: 69 %; ESI-MS: 153 (27), 198 (M+H⁺, 100).

ETAPA C: La etil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amina (**4C**) se prepara a partir de **4B** como se describe para **1C**.

Rendimiento: 45 %; ESI-MS: 138 (17), 183 (M+H⁺, 100).

ETAPA D: El compuesto **4** se prepara a partir de **2E** y **4C** como se describe para **1**. La sal del ácido oxálico cristaliza en etanol/éter dietílico.

Rendimiento: 22 %; ESI-MS: 408 (M+H⁺); pf: 120 °C; fórmula: C₂₄H₂₉N₃OS×C₂H₂O₄×0,5H₂O (calculado: C, 61,64; H, 6,37; N, 8,29; encontrado: C, 61,39; H, 6,44; N, 8,25).

EJEMPLO A5

{4-[Propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-amida del ácido naftalen-2-carboxílico (**5**)

El compuesto **2** se disuelve en 30 ml de acetonitrilo. Se añaden 0,3 ml de propionaldehído (4 mmol) y 100 mg de cianoborohidruro de sodio (1,6 mmol) a la mezcla. El pH se ajusta a 5-6 con ácido acético glacial. La mezcla se agita

a temperatura ambiente durante 30 minutos y se alcaliniza con una solución de amoníaco y agua. El producto bruto se extrae con diclorometano, que se seca con sulfato sódico y se evapora para producir aceite marrón. El producto se purifica en un Chromatotron usando diclorometano/metanol 100:1 como eluyente. La base resultante cristaliza como la sal de ácido maleico a partir de metanol/éter dietílico.

5 Rendimiento: 50 %; ESI-MS: 422 (M+H⁺); C₂₅H₃₁N₃OS×C₄H₄O₄×H₂O (calculado: C, 62,68; H, 6,71; N, 7,56; encontrado: C, 62,16; H, 6,74; N, 7,85).

EJEMPLO A6

10 {4-[Alil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-amida del ácido naftalen-2-carboxílico (6)

Una mezcla de 700 mg (1,84 mmol), 0,5 ml de yoduro de alilo (5,5 mmol), 30 ml de acetona seca y 1,0 g (7,4 mmol) de carbonato de potasio se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La suspensión se filtra, el filtrado se concentra en vacío y se purifica a través de cromatografía en columna. El aceite resultante cristaliza en acetonitrilo/éter dietílico como la sal del ácido oxálico.

15 Rendimiento: 35 %; ESI-MS: 420 (M+H⁺); pf: 128 °C; fórmula: C₂₅H₂₉N₃OS×C₂H₂O₄×0,5H₂O (calculado: C, 62,53; H, 6,22; N, 8,10; encontrado: C, 62,25; H, 6,22; N, 7,84).

EJEMPLO A7

20 {4-[Prop-2-inil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-amida del ácido naftalen-2-carboxílico (7)

La preparación de 7 se realiza como se describió para 6 con bromuro de propargilo, acetonitrilo como disolvente y trietilamina como base en lugar de carbonato de potasio. La sal del ácido oxálico cristaliza en acetonitrilo/éter dietílico.

25 Rendimiento: 16 %; ESI-MS: 408 (M+H⁺); pf: 126 °C; fórmula: C₂₅H₂₇N₃OS×C₂H₂O₄×0,75H₂O (calculado: C, 62,23; H, 5,90; N, 8,06; encontrado: C, 61,95; H, 5,74; N, 7,83).

EJEMPLO A8

30 {4-[But-2-inil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-amida del ácido naftalen-2-carboxílico (8)

La preparación se realizó como se describe para 7 con 1-bromo-but-2-ino.

35 Rendimiento: 7 %; ESI-MS: 432 (M+H⁺); pf: 147 °C; fórmula: C₂₆H₂₉N₃OS×C₂H₂O₄×1,25H₂O (calculado: C, 61,80; H, 6,21; N, 7,72; encontrado: C, 61,71; H, 6,13; N, 7,67).

EJEMPLO A9

40 [4-(4,5,6,7-Tetrahidro-benzotiazol-6-ilamino)butil]-amida del ácido benzo[b]tiofen-2-carboxílico (10)

ETAPA A: La preparación de la (4-hidroxi-butil)-amida del ácido benzotiofen-2-carboxílico (10A) se lleva a cabo como se describe para 1D utilizando cloruro de ácido benzotiofen-2-carboxílico.
Rendimiento: 86 %; ESI-MS: 250 (M+H⁺).

45 ETAPA B: Preparación de 10.

Se agita 2C (230 mg, 1,5 mmol) con 10A (382 mg, 1,6 mmol), yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio (437 mg, 1,8 mmol) y DIPEA (243 mg, 1,9 mmol) en propionitrilo (6 ml) a 90 °C durante 3 horas. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente y se añaden 15 ml de agua y 2 g de K₂CO₃ a la mezcla. Después, la mezcla se extrae tres veces con diclorometano y se seca con Na₂SO₄ y se evapora. El producto se purifica por cromatografía ultrarrápida usando diclorometano/metanol 100:4 como eluyente. La cristalización se realiza a partir de metanol/éter dietílico como la sal de ácido oxálico.

50 Rendimiento: 17 %; ESI-MS: 386 (M+H⁺); fórmula: C₂₀H₂₃N₃OS₂×C₂H₂O₄ (calculado: C, 55,56; H, 5,30; N, 8,84; encontrado: C, 55,33; H, 5,34; N, 8,65).

EJEMPLO A10

{4-[Metil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-amida del ácido benzo[b]tiofen-2-carboxílico (11)

60 ETAPA A: La preparación de la (4-oxo-butil)-amida del ácido benzo[b]tiofen-2-carboxílico (11A) se realiza a partir de 10A como se describe para 1E.

ETAPA B: El compuesto 11 se prepara como se describe para 1 de 1C y 11A. La sal de ácido oxálico cristaliza en etanol/éter dietílico.

65 Rendimiento: 58 %; ESI-MS: 400 (M+H⁺); pf: 105 °C; fórmula: C₂₁H₂₅N₃OS₂×C₂H₂O₄×0,5H₂O (calculado: C, 55,40; H, 5,66; N, 8,43; encontrado: C, 55,52; H, 5,52; N, 8,46).

EJEMPLO A11

{4-[Etil-(4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-amida del ácido benzo[b]tiofen-2-carboxílico (12)

- 5 El compuesto **12** se prepara a partir de **2C** como se describe para **11**.
Rendimiento: 24 %; ESI-MS: 414 (M+H⁺); pf: 103 °C; fórmula: C₂₂H₂₇N₃OS₂×C₂H₂O₄×0,5H₂O (calculado: C, 56,23; H, 5,90; N, 8,20; encontrado: C, 55,92; H, 5,94; N, 7,91).

EJEMPLO A12

- 10 {4-[Propil-(4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-amida del ácido benzo[b]tiofen-2-carboxílico (13)

El compuesto **13** se prepara a partir de **10** como se describe para **5**. La sal de ácido oxálico cristaliza en etanol/éter dietílico.

- 15 Rendimiento: 67 %; ESI-MS: 428 (M+H⁺); fórmula: C₂₃H₂₉N₃OS₂×C₂H₂O₄×H₂O×0,25CH₃CN (calculado: C, 56,10; H, 6,23; N, 8,34; encontrado: C, 55,91; H, 6,35; N, 8,76).

EJEMPLO A13

- 20 {4-[Etil-(4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-amida del ácido benzotiazol-6-carboxílico (14)

ETAPA A: Preparación de la (4-hidroxi-butil)-amida del ácido benzotiazol-6-carboxílico (**14A**).

- 25 Se disuelven 2,69 g (15 mmol) de ácido benzotiazol-6-carboxílico en una mezcla de 1,34 g (15 mmol) de 4-amino-butan-1-ol y 70 ml de tetrahidrofurano seco. Se añaden 2,43 g (15 mmol) de CDI, después de agitar durante 30 minutos y después se agita durante una hora adicional. La mezcla se concentra en vacío. El residuo resultante se suspende en diclorometano, se añade agua y la fase orgánica se separa. La fase acuosa se extrae con diclorometano dos veces. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a vacío.

- 30 Rendimiento: 55 %; ESI-MS: 251 (M+H⁺).

ETAPA B: La preparación de la (4-oxo-butil)-amida del ácido benzotiazol-6-carboxílico (**14B**) se lleva a cabo como se describe para **1E** a partir de **14A**.

ETAPA C: La preparación de **14** se lleva a cabo como se describe para 1 utilizando **14B** como eductos.

- 35 Rendimiento: 76 %; ESI-MS: 415 (M+H⁺); pf: 106,5 °C; fórmula: C₂₁H₂₆N₄OS₂×C₂H₂O₄×0,75H₂O (calculado: C, 53,32; H, 5,74; N, 10,81; encontrado: C, 53,23; H, 5,50; N, 10,86).

EJEMPLO A14

- 40 {4-[Propil-(4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-amida del ácido benzotiazol-6-carboxílico (15)

La preparación de **15** se lleva a cabo como se describe para **5** a partir de 197 mg (1 mmol) de **1C** y 300 mg (1,2 mmol) de **14B**.

- 45 Rendimiento: 60 %; ESI-MS: 429 (M+H⁺); fórmula: C₂₂H₂₈N₄OS₂×C₂H₂O₄×0,75H₂O (calculado: C, 54,17; H, 5,97; N, 10,53; encontrado: C, 54,21; H, 6,15; N, 10,14).

EJEMPLO A15

50 N-{4-[propil-(4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-cinamoilamida (16)

ETAPA A: La preparación de la N-(4-hidroxi-butil)-cinamoilamida (**16A**) se lleva a cabo como se describe para 1D a partir de cloruro de cinamoilo.

Rendimiento: 82 %; ESI-MS: 220 (M+H⁺)

- 55 ETAPA B: La preparación de N-[4-(4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-6-il-amino)-butil]-cinamoilamida (**16B**) se lleva a cabo como se describe para **10** utilizando **16A** como educto. El aceite resultante no es puro y se usa tal cual en la etapa de reacción adicional.

ETAPA C: La preparación de **16** se lleva a cabo como se describe para **5** usando **16B** y propionaldehído como eductos.

- 60 Rendimiento: 19 % (de acuerdo con 16A) ESI-MS: 398 (M+H⁺); fórmula: C₂₃H₃₁N₃O₁S₁×C₄H₄O₄×H₂O×0,35CH₃CN (calculado: C, 58,98; H, 7,16; N, 8,32; encontrado: C, 58,80; H, 6,86; N, 8,67).

65

EJEMPLO A16

2,4-Dicloro-N- [4-[propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil]-cinamoilamida (17)

5 ETAPA A: Preparación de 2,4-dicloro-N-(4-hidroxi-butil)-cinamoilamida (17A).
El cloruro de 2,4-diclorocinamoilo se agita en cloruro de tionilo durante 2 horas a 60 °C. El cloruro de tionilo se evapora y el residuo resultante se utiliza para el procedimiento descrito para 1D.
Rendimiento: 87 %.

10 ETAPA B: Preparación de 2,4-dicloro-N-(4-oxo-butil)-cinamoilamida (17B).
Una mezcla de 1,0 g (3,6 mmol) 17A, 947 mg (2,5 mmol) de dicromato de piridinio, 1,1 g (10,8 mmol) de anhídrido acético, 6 ml de N,N-dimetilformamida y 30 ml de diclorometano se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la filtración a través de gel de sílice el diclorometano se evapora en vacío. La solución resultante en N,N-dimetilformamida se usa tal cual en la siguiente etapa de reacción.

15 ETAPA C: La preparación de 17 se realiza como se describió para 5 utilizando 1C y 17B como materiales de partida. La sal de ácido oxálico cristaliza en metanol/éter dietílico.
Rendimiento: 21 %; ESI-MS: 466 (M+H⁺); fórmula: C₂₃H₂₉Cl₂N₃OS×C₂H₂O₄×3H₂O (calculado: C, 49,18; H, 6,11; N, 6,88; encontrado: C, 49,36; H, 5,80; N, 6,59).

EJEMPLO A17

4-Fluoro-N-[4-[propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil]-cinamoilamida (18)

25 ETAPA A: La preparación de 4-fluoro-N-(4-hidroxi-butil)-cinamoilamida (18A) se lleva a cabo como se describe para 17A utilizando ácido 4-fluorocinámico como educto.
Rendimiento: 68 %

30 ETAPA B: La preparación de 4-fluoro-N-(4-oxo-butil)-cinamoilamida (18B) se lleva a cabo como se describe para 17B a partir de 18A.

35 ETAPA C: La preparación de 18 se lleva a cabo como se describe para 5 usando 1C y 18B como material de partida. La sal de ácido oxálico cristaliza en metanol/éter dietílico.
Rendimiento: 26 %; ESI-MS: 416 (M+H⁺); fórmula: C₂₃H₃₀FN₃OS×C₂H₂O₄×1,5H₂O (C, 56,38; H, 6,62; N, 7,89; encontrado: C, 56,39; H, 6,67; N, 7,63).

EJEMPLO A18

{4-[Propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-amida del ácido 2-(4-cloro-fenil)-tiazol-5-carboxílico (19)

40 ETAPA A: La (4-hidroxi-butil)-amida del ácido 2-(4-cloro-fenil)-tiazol-5-carboxílico (19A) se prepara como se describe para 17A a partir del ácido 2-(4-cloro-fenil)-tiazol-5-carboxílico.
Rendimiento: 95 %; ESI-MS: 311 (M+H⁺).

45 ETAPA B: La [4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-ilamino)-butil]-amida del ácido 2-(4-cloro-fenil)-tiazol-5-carboxílico (19B) se prepara a partir de 19A como se describe para 10.
Rendimiento: 39 %; ESI-MS: 447 (M+H⁺).

50 ETAPA C: El compuesto 19 se prepara como se describe para 10.
Los eductos son 19B y propionaldehído.
ESI-MS: 489 (M+H⁺); fórmula:
C₂₄H₂₉CIN₄OS₂×C₄H₄O₄×H₂O×0,1CH₃CN (calculado: C, 54,00; H, 5,67; N, 9,15; encontrado: C, 53,61; H, 5,94; N, 9,53).

EJEMPLO A19

{4-[Propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-amida del ácido ciclohexanocarboxílico (20)

60 ETAPA A: La preparación de la 4,4-dietoxi-butil)-amida del ácido ciclohexanocarboxílico (20A) se lleva a cabo con cloruro de ciclohexanocarbonilo y 4,4-dietoxi-butilamina como se describe para 1D. El producto bruto se obtiene con un rendimiento casi cuantitativo.
ESI-MS: 226 (100), 272 (M+H⁺, 12).

65 ETAPA B: Preparación de la (4-oxo-butil)-amida del ácido ciclohexanocarboxílico (20B).
Se añaden 1,09 g (4 mmol) de 20A, 5 ml de ácido acético, 2,5 ml de ácido clorhídrico acuoso 1N y 20 ml de etanol y se agitan durante 16 horas bajo atmósfera de argón. El etanol se evapora. Después, el residuo

resultante se dispersa en diclorometano y se extrae con solución de bicarbonato de sodio saturado. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio y el disolvente se evapora en vacío. El producto bruto se obtuvo con un rendimiento casi cuantitativo.

- 5 ETAPA C: La preparación de **20** se realiza con **20B** como se describe para 1.
Rendimiento: 67 %; ESI-MS: 378 (M+H⁺); pf: 130 °C; fórmula: C₂₁H₃₅N₃OS×C₄H₄O₄ (Calculado: C, 60,82; H, 7,96; N, 8,51; encontrado: C, 60,63; H, 7,98; N, 8,25).

EJEMPLO A20

- 10 {4-[Propil-(4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-amida del ácido piperidin-1-carboxílico (**21**)

- 15 ETAPA A: La preparación de la (4,4-dietoxi-butyl)-amida del ácido piperidin-1-carboxílico (**21A**) se lleva a cabo con cloruro de piperidin-1-carbonilo como se describe para **20A**.
ESI-MS: 227 (100), 273 (M+H⁺, 20).

ETAPA B: La preparación de la (4-oxo-butyl)-amida del ácido piperidin-1-carboxílico (**21B**) se realiza con **21A** como se describe para **20B**.

- 20 ETAPA C: La preparación de **21** se realiza con **20B** como se describe para 1.
Rendimiento: 40 %; ESI-MS: 379 (M+H⁺); pf: 71 °C; fórmula: C₂₀H₃₄N₄OS×1,3C₄H₄O₄ (calculado: C, 57,17; H, 7,46; N, 10,58; encontrado: C, 57,19; H, 7,57; N, 10,38).

EJEMPLO A21

- 25 1-Ciclohexil-3-{4-[propil-(4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-urea (**22**)

- 30 ETAPA A: La preparación de 1-ciclohexil-3-(4-hidroxi-butyl)-urea (**22A**) se lleva a cabo con isocianato de ciclohexilo como se describe para **1D**.
Rendimiento: 97 %; ESI-MS: 213 (M+H⁺).

- 35 ETAPA B: La preparación de 1-ciclohexil-3-(4-oxo-butyl)-urea (**22B**) se realiza con **22A** como se describe para **1E**.
Rendimiento: 91 %.

- ETAPA C: La preparación de **22** se realiza con **22B** como se describe para 1.
Rendimiento: 27 %; ESI-MS: 393 (M+H⁺); pf: 149 °C; fórmula: C₂₁H₃₆N₄OS×C₄H₄O₄×H₂O (calculado: C, 57,06; H, 7,97; N, 10,51; encontrado: C, 57,01; H, 8,04; N, 10,64).

Ejemplo A22

{4-[Propil-(4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-amida del ácido 1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-carboxílico

- 45 ETAPA A: Preparación de cloruro de 1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-carbonilo (**23A**).
Se disuelven 60,5 mmol (1,15 g) de 1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-carboxílico en 20 ml de tolueno, se añaden 20 ml de cloruro de tionilo, la mezcla se calienta a 60 °C en un baño de aceite durante 2 horas. A continuación, la mezcla se concentra en vacío. El tolueno se añade al residuo y se evapora de nuevo. El producto bruto se obtiene con un rendimiento casi cuantitativo.
ESI-MS: 131 (100), 159 (82), 196 (M+H⁺, 82).

- 50 ETAPA B: La (4,4-dietoxi-butyl)-amida del ácido 1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-carboxílico (**23B**) se prepara a partir de **23A** como se describe para **20A**.
ESI-MS: 274 (100), 320 (M+H⁺, 37).

- 55 ETAPA C: La (4-oxo-butyl)-amida del ácido 1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-carboxílico (**23C**) se prepara a partir de **23B** como se describe para **20B**.

- 60 ETAPA D: **23** se prepara a partir de **23B** como se describe para 1.
Rendimiento: 42 %; ESI-MS: 426 (M+H⁺); pf: 138 °C; fórmula: C₂₅H₃₅N₃OS×C₄H₄O₄ (calculado: C, 64,30; H, 7,26; N, 7,76; encontrado: C, 64,05; H, 7,20; N, 7,66).

EJEMPLO A23

- 65 {4-[Propil-(4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-amida del ácido 3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (**24**)

ETAPA A: Preparación de cloruro de 3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonilo (**24A**).

A 3,0 g (10 mmol) de trifosgeno en 30 ml de diclorometano a -80 °C se añade 2,32 ml (28,8 mmol) de piridina. A continuación se añade 3,83 g (28,8 mmol) de 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina durante un período de 10 minutos. Se deja que la mezcla de reacción se caliente a temperatura ambiente y se agita durante otras 2 horas. Se añaden 20 ml de ácido clorhídrico 1 N para la hidrólisis. La fase orgánica se separa, se lava con solución de bicarbonato de sodio saturado y se seca con sulfato de sodio. Después de la evaporación del disolvente, el producto bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano como eluyente.

Rendimiento: 75 %; ESI-MS: 134 (100), 160 (8), 196 (M+H⁺, 12).

ETAPA B: La (4,4-dietoxi-butil)-amida del ácido 3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (**24B**) se prepara a partir de **24A** como se describe para **20A**.

ESI-MS: 275 (100), 321 (M+H⁺, 28).

ETAPA C: La (4-oxo-butil)-amida del ácido 3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico se prepara a partir de **24B** como se describe para **20B**.

ETAPA D: **24** se prepara a partir de **24B** como se describe para **1**.

Rendimiento: 26 %; ESI-MS: 327 (M+H⁺); pf: 125 °C; fórmula: C₂₄H₃₄N₄OS×1,3C₄H₄O₄ (calculado: C, 60,73; H, 6,84; N, 9,70; encontrado: C, 60,58; H, 6,95; N, 9,62).

EJEMPLO A24

{4-[Propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-amida del ácido 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (**25**)

ETAPA A: El cloruro de 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonilo (**25A**) se prepara a partir de 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina como se describe para **24A**.

Rendimiento: 94 %; ESI-MS: 220 (88), 256 (M+H⁺, 100).

ETAPA B: La (4-hidroxi-butil)-amida del ácido 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (**25B**) se prepara a partir de **25A** como se describe para **1D**.

Rendimiento: 67 %; ESI-MS: 307 (M-H⁺).

ETAPA C: La (4-oxo-butil)-amida del ácido 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (**25C**) se prepara a partir de **25B** como se describe para **1E**. El producto bruto se obtuvo con un rendimiento casi cuantitativo.

ETAPA D: El compuesto **25** se prepara a partir de **25C** como se describe para **1**.

Rendimiento: 75 %; ESI-MS: 487 (M+H⁺); pf: 106 °C; fórmula: C₂₆H₃₈N₄O₃S×C₄H₄O₄×0,5H₂O (calculado: C, 58,50; H, 7,08; N, 9,16; encontrado: C, 58,90; H, 7,23; N, 8,85).

EJEMPLO A25

{4-[Propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)amino]butil}amida del ácido indan-2-carboxílico

ETAPA A: El cloruro de indan-2-carbonilo (**26A**) se prepara a partir del ácido indan-2-carboxílico como se describe para **23A**.

ETAPA B: La (4-hidroxi-butil)amida del ácido indan-2-carboxílico (**26B**) se prepara a partir de **26A** como se describe para **1D**.

Rendimiento: 62 %; ESI-MS: 234 (M+H⁺, 81), 256 (M + Na⁺, 100).

ETAPA C: La (4-oxo-butil)amida del ácido indan-2-carboxílico (**26C**) se prepara a partir de **26B** como se describe para **1E**.

Rendimiento: 99 %.

ETAPA D: **26** se prepara a partir de **26C** como se describe para **1**.

Rendimiento: 36 %; ESI-MS: 412 (M+H⁺); pf: 119 °C; fórmula: C₂₄H₃₃N₃OS×C₄H₄O₄×H₂O (C, 61,63; H, 7,20; N, 7,70; encontrado: C, 61,49; H, 7,11; N, 7,46).

EJEMPLO A26

{4-[Propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-amida del ácido 1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (**27**)

ETAPA A: El cloruro de 1,3-dihidro-isoindol-2-carbonilo (**27A**) se prepara a partir del 2,3-dihidro-1H-isoindol como se ha descrito para **24A**.

Rendimiento: 77 %; ESI-MS: 182 (M+H⁺).

ETAPA B: La (4-hidroxibutil)amida del ácido 1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (**27B**) se prepara a partir de **27A** como se describe para **1D**.

5 Rendimiento: 97 %; ESI-MS: 235 (M+H⁺, 30), 257 (M+Na⁺, 100).

ETAPA C: La (4-oxo-butil)-amida del ácido 1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (**27C**) se prepara a partir de **27B** como se describe para **1E**. El producto bruto se obtiene con un rendimiento casi cuantitativo.

10 ETAPA D: **27** se prepara a partir de **27C** como se describe para **1**.

Rendimiento: 76 %; ESI-MS: 413 (M+H⁺); pf: 118 °C; fórmula: C₂₃H₃₂N₄OS×C₄H₄O₄×H₂O (C, 59,32; H, 7,01; N, 10,25; encontrado: C, 58,95; H, 7,00; N, 10,10).

EJEMPLO A27

15

{2-[Etil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-etil}-amida del ácido naftalen-2-carboxílico (**32**)

ETAPA A: Preparación de la (2-hidroxi-etil)-amida del ácido naftalen-2-carboxílico (**32A**).

20 A una mezcla de 3,15 g (30 mmol) de 2,2-dimetoxi-etilamina y 40 ml de dioxano se añade 1,91 g (10 mmol) de cloruro de naftalen-2-carbonilo. Después de agitar durante la noche la solución se vierte minuciosamente en 200 ml de agua con hielo. La filtración proporciona el producto en un rendimiento casi cuantitativo como un sólido blanco.

ETAPA B: La (2-oxo-etil)-amida del ácido naftalen-2-carboxílico (**32B**) se prepara a partir de **32A** como se describe para **20B**.

25

Rendimiento: 39 %

ETAPA C: El compuesto **32** se prepara a partir de **32B** y **1C** como se describe para **1**. La sal de ácido oxálico cristaliza en etanol/éter dietílico.

30

Rendimiento: 34 %; ESI-MS: 380 (M+H⁺); pf: 110 °C; fórmula: C₂₂H₂₅N₃OS×C₂H₂O₄ (calculado: C, 61,39; H, 5,80; N, 8,95; encontrado: C, 61,17; H, 5,69; N, 8,73).

EJEMPLO A28

35 1-Indan-2-il-3-{4-[propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)amino]butil}urea (**60**)

ETAPA A: Preparación de 2-isocianatoindano (**60A**).

Una solución de 1,53 g (11,5 mmol) de indan-2-ilamina y 1,39 ml (11,5 mmol) en 40 ml de dioxano seco se agita durante 2 horas a 70 °C en atmósfera de argón y después se concentra a vacío. Rendimiento: 85 %

40

ETAPA B: La 1-(4-hidroxibutil)-3-indan-2-ilurea (**60B**) se prepara a partir de **60A** como se describe para **1D**.

Rendimiento: 61 %; ESI-MS: 249 (M+H⁺).

ETAPA C: La 1-indan-2-il-3-(4-oxo-butil)urea (**60C**) se prepara a partir de **60B** como se describe para **1E**. El producto se obtiene con un rendimiento casi cuantitativo.

45

ETAPA D: El compuesto **60** se prepara a partir de **1C** y **60C** como se describe para **1**. La sal de ácido maleico cristaliza en acetonitrilo/éter dietílico.

50

Rendimiento: 11 %; ESI-MS: 427 (M+H⁺); pf: 93 °C; fórmula: C₂₄H₃₄N₄OS×1.5C₄H₄O₄×0,5H₂O (calculado: C, 59,10; H, 6,78; N, 9,19; encontrado: C, 58,76; H, 6,84; N, 8,86).

EJEMPLO A29

55 {4-[Propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)amino]butil}amida del ácido 4-fenilpiperazin-1-carboxílico (**61**)

ETAPA A: El cloruro de 4-fenilpiperazin-1-carbonilo (**61A**) se prepara a partir de 1-fenilpiperazina como se describe para **24 A**.

Rendimiento: 83 %; ESI-MS: 163 (100), 189 (m-Cl-, 75), 225 (M+H⁺, 44); pf: 79,5 °C.

60

ETAPA B: La (4,4-dietoxibutil)amida del ácido 4-fenilpiperazin-1-carboxílico (**61B**) se prepara a partir de **61A** como se describe para **20A**. El producto se obtiene con un rendimiento casi cuantitativo.

ETAPA C: La (4-oxibutil)amida del ácido 4-fenilpiperazin-1-carboxílico

65

(**61C**) se prepara a partir de **61B** como se describe para **20B**. El producto se obtiene con un rendimiento casi cuantitativo.

ETAPA D: El compuesto **61** se prepara a partir de **1C** y **61C** como se describe para **1**. La sal de ácido maleico cristaliza en acetonitrilo/éter dietílico.

Rendimiento: 68 %; ESI-MS: 456 (M+H⁺); pf: 120 °C; fórmula: C₂₅H₃₇N₅OS×C₄H₄O₄×1,5H₂O (calculado: C, 58,20; H, 7,30; N, 11,48; encontrado: C, 58,17; H, 7,41; N, 11,70).

5

EJEMPLO A30

{4-[Propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)amino]butil} amida del ácido 4-fenil-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (**62**)

10

ETAPA A: El cloruro de 4-fenil-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carbonilo (**62A**) se prepara a partir de la 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina como se describe para **24A**.

Rendimiento: 95 %; ESI-MS: 160 (M-COCl+2H⁺, 100), 222 (M+H⁺, 83); pf: 63 °C.

15

ETAPA B: La (4-hidroxibutil)amida del ácido 4-fenil-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (**62B**) se prepara a partir de **62A** como se describe para **1D**. El producto se obtiene con un rendimiento casi cuantitativo.

ETAPA C: La (4-oxo-butil)amida del ácido 4-fenil-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (**62C**) se prepara a partir de **62B** como se describe para **1E**. El producto se obtiene con un rendimiento casi cuantitativo.

20

ETAPA D: El compuesto **62** se prepara a partir de **62C** y **1C** como se describe para **1**. La sal de ácido maleico cristaliza en acetonitrilo/éter dietílico.

Rendimiento: 45 %; ESI-MS: 456 (M+H⁺); pf: 115 °C; fórmula: C₂₆H₃₆N₄OS×C₄H₄O₄×H₂O (calculado: C, 61,41; H, 7,22; N, 9,55; encontrado: C, 61,36; H, 7,26; N, 9,27).

25

EJEMPLO A31

N-(4-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-6-ilamino)butil)benzo[d]tiazol-2-carboxamida (**63**)

30 ETAPA A: Preparación de (1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-amina

A una solución de 9,36 g (60 mmol) de 1,4-ciclohexanodiona monoetileno acetal en 60 ml de metanol que se ha saturado con amoníaco, se añade 0,6 g de paladio sobre carbono (10 %). La mezcla se agita durante la noche bajo presión de hidrógeno de 4 bar. La filtración sobre Celite y la concentración en vacío proporciona el producto bruto con un rendimiento casi cuantitativo.

35

ETAPA B: Preparación del dibromhidrato de 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2,6-diamina

Una solución de 9,43 g (60 mmol) de (1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il) amina en 120 ml de ácido bromhídrico acuoso concentrado se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente y después se añade 3,12 ml (60 mmol) de bromo. Después de agitación adicional durante 15 minutos, se añade 4,56 g (60 mmol) de tiourea. La solución resultante se agita durante a temperatura ambiente hasta que se observa una precipitación blanca. Después la mezcla se calienta durante 2 horas a 90 °C. Después, la mezcla de reacción transparente se concentra a vacío. El residuo sólido se suspende en etanol, se calienta a reflujo y se filtra después de enfriar a temperatura ambiente. El residuo resultante se seca a alto vacío.

40

45

ETAPA C: Preparación de la (4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amina

A una solución de 12,8 g (38,9 mmol) de dibromhidrato de 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2,6-diamina en 220 ml de ácido clorhídrico concentrado acuoso a -30 °C se añade gota a gota 66,3 ml de una solución acuosa de nitrito 1N durante el transcurso de 30 minutos. Después de agitación adicional durante 1 hora a la misma temperatura se añade 5,44 ml (52,5 mmol) de una solución acuosa de ácido hipofosfórico al 50 %. La mezcla de reacción se almacena a 4 °C durante la noche. Después de haber enfriado la solución de nuevo a -30 °C la mezcla se basicifica lentamente con una solución acuosa de hidróxido sódico al 40 % manteniendo la temperatura a -30 °C. La mezcla resultante se calienta hasta temperatura ambiente y se extrae con cloroformo/etanol 5:1 (3 x 250 ml). La solución se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra en vacío. El producto obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol

50

55

ETAPA D: Preparación de la N-(4-hidroxibutil)benzotiazol-2-carboxamida

60

Se agita 1 g (5 mmol) de cloruro de benzotiazol-2-carbonilo, 542 mg (6 mmol) de 4-aminobutan-1-ol y 1,4 g (10 mmol) de K₂CO₃ en acetonitrilo durante tres días a temperatura ambiente. El disolvente se evapora y el producto se disuelve en acetato de etilo y se lava con HCl 2N y agua. Después de la evaporación del disolvente, el semisólido amarillo cristaliza en acetato de etilo.

65

ETAPA E: Preparación de la *N*-(4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-ilamino) butil)benzotiazol-2-carboxamida (63)

- 5 A una solución de 339 mg (1,4 mmol) de *N*-(4-hidroxi)butil)benzotiazol-2-carboxamida, 198 mg (1,2 mmol) de 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il-amina y 210 mg (1,6 mmol) de DIPEA en 6 ml de propionitrilo se añade 0,39 g (1,6 mmol) de yoduro de cianometiltrimetilfosfonio en atmósfera de argón. La mezcla se calienta durante 2 horas a 90 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente se añade 10 ml de una solución de NaHCO₃ saturado y 20 ml de CH₂Cl₂. La fase orgánica se extrae con 10 ml de agua tres veces. Después del secado y la eliminación del disolvente en vacío, el aceite marrón obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice.
- 10 Rendimiento: 29 %
ESI-MS 387 (M+H⁺, 100); fórmula: C₁₈H₂₂N₄OS₂

EJEMPLO A32

- 15 4-Fenil-*N*-(4-(propil-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-6-il)amino)butil) piperidin-1-carboxamida (64)
ETAPA A: Preparación de la (1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)propil-amina

- 20 A una solución de 9,36 g (60 mmol) de 1,4-ciclohexanodiona monoetileno acetal en 60 ml de metanol y 9,84 ml (120 mmol) de propilamina se añade 0,6 g de paladio sobre carbono (10 %). La mezcla se agita durante la noche bajo presión de hidrógeno de 4 bar. La filtración sobre Celite y la concentración en vacío proporciona el producto bruto con un rendimiento casi cuantitativo. ESI-MS: 141 (12), 200 (M+H⁺, 100).

ETAPA B: Preparación del dibromhidrato de *N*6-propil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2,6-diamina

- 25 Una solución de 12,0 g (60 mmol) de (1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-propil-amina en 120 ml de ácido bromhídrico concentrado acuoso se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente y después se añade 3,12 ml (60 mmol) de bromo. Después de agitación adicional durante 15 minutos se añade 4,56 g (60 mmol) de tiourea. La solución resultante se agita durante a temperatura ambiente hasta que se observa una precipitación blanca. Después la mezcla se calienta durante 2 horas a 90 °C. Después, la mezcla de reacción transparente se concentró a vacío. El residuo sólido se suspende en etanol, se calienta a reflujo y se filtra después de enfriar a temperatura ambiente. El residuo resultante se seca a alto vacío.
- 30 Rendimiento: 64 %; ESI-MS: 153 (57), 212 (M+H⁺, 100).

ETAPA C: Preparación de la propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amina

- 35 A una solución de 14,5 g (38,9 mmol) de dibromhidrato de *N*6-propil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2,6-diamina en 220 ml de ácido clorhídrico acuoso concentrado a -30 °C se añade gota a gota 66,3 ml de una solución acuosa de nitrito 1N en el transcurso de 30 minutos. Después de agitación adicional durante 1 hora a la misma temperatura se añade 5,44 ml (52,5 mmol) de una solución acuosa de ácido hipofosfórico al 50 %. La mezcla de reacción se almacena a 4 °C durante la noche. Después de haber enfriado la solución de nuevo a -30 °C la mezcla se basificó lentamente con una solución acuosa de hidróxido sódico al 40 % manteniendo la temperatura a -30 °C. La mezcla resultante se calienta hasta temperatura ambiente y se extrae con cloroformo/etanol 5:1 (3 x 250 ml). La solución se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra en vacío. El aceite de color pardo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol 97:3 en una atmósfera de amoníaco.
- 40 Rendimiento: 66 %; ESI-MS: 197 (M+H⁺).
- 45

ETAPA D: Preparación de 4-fenilpiperidina-1-carbonilo

- 50 A 0,68 g (2,26 mmol) de trifosgeno en 6,8 ml de diclorometano a -80 °C se añade 0,52 ml (6,5 mmol) de piridina. A continuación se añade 1,05 g de 4-fenilpiperidina (6,5 mmol) durante un periodo de 10 minutos. Se deja que la mezcla de reacción se caliente a temperatura ambiente y se agita durante otras 2 horas. Se añade 4,5 ml de ácido clorhídrico 1 N para la hidrólisis. La fase orgánica se separa, se lava con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se seca con sulfato de sodio. Después de la evaporación del disolvente, el producto bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano como eluyente
- 55 Rendimiento: 96 %; ESI-MS: 163 (100), 189 (M-Cl⁻, 75), 225 (M+H⁺, 44).

ETAPA E: Preparación de la *N*-(4,4-dietoxibutil)-4-fenilpiperidin-1-carboxamida

- 60 Una solución de 895 mg (4 mmol) de cloruro de 4-fenilpiperidin-1-carbonilo en 4 ml de diclorometano se añade a 0,69 ml (4 mmol) de 4,4-dietoxibutilamina y 1,68 ml (12 mmol) de trietilamina disueltos en 20 ml de diclorometano. La mezcla se agita durante la noche. Se añaden 20 ml de solución saturada de carbonato de sodio. La fase orgánica se separa, se seca con sulfato de sodio y el disolvente se evapora.
- Rendimiento: 100 %; ESI-MS: 303 (100), 371 (M + Na⁺, 83).

- 65 ETAPA F: Preparación de la *N*-(4-oxobutil)-4-fenilpiperidin-1-carboxamida

Se añaden 1,39 g (4 mmol) de *N*-(4,4-dietoxibutil)-4-fenilpiperidin-1-carboxamida, 5 ml de ácido acético, 2,5 ml de ácido clorhídrico acuoso 1N y 20 ml de etanol y se agitan durante 16 horas bajo atmósfera de argón. El etanol se evapora. Después, el residuo resultante se dispersa en diclorometano y se extrae con solución de bicarbonato de sodio saturado. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio y el disolvente se evapora en vacío. El producto bruto se obtiene con un rendimiento casi cuantitativo.

ETAPA G: Preparación de la 4-fenil-*N*-(4-(propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)amino)piperidin-1-carboxamida

Una solución de 713 mg (2,6 mmol) de *N*-(4-oxobutil)-4-fenilpiperidin-1-carboxamida y 395 mg (2 mmol) de propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amina en 1,2-dicloroetano (20 ml) se agita durante aproximadamente 30 minutos. A continuación se añade 0,75 g (3 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio y la mezcla se agita durante la noche. Después de la hidrólisis con 30 ml de una solución acuosa de NaOH 1N la fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra en vacío. El producto bruto obtenido se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

Rendimiento: 34 %; ESI-MS: 455 (M+H⁺, 100); pf: 56 °C; fórmula:

C₂₆H₃₈N₄OS×C₄H₄O₄×C₄H₄O₄×0,75H₂O (calculado: C, 61,67; H, 7,50; N, 9,59; encontrado: C, 61,44; H, 7,37; N, 9,43).

EJEMPLO A33

N-(4-Propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)butil-adamantil-1-carboxamida (65)

ETAPA A: Preparación de (1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-propil-amina

A una solución de 9,36 g (60 mmol) de 1,4-ciclohexanodiona monoetileno acetal en 60 ml de metanol y 9,84 ml (120 mmol) de propilamina se añade 0,6 g de paladio sobre carbono (10 %). La mezcla se agita durante la noche bajo presión de hidrógeno de 4 bar. La filtración sobre Celite y la concentración en vacío proporciona el producto bruto con un rendimiento casi cuantitativo. ESI-MS: 141 (12), 200 (M+H⁺, 100).

ETAPA B: Preparación del dibromhidrato de N⁶-propil-4,5,6,7-tetrahidro- benzotiazol-2,6-diamina

Una solución de 12,0 g (60 mmol) de (1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-propil-amina en 120 ml de ácido bromhídrico concentrado acuoso se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente y después se añade 3,12 ml (60 mmol) de bromo. Después de agitación adicional durante 15 minutos, se añade 4,56 g (60 mmol) de tiourea. La solución resultante se agita durante a temperatura ambiente hasta que se observa una precipitación blanca. Después la mezcla se calienta durante 2 horas a 90 °C. Después, la mezcla de reacción transparente se concentra a vacío. El residuo sólido se suspende en etanol, se calienta a reflujo y se filtra después de enfriar a temperatura ambiente. El residuo resultante se seca a alto vacío.

Rendimiento: 64 %; ESI-MS: 153 (57), 212 (M+H⁺, 100).

ETAPA C: Preparación de la propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il) -amina

A una solución de 14,5 g (38,9 mmol) de dibromhidrato de N⁶-propil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2,6-diamina en 220 ml de ácido clorhídrico acuoso concentrado a -30 °C se añade gota a gota 66,3 ml de una solución acuosa de nitrito 1N en el transcurso de 30 minutos. Después de agitación adicional durante 1 hora a la misma temperatura se añade 5,44 ml (52,5 mmol) de una solución acuosa de ácido hipofosfórico al 50 %. La mezcla de reacción se almacena a 4 °C durante la noche. Después de haber enfriado la solución de nuevo a -30 °C la mezcla se basifica lentamente con una solución acuosa de hidróxido sódico al 40 % manteniendo la temperatura a -30 °C. La mezcla resultante se calienta hasta temperatura ambiente y se extrae con cloroformo/etanol 5:1 (3 x 250 ml). La solución se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra en vacío. El aceite de color pardo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol 97:3 en una atmósfera de amoníaco.

Rendimiento: 66 %; ESI-MS: 197 (M+H⁺).

ETAPA D: Preparación de *N*-(4,4-dietoxibutil)adamantilcarboxamida

Una solución de 1,19 g (6 mmol) de cloruro de ácido adamantil-1-carboxílico en 6 ml de diclorometano se añade a 1,04 ml (6 mmol) de 4,4-dietoxibutil-1-amina y 2,52 ml (18 mmol) de trietilamina disueltos en 30 ml de diclorometano. La mezcla se agita durante la noche. Se añaden 30 ml de solución saturada de carbonato de sodio. La fase orgánica se separa, se seca con sulfato de sodio y se evapora el disolvente.

Rendimiento: 100 %

ETAPA E: Preparación de la *N*-(4-oxobutil-)adamantilcarboxamida

Se añaden 1,94 g (6 mmol) de *N*-(4,4-dietoxibutil)adamantilcarboxamida, 7,5 ml de ácido acético, 3,75 ml de ácido clorhídrico acuoso 1N y 30 ml de etanol y se agita durante 16 horas bajo atmósfera de argón. El etanol se evapora. Después, el residuo resultante se dispersa en diclorometano y se extrae con solución de bicarbonato de sodio

saturado. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio y el disolvente se evapora en vacío.
Rendimiento: 92 % ESI-MS: 250 (M+H⁺, 100).

ETAPA F: Preparación de la adamantan-1-amida del ácido

5 5-(propil-(4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-6-il)amino)pentano-carboxílico

Una solución de 395 mg (2 mmol) de propil-(4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-6-il)-amina y 748 mg (3 mmol) de N-(4-oxobutil)-adamantilcarboxamida en 1,2 dicloroetano (20 ml) se agita durante aproximadamente 30 minutos. A continuación se añade 0,75 g (3,5 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio y la mezcla se agita durante la noche.
10 Después de la hidrólisis con 30 ml de solución acuosa de NaOH 1N la fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra en vacío. El producto bruto obtenido se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

Rendimiento: 53 %; ESI-MS: 430 (M+H⁺, 100); pf: 114 °C; fórmula: C₂₅H₃₉N₃OS×C₂H₂O₄xH₂O (calculado: C, 60,31; H, 8,06; N, 7,81; encontrado: C, 59,96; H, 7,82; N, 7,46).

15 EJEMPLO B

Los inventores sintetizaron 7 compuestos adicionales de acuerdo con la presente invención mediante el empleo de los métodos que figuran a continuación en los Ejemplos B1 a B7 con referencia, en su caso, a los métodos descritos en la sección métodos de síntesis que sigue.

20 EJEMPLO B1

Naftalen-2-ilamida del ácido 5-[propil-(4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-6-il)-amino]pentanoico (9)

25 ETAPA A: La naftalen-2-ilamida del ácido 5-bromo-pentanoico (9A) puede prepararse a partir del cloruro de naftaloilo y del 5-bromopentanoilo como se describe para 1D. El producto bruto se obtiene con un rendimiento casi cuantitativo.

30 ETAPA B: 9 se prepara a partir de 1C y 9A utilizando el mismo método que para 6 con acetona como disolvente y trietilamina como base. La temperatura de reacción es de 50 °C. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se suspende en agua, se alcaliniza con solución de hidróxido de sodio y se extrae tres veces con diclorometano. Después de la evaporación de las fases orgánicas combinadas el producto cristaliza como la sal de ácido maleico a partir de acetonitrilo/éter dietílico.

35 Rendimiento: 11 %; ESI-MS: 422 (M+H⁺); pf: 85 °C; fórmula: C₂₅H₃₁N₃OS×C₄H₄O₄ (calculado: C, 64,78; H, 6,56; N, 7,82; encontrado: C, 64,56; H, 6,75; N, 7,56).

EJEMPLO B2

40 N-Propil-4-[[propil-(4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-6-il)amino]metil]-N- (4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-6-il)benzamida (42)

45 ETAPA A: Preparación del éster metílico del ácido 4-[[propil-(4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-6-il)amino]metil]benzoico (42A). 42A se prepara a partir del éster metílico del ácido 4-formil-benzoico y 1C como se describe para 1.
Rendimiento: 74 %; ESI-MS: 345 (M+H⁺).

50 ETAPA B: Preparación del ácido 4-[[propil-(4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-6-il)-amino]-metil]-benzoico (42B). Una mezcla de 1,93 g (5,6 mmol) de 42A, 840 mg (21 mmol) de hidróxido de sodio y 25 ml de agua se agita durante 4 horas a 80 °C. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente y después se neutraliza con ácido acético y se extrae tres veces con diclorometano. Las fracciones orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio, y el disolvente se evapora en vacío.
Rendimiento: 97 %

55 ETAPA C: El cloruro de 4-[[Propil-(4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-6-il)- amino]metil]-benzoilo (42C) se prepara a partir de 42B como se describe para 23A. El producto bruto se obtuvo con un rendimiento casi cuantitativo.

60 ETAPA D: El compuesto 42 se prepara a partir de 42C y 1C - como se describe para 1D. Rendimiento: 74 %; ESI-MS: 509 (M+H⁺); pf: 85 °C; fórmula: C₂₈H₃₆N₄OS₂ (calculado: C, 66,10; H, 7,13; N, 11,01; encontrado: C, 65,95; H, 7,14; N, 10,88).

EJEMPLO B3

65 (4-Fenilpiperazin-1-il)-(4-[[propil-(4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-6-il)amino] metil]fenil)metanona (43)

El compuesto 43 se prepara a partir de 42C y 1-fenil-piperazina como se describe para 1D.

Rendimiento: 59 %; ESI-MS: 475 (M+H⁺); pf: 70 °C; fórmula: C₂₈H₃₄N₄OS×0,5H₂O (calculado: C, 69,53; H, 7,29; N, 11,58; encontrado: C, 69,50; H, 7,10; N, 11,69).

EJEMPLO B4

5 N-indan-2-il-4-[[propil-(4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-6-il)amino]metil] benzamida (**44**)

El compuesto **44** se prepara a partir de **42C** y el clorhidrato de indan-2-ilamina como se describe para **1D**.

10 Rendimiento: 58 %; ESI-MS: 446 (M+H⁺); pf: 65 °C; fórmula: C₂₇H₃₁N₃OS (calculado: C, 72,77; H, 7,01; N, 9,43; encontrado: C, 72,60; H, 7,00; N, 9,28).

EJEMPLO B5

15 1-(4-Fenilpiperazin-1-il)-5-(propil-(4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-6-il)amino)pentan-1-ona (**66**)

ETAPA A: Preparación de la (1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-propil-amina

20 A una solución de 9,36 g (60 mmol) de 1,4-ciclohexanodiona monoetileno acetal en 60 ml de metanol y 9,84 ml (120 mmol) de propilamina se añade 0,6 g de paladio sobre carbono (10 %). La mezcla se agita durante la noche bajo presión de hidrógeno de 4 bar. La filtración sobre Celite y concentración en vacío proporciona el producto bruto con un rendimiento casi cuantitativo. ESI-MS: 141 (12), 200 (M+H⁺, 100).

ETAPA B: Preparación del dibromhidrato de N⁶-propil-4,5,6,7-tetrahydro- benzotiazol-2,6-diamina

25 Una solución de 12,0 g (60 mmol) de (1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-propil-amina en 120 ml de ácido bromhídrico acuoso concentrado se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente y después se añade 3,12 ml (60 mmol) de bromo. Después de agitación adicional durante 15 minutos, se añade 4,56 g (60 mmol) de tiourea. La solución resultante se agita durante a temperatura ambiente hasta que se observa una precipitación blanca. Después la mezcla se calienta durante 2 horas a 90 °C. Después, la mezcla de reacción transparente se concentra a vacío. El residuo sólido se suspende en etanol, se calienta a reflujo y se filtra después de enfriar a temperatura ambiente. El residuo resultante se seca a alto vacío.

Rendimiento: 64 %; ESI-MS: 153 (57), 212 (M+H⁺, 100).

ETAPA C: Preparación de la propil-(4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-6-il)-amina

35 A una solución de 14,5 g (38,9 mmol) de dibromhidrato de N⁶-propil-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-2,6-diamina en 220 ml de ácido clorhídrico acuoso concentrado a -30 °C se añade gota a gota 66,3 ml de una solución acuosa de nitrito 1N en el transcurso de 30 minutos. Después de agitación adicional durante 1 hora a la misma temperatura se añade 5,44 ml (52,5 mmol) de una solución acuosa de ácido hipofosfórico al 50 %. La mezcla de reacción se almacena a 4 °C durante la noche. Después de haber enfriado la solución de nuevo a -30 °C la mezcla se basificó lentamente con una solución de 40 % de hidróxido sódico manteniendo la temperatura a -30 °C. La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se extrajo con cloroformo/etanol 5:1 (3 x 250 ml). La solución se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra en vacío. El aceite pardo obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol 97:3 en una atmósfera de amoníaco.

45 Rendimiento: 66 %; ESI-MS: 197 (M+H⁺).

ETAPA D: Preparación de la 5-hidroxi-1-(4-fenilpiperazin-1-il) pentan-1-ona

50 Una solución de 5,4 ml (37,5 mmol) de Et₃N en 10 ml de 2-dicloroetano se añadió gota a gota a gota con enfriamiento con hielo a una suspensión de 3,70 g (27,5 mmol) de AlCl₃ en 20 ml de dicloroetano. A temperatura ambiente se añadió a la mezcla una solución de 4,21 ml (27,5 mmol) de 1-fenilpiperazina y 2,32 ml (25 mmol) de delta-valerolactona en 15 ml de 1,2-dicloroetano. Después de una hora de agitación a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con agua helada y se agitó durante otros 30 minutos. La suspensión se filtró con Celite. Después de añadir diclorometano, tuvo lugar la separación de la capa orgánica, el lavado con agua, el secado con Na₂SO₄ y la evaporación del disolvente.

Rendimiento: 93 %; ESI-MS: 263 (M+H⁺, 100).

ETAPA E: Preparación del 5-oxo-5-(4-fenilpiperazin-1-il)pentanal

60 Una solución de 1,11 ml (12,8 mmol) de cloruro de oxalilo en 35 ml de diclorometano se enfría a -80 °C en atmósfera de argón. Se introduce gota a gota durante 10 minutos 2,33 ml (32,7 mmol) de dimetilsulfóxido en 9,33 ml de diclorometano. Después de 5 minutos se añade en el transcurso de 10 minutos una solución de 1,84 (7 mmol) de 5-hidroxi-1-(4-fenilpiperazin-1-il)pentan-1-ona en 8 ml de diclorometano y 2 ml de dimetilsulfóxido. La mezcla de reacción se agita durante otra hora a -80 °C antes de añadir 5 ml de trietilamina y la mezcla se deja calentar a temperatura ambiente. Se añade para la hidrólisis 50 ml de solución saturada de salmuera. La fase orgánica se separa, se extrae tres veces con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y el

disolvente se evapora. El producto bruto se obtiene con un rendimiento casi cuantitativo.

ETAPA F: Preparación de la 1-(4-fenilpiperazin-1-il)-5-(propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)amino)pentan-1-ona

- 5 Una solución de 395 mg (2 mmol) de propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amina y 781 mg (3 mmol) de 5-oxo-5-(4-fenilpiperazin-1-il)pentanal en 1,2-dicloroetano (20 ml) se agita durante aproximadamente 30 minutos. A continuación se añade 0,75 g (3 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio y la mezcla se agita durante la noche. Después de la hidrólisis con 30 ml de solución acuosa de NaOH 1N la fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se concentró en vacío. El producto bruto obtenido se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice.
- 10 Rendimiento: 67 %; ESI-MS: 441 (M+H⁺, 100); pf: 75 °C; fórmula: C₂₅H₃₆N₄OS×1,25C₄H₄O₄x0,5H₂O (calculado: C, 60,59; H, 7,12; N, 9,42; encontrado: C, 60,37; H, 7,24; N, 9,28).

EJEMPLO B6

- 15 N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-(propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il) amino)pentanamida (67)

ETAPA A: Preparación de la (1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-propil-amina

- 20 A una solución de 9,36 g (60 mmol) de 1,4-ciclohexanodiona monoetileno acetal en 60 ml de metanol y 9,84 ml (120 mmol) de propilamina se añade 0,6 g de paladio sobre carbono (10 %). La mezcla se agita durante la noche bajo presión de hidrógeno de 4 bar. La filtración sobre Celite y la concentración en vacío proporciona el producto bruto en un rendimiento casi cuantitativo.
- 25 ESI-MS: 141 (12), 200 (M+H⁺, 100).

ETAPA B: Preparación del dibromhidrato de N⁶-propil-4,5,6,7-tetrahidro- benzotiazol-2,6-diamina

- 30 Una solución de 12,0 g (60 mmol) de (1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)propil-amina en 120 ml de ácido bromhídrico concentrado acuoso se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente y después se añade 3,12 ml (60 mmol) de bromo. Después de agitación adicional durante 15 minutos, se añade 4,56 g (60 mmol) de tiourea. La solución resultante se agita durante a temperatura ambiente hasta que se observa una precipitación blanca. Después la mezcla se calienta durante 2 horas a 90 °C. Después, la mezcla de reacción transparente se concentra a vacío. El residuo sólido se suspende en etanol, se calienta a reflujo y se filtra después de enfriar a temperatura ambiente. El residuo resultante se seca a alto vacío.
- 35 Rendimiento: 64 %; ESI-MS: 153 (57), 212 (M+H⁺, 100).

ETAPA C: Preparación de propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amina

- 40 A una solución de 14,5 g (38,9 mmol) de dibromhidrato de N⁶-propil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2,6-diamina en 220 ml de ácido clorhídrico concentrado acuoso a -30 °C se añade gota a gota 66,3 ml de una solución acuosa de nitrito 1N en el transcurso de 30 minutos. Después de agitación adicional durante 1 hora a la misma temperatura se añade 5,44 ml (52,5 mmol) de una solución acuosa de ácido hipofosfórico al 50 %. La mezcla de reacción se almacena a 4 °C durante la noche. Después de haber enfriado la solución de nuevo a -30 °C la mezcla se basifica lentamente con una solución acuosa de hidróxido sódico al 40 % manteniendo la temperatura a -30 °C. La mezcla resultante se calienta a temperatura ambiente y se extrae con cloroformo/etanol 5:1 (3 x 250 ml). La solución se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra en vacío. El aceite de color pardo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol 97:3 en una atmósfera de amoníaco.
- 45 Rendimiento: 66 %; ESI-MS: 197 (M+H⁺).

- 50 ETAPA D: Preparación de N-(indan-2-il)-5-hidroxipentanamida

Una solución de 2,7 ml (18,75 mmol) de Et₃N en 5 ml de 1,2-dicloroetano se añade gota a gota bajo enfriamiento con hielo a una suspensión de 1,85 g (13,75 mmol) de AlCl₃ en 10 ml de dicloroetano. A temperatura ambiente, se añade a la mezcla una solución de 2,33 g (13,75 mmol) de 2-aminoindano HCl (y Et₃N para la solvatación del clorhidrato) y 1,16 ml (12,5 mmol) de delta-valerolactona en 7,5 ml de 1,2-dicloroetano. Después de una hora de agitación a temperatura ambiente, la mezcla se inactiva con agua helada y se agita durante otros 30 minutos. La suspensión se filtra con Celite. Después de añadir diclorometano, tuvo lugar la separación de la capa orgánica, el lavado con agua, el secado con Na₂SO₄ y la evaporación del disolvente.

55 Rendimiento: 100 %; ESI-MS: 234 (M+H⁺, 100).

- 60 ETAPA E: Preparación de la N-(indan-2-il)-5-oxopentanamida

Una solución de 1,11 ml (12,8 mmol) de cloruro de oxalilo en 35 ml de diclorometano se enfría a -80 °C en atmósfera de argón. Se introduce gota a gota durante 10 minutos 2,33 ml (32,7 mmol) de dimetilsulfóxido en 9,33 ml de diclorometano. Después de 5 minutos se añade en el transcurso de 10 minutos una solución de 1,63 g (7 mmol) de N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-hidroxipentanamida en 8 ml de diclorometano y 2 ml de dimetilsulfóxido. La mezcla de

65

reacción se agita durante otra hora a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ antes de añadir 5 ml de trietilamina y la mezcla se deja calentar a temperatura ambiente. Se añade 50 ml de solución saturada de salmuera para la hidrólisis. La fase orgánica se separa, se extrae tres veces con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se evapora.

5 Rendimiento: 99 %

ETAPA F: Preparación de la *N*-(indan-2-il)-5-(propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)amino)pentanamida

10 Una solución de 395 mg (2 mmol) de propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il) y 694 mg (3 mmol) de *N*-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-oxopentanamida en 1,2-dicloroetano (20 ml) se agita durante aproximadamente 30 minutos. A continuación se añade 0,75 g (3 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio y la mezcla se agita durante la noche. Después de la hidrólisis con 30 ml de solución acuosa de NaOH 1N la fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra en vacío. El producto bruto obtenido se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

15 Rendimiento: 66 %; ESI-MS: 412 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100); pf: $60\text{ }^{\circ}\text{C}$; fórmula: $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5 \times 1,25\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4 \times 0,75\text{H}_2\text{O}$ (calculado: C, 61,09; H, 6,98; N, 7,37; encontrado: C, 61,15; H, 7,11; N, 7,06).

EJEMPLO B7

20 *N*-adamantilo-5-(propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)amino) pentanamida (68)

ETAPA A: Preparación de la (1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-propil-amina

25 A una solución de 9,36 g (60 mmol) de 1,4-ciclohexanodiona monoetileno acetal en 60 ml de metanol y 9,84 ml (120 mmol) de propilamina se añade 0,6 g de paladio sobre carbono (10 %). La mezcla se agita durante la noche bajo presión de hidrógeno de 4 bar. La filtración sobre Celite y la concentración en vacío proporciona el producto bruto con un rendimiento casi cuantitativo.

ESI-MS: 141 (12), 200 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

30 ETAPA B: Preparación del dibromhidrato de *N*⁶-propil-4,5,6,7-tetrahidro- benzotiazol-2,6-diamina

Una solución de 12,0 g (60 mmol) de (1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-propil-amina en 120 ml de ácido bromhídrico concentrado acuoso se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente y después se añade 3,12 ml (60 mmol) de bromo. Después de agitación adicional durante 15 minutos se añade 4,56 g (60 mmol) de tiourea. La solución resultante se agita durante a temperatura ambiente hasta que se observa una precipitación blanca. Después la mezcla se calienta durante 2 horas a $90\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después, la mezcla de reacción transparente se concentra a vacío. El residuo sólido se suspende en etanol, se calienta a reflujo y se filtra después de enfriar a temperatura ambiente. El residuo resultante se seca a alto vacío.

35 Rendimiento: 64 %; ESI-MS: 153 (57), 212 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

40 ETAPA C: Preparación de la propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amina

45 A una solución de 14,5 g (38,9 mmol) de dibromhidrato de *N*⁶-propil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2,6-diamina en 220 ml de ácido clorhídrico concentrado acuoso a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añade gota a gota 66,3 ml de una solución acuosa de nitrito 1N en el transcurso de 30 minutos. Después de agitación adicional durante 1 hora a la misma temperatura se añaden 5,44 ml (52,5 mmol) de una solución acuosa de ácido hipofosfórico al 50 %. La mezcla de reacción se almacena a $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante la noche. Después de haber enfriado la solución de nuevo a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ la mezcla se basifica lentamente con una solución de hidróxido sódico al 40 % manteniendo la temperatura a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla resultante se calienta hasta temperatura ambiente y se extrae con cloroformo/etanol 5:1 (3 x 250 ml). La solución se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra en vacío. El aceite pardo obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol 97:3 en una atmósfera de amoníaco.

Rendimiento: 66 %; ESI-MS: 197 ($\text{M}+\text{H}^+$).

ETAPA D: Preparación de la *N*-adamantil-5-hidroxipentanamida

55 Una solución de 3,6 ml (25 mmol) de Et_3N en 6,7 ml de 1,2-dicloroetano se añade gota a gota bajo enfriamiento con hielo a una suspensión de 2,47 g (18,3 mmol) de AlCl_3 en 13,3 ml de dicloroetano. A temperatura ambiente se añade a la mezcla una solución de 2,77 g (18,3 mmol) de adamantano y 1,55 ml (16,7 mmol) de delta-valerolactona en 10 ml de 1,2-dicloroetano. Después de una hora de agitación a temperatura ambiente, la mezcla se inactiva con agua helada y se agita otros 30 minutos. La suspensión se filtró con Celite. Después de añadir diclorometano, tuvo lugar la separación de la capa orgánica, el lavado con agua, el secado con Na_2SO_4 y la evaporación del disolvente. El producto puede ser utilizado para otras reacciones.

Rendimiento: 72 %; ESI-MS: 252 ($\text{M}+\text{H}^+$).

65 ETAPA E: Preparación de la *N*-adamantil-5-oxopentanamida

Una solución de 1,11 ml (12,8 mmol) de cloruro de oxalilo en 35 ml de diclorometano se enfría a -80 °C en atmósfera de argón. Se introduce gota a gota durante 10 minutos 2,33 ml (32,7 mmol) de dimetilsulfóxido en 9,33 ml de diclorometano. Después de 5 minutos se añade en el transcurso de 10 minutos una solución de 1,76 g (7 mmol) de N-adamantil-5-hidroxipentanamida en 8 ml de diclorometano y 2 ml de dimetilsulfóxido. La mezcla de reacción se agita durante otra hora a -80 °C antes de añadir 5 ml de trietilamina y la mezcla se deja calentar a temperatura ambiente. Se añade 50 ml de solución saturada de salmuera para la hidrólisis. La fase orgánica se separa, se extrae tres veces con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se evapora. Rendimiento: 99 %

10 ETAPA F: Preparación de la N-adamantil-5-(propil(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)amino)pentanamida

Una solución de 395 mg (2 mmol) de propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amina y 748 mg (3 mmol) de N-adamantil-5-oxopentanamida en 1,2-dicloroetano (20 ml) se agita durante aproximadamente 30 minutos. A continuación se añade 0,75 g (3 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio y la mezcla se agita durante la noche. Después de la hidrólisis con 30 ml de solución acuosa de NaOH 1N la fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra en vacío. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

15 Rendimiento: 60 %; ESI-MS: 430 (M+H⁺, 100); pf: 145 °C; fórmula: C₂₅H₃₉N₃OS×1,25C₄H₄O₄×0,75H₂O (calculado: C, 61,25; H, 7,80; N, 7,14; encontrado: C, 61,41; H, 7,91; N, 7,05).

EJEMPLO C

Los inventores sintetizaron 11 compuestos adicionales de acuerdo con la presente invención mediante el empleo de los métodos que figuran a continuación en los Ejemplos C1 a C11 con referencia, en su caso, a los métodos descritos en la sección de métodos de síntesis que sigue.

EJEMPLO C1

30 Etil-{2-[4-(2-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-etil}-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amina (28)

ETAPA A: Preparación del 2-[4-(2-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-etanol (28A).

Una mezcla de 2,29 g (10 mmol) de clordhirato de 1-(2-metoxi-fenil)-piperazina, 7,1 ml (100 mmol) de 2-bromo-etanol, 5,52 g (40 mmol) de carbonato potásico y 100 ml de acetonitrilo se agita a 60 °C durante la noche. La filtración y concentración en vacío proporciona el producto bruto que se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol saturado con amoníaco 98:2. Rendimiento: 95 %; ESI-MS: 237 (M+H⁺).

40 ETAPA B: El [4-(2-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-acetaldehído (28B) se prepara a partir de 28A como se describe para 1E.

ETAPA C: El compuesto 28 se prepara a partir de 28B y 4C como se describe para 1.

La sal de ácido maleico cristaliza en etanol/éter dietílico.

45 Rendimiento: 50 %; ESI-MS: 401 (M+H⁺); pf: 108 °C; fórmula: C₂₂H₃₂N₄OS×2C₄H₄O₄ (calculado: C, 56,95; H, 6,37; N, 8,85; encontrado: C, 56,66; H, 6,45; N, 8,60).

EJEMPLO C2

50 Etil-{3-[4-(2-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-propil}-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amina (29)

ETAPA A: El 3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propan-1-ol (29A) se prepara como se describe para 28A a partir del 3-cloro-propan-1-ol con acetona como disolvente y con la adición de 1,66 g (10 mmol) de yoduro de potasio. La mezcla se calienta a reflujo.

55 Rendimiento: 46 %, ESI-MS: 251 (M+H⁺).

ETAPA B: El 3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propionaldehído (29B) se prepara a partir de 29A como se describe para 1E.

ETAPA C: El compuesto 29 se prepara a partir de 29B y 1C como se describe para 1. La sal de ácido maleico cristaliza en etanol/éter dietílico.

60 Rendimiento: 10 %; ESI-MS: 415 (M+H⁺); pf: 64 °C; fórmula: C₂₃H₃₄N₄OS×2C₄H₄O₄ (calculado: C, 57,57; H, 6,55; N, 8,66; encontrado: C, 57,33; H, 6,80; N, 8,42).

EJEMPLO C3

65 Etil-{4-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-butil}-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amina (30)

ETAPA A: El 4-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-butan-1-ol (**30A**) se prepara a partir del 4-cloro-butan-1-ol como se describe para **29A**.

Rendimiento: 33 %; ESI-MS: 265 (M+H⁺).

5 ETAPA B: El 4-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-butiraldehído (**30B**) se prepara a partir de **30A** como se describe para **1E**.

ETAPA C: El compuesto **30** se prepara a partir de **30A** y **1C** como se describe para **1**. La sal de ácido oxálico cristaliza en etanol/éter dietílico.

10 Rendimiento: 25 %; ESI-MS: 429,2 (M+H⁺, 100), 247,0 (C₁₅H₂₃N₂O⁺, 92); pf: 164 °C; fórmula: C₂₄H₃₆N₄OS×2C₂H₂O₄ (calculado: C, 55,25; H, 6,62; N, 9,20; encontrado: C, 55,25; H, 6,53; N, 8,97).

EJEMPLO C4

15 [2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-etil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amina (**31**)

ETAPA A: El 2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etanol (**31A**) se prepara a partir de 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina como se describe para **28A**.

Rendimiento: 60 %; ESI-MS: 178 (M+H⁺).

20 ETAPA B: El (3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-acetaldehído (**31B**) se prepara a partir de **31A** como se describe para **1E**.

ETAPA C: El compuesto **31** se prepara a partir de **31B** como se describe para **1**. La sal de ácido oxálico cristaliza en acetonitrilo.

25 Rendimiento: 53 %; ESI-MS: 160 (18); 209 (10); 342 (M+H⁺, 100); pf: 193 °C; fórmula: C₂₀H₂₇N₃S×2C₂H₂O₄ (calculado: C, 55,27; H, 5,99; N, 8,06; encontrado: C, 55,24; H, 5,94; N, 7,91).

EJEMPLO C5

30 N,N'-dietil-N,N'-bis-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-etano-1,2-diamina (**33**)

ETAPA A: La N,N'-dietil-N,N'-bis-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-oxalamida (**33A**) se prepara a partir de **1C** (2 equivalentes) y cloruro de oxalilo (1 equivalente) como se describe para **1D**.

35 Rendimiento: 81 %

ETAPA B: Preparación de **33**.

A una solución de 1,67 g (4 mmol) de **33A** en 60 ml de tetrahidrofurano se añade 18 ml de una solución 1M de complejo de tetrahidrofurano de borano en THF bajo una atmósfera de argón. Tras someter a reflujo durante 2 horas la mezcla se hidroliza con agua y se concentra en vacío. El residuo resultante se disuelve de nuevo en tetrahidrofurano/metanol. Después de la adición de 1,6 ml (16 mmol) de 2-(dimetilamino)etanol se agita la mezcla durante 2 horas a 80 °C. Los disolventes se evaporan de nuevo y el producto bruto obtenido se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol saturado con amoníaco 98:2. La sal de ácido oxálico cristaliza en 2-propanol.

45 Rendimiento: 23 %; ESI-MS: 391 (M+H⁺); pf: 83 °C; fórmula: C₂₀H₃₀N₄S₂×2C₂H₂O₄ (calculado: C, 50,51; H, 6,01; N, 9,82; encontrado: C, 50,31; H, 6,03; N, 9,56).

EJEMPLO C6

50 {2-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amina (**34**)

El compuesto **34** se prepara a partir de **1D** y **28B** como se describe para **1**. La sal de ácido oxálico cristaliza en acetonitrilo/éter dietílico.

55 Rendimiento: 84 %; ESI-MS: 415 (M+H⁺, 100), 218,7 (11); pf: 135,6 °C; fórmula: C₂₃H₃₄N₄OS×2C₂H₂O₄ (calculado: C, 54,53; H, 6,44; N, 9,42; encontrado: C, 54,30; H, 6,47; N, 9,64).

EJEMPLO C7

60 {2-4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il}-etil}-propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amina (**35**)

ETAPA A: El 2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etanol (**35A**) se prepara a partir de 1-(2,3-dicloro-fenil)-piperazina como se describe para **28A**.

Rendimiento: 97 %; 275 (M+H⁺, 100), 277 (M+H⁺, 62).

65 ETAPA B: El [4-(2,3-dicloro-fenil)piperazin-1-il]-acetaldehído (**35B**) se prepara a partir de **35A** como se describe para **1E**.

ETAPA C: El compuesto **35** se prepara a partir de **35B** como se describe para **1**. La base de **35** cristaliza en acetonitrilo.

Rendimiento: 57 %; ESI-MS: 223 (30), 257 (42), 259 (27), 453 (M+H⁺, 100), 455 (M+H⁺, 74); pf: 103,5 °C; fórmula: C₂₂H₃₀Cl₂N₄S (calculado: C, 58,27; H, 6,67; N, 12,36; encontrado: C, 58,12; H, 6,67; N, 12,62).

5

EJEMPLO C8

{3-[4-(2,3-dicloro-fenil)piperazin-1-il]propil}-propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amina (**36**)

10 ETAPA A: El 3-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-propan-1-ol (**36A**) se prepara a partir de clorhidrato de 1-(2,3-dicloro-fenil)-piperazina como se describe para **29A**.

Rendimiento: 82 %; ESI-MS: 289 (M+H⁺, 100), 291 (M+H⁺, 67).

15 ETAPA B: El 3-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-propionaldehído (**36B**) se prepara a partir de **36A** como se describe para **1E**.

ETAPA C: El compuesto **36** se prepara a partir de **36B** como se describe para **1**. La sal de ácido maleico cristaliza en etanol/éter dietílico.

20 Rendimiento: 19 %; ESI-MS: 467 (M+H⁺, 100), 469 (M+H⁺, 69); pf: 110 °C; fórmula: C₂₃H₃₂Cl₂N₄S×2C₄H₄O₄×0,75H₂O (calculado: C, 52,21; H, 5,87; N, 7,86; encontrado: C, 51,92; H, 5,97; N, 7,47).

EJEMPLO C9

{4-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-butil}-propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amina (**37**)

25

ETAPA A: El 4-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-butan-1-ol (**37A**) se prepara a partir del clorhidrato de 1-(2,3-dicloro-fenil)-piperazina como se describe para **30A**.

Rendimiento: 81 %; ESI-MS: 303 (M+H⁺, 100), 305 (M+H⁺, 66).

30 ETAPA B: El 4-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-butiraldehído (**37B**) se prepara a partir de **37A** como se describe para **1E**.

ETAPA C: El compuesto **37** se prepara a partir de **37B** como se describe para **1**. La sal de ácido oxálico cristaliza en etanol/éter dietílico.

35 Rendimiento: 37 %; ESI-MS: 481 (M+H⁺, 100), 483 (M+H⁺, 71); pf: 150 °C; fórmula: C₂₄H₃₄Cl₂N₄S×2C₂H₂O₄ (calculado: C, 50,83; H, 5,79; N, 8,47; encontrado: C, 50,55; H, 6,02; N, 8,20).

EJEMPLO C10

40 [2-(4-benzoil-piperazin-1-il)-etil]-propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amina (**38**)

ETAPA A: El 2-(4-benzoil-piperazin-1-il)-etanol (**38A**) se prepara a partir de 1-benzoil-piperazina como se describe para **28A**.

Rendimiento: 90 %; 235 (M+H⁺).

45

ETAPA B: El (4-benzoil-piperazin-1-il)-acetaldehído (**38B**) se prepara a partir de **38A** como se describe para **1E**.

ETAPA C: El compuesto **38** se prepara a partir de **38B** como se describe para **1**. La sal de ácido oxálico cristaliza en acetonitrilo.

50 Rendimiento: 62 %; ESI-MS: 217 (84), 223 (31), 413 (M+H⁺, 100); pf: 186 °C; fórmula: C₂₃H₃₂N₄OS×2C₂H₂O₄×0,75H₂O (calculado: C, 53,50; H, 6,24; N, 9,24; encontrado: C, 53,44; H, 6,19; N, 9,28).

EJEMPLO C11

55 [2-(4-naftoil-piperazin-1-il)-etil]-propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amina (**39**)

ETAPA A: Preparación del clorhidrato de 1-naftoil-piperazina (**39A**).

A una solución de 30 g (0,35 mol) de piperazina en 300 ml de diclorometano se añade una solución de 10 g (52 mmol) de cloruro de naftalen-2-carbonilo en 100 ml de diclorometano. Después de agitar durante 2 horas la mezcla se extrae 5 veces con solución de salmuera y se seca sobre sulfato de sodio. La sal de ácido clorhídrico cristaliza en diclorometano.

60

Rendimiento: 40 %.

ETAPA B: El 2-(4-naftoil-piperazin-1-il)-etanol (**39B**) se prepara a partir de **39A** como se describe para **28A**.

65

Rendimiento: 30 %; ESI-MS: 285 (M+H⁺).

ETAPA C: El (4-naftoil-piperazin-1-il)-acetaldehído (**39C**) se prepara a partir de **39B** como se describe para **1E**.

ETAPA D: El compuesto **39** se prepara a partir de **39C** como se describe para **1**. La sal de ácido maleico cristaliza en etanol/éter dietílico.

5 Rendimiento: 64 %; ESI-MS: 463 (M+H⁺); pf: 85 °C; fórmula: C₂₇H₃₄N₄OS×2C₄H₄O₄×0,75H₂O (calculado: C, 59,35; H, 6,19; N, 7,91; encontrado: C, 59,16; H, 6,23; N, 7,60).

EJEMPLO D

10 Los inventores sintetizaron 1 compuesto adicional según la presente invención empleando los métodos que figuran a continuación en el Ejemplo D1 con referencia, en su caso, a los métodos descritos en la sección de métodos de síntesis que sigue.

EJEMPLO D1

15 N-(2-fenoxietil)-N-propil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-amina (**69**)

ETAPA A: Preparación del 2-fenoxiacetaldehído dietil acetal (**69A**)

20 Se calentó 0,94 g (10 mmol) de fenol, 1,52 g (10 mmol) de cloroacetaldehído dietil acetal, 2,77 g (20 mmol) de carbonato de potasio, 500 mg de yoduro de potasio y 5 ml de dimetilformamida durante 1 hora a 175 °C en condiciones de microondas. Después se diluyó la mezcla con solución de hidróxido sódico acuoso 2M y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y el disolvente se evaporó en vacío. El producto bruto se obtuvo con un rendimiento casi cuantitativo.

25 ESI-MS: 211 (M+H⁺).

ETAPA B: Preparación del 2-fenoxiacetaldehído (**69B**)

30 Se mezcló 0,84 g (4 mmol) de **69A**, 5 ml de ácido acético, 2,5 ml de ácido clorhídrico acuoso 1N y 20 ml de etanol y se calentó a reflujo en atmósfera de argón durante 3 horas. El etanol se evaporó. Después, el residuo resultante se dispersó en diclorometano y se extrajo con solución de bicarbonato de sodio saturado. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y el disolvente se evaporó en vacío. El producto bruto se obtuvo con un rendimiento casi cuantitativo.

35 ESI-MS: 137 (M+H⁺).

ETAPA C: Preparación de la N-(2-fenoxietil)-N-propil-4,5,6,7-tetrahidro-6-amina (**69**)

40 Una solución de 395 mg (2 mmol) de propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amina (**1C**) y 340 mg (2,5 mmol) de 2-fenoxiacetaldehído (**69B**) en 1,2-dicloroetano (20 ml) se agitó durante aproximadamente 30 minutos. A continuación se añadió 0,75 g (3 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio y la mezcla se agitó durante la noche. Después de la hidrólisis con 30 ml de solución acuosa de NaOH 1N la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en vacío. El producto bruto obtenido se purificó dos veces por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (98:2). El metanol utilizado se saturó con gas NH₃. La evaporación del disolvente produce 1,23 mmol (387 mg) de un aceite incoloro. La sal de ácido oxálico cristaliza en acetonitrilo.

45 Rendimiento: 26 % (aceite); ESI-MS: 317 (M+H⁺); pf: 136 °C; fórmula: C₂₂H₂₄N₂OS×2C₂H₂O₄×H₂O (calculado: C, 51,35; H, 5,88; N, 5,44; encontrado: C, 51,55; H, 5,88; N, 5,12).

Ejemplo E: Ensayos de unión al receptor

50 Los compuestos sintetizados en los Ejemplos A, B, C y D se ensayaron para determinar su afinidad por los receptores de dopamina D₃ y D₂.

MÉTODOS: Ensayos de unión al receptor de dopamina D_{2s} y D₃

55 Cultivo celular

60 Células CHO-D_{2s}, que expresan el gen del receptor de dopamina D₂ (corto) recombinante humano (Hayes, G. et al., J. Mol. Endocrinol. 1992, 6, 920-926) se cultivaron en una mezcla de medio Eagle modificado por Dulbecco/mezcla F12 de nutrientes 1:1 suplementado con glutamina 2 mM, suero bovino fetal 10 % y penicilina/estreptomina 10 µl·ml⁻¹ en una atmósfera de CO₂ 5 % a 37 °C (Gibco™, Karlsruhe, Alemania).

65 Se utilizaron receptores D₃ humanos establemente expresados en células CHO como se describe por Sokoloff et al. (Sokoloff, P. et al., Eur. J. Pharmacol. 1992, 225, 331-337). La línea celular se cultivó en medio de Eagle modificado por Dulbecco suplementado con glutamina 2 mM y suero bovino fetal dializado 10 % y se cultivó en una atmósfera de CO₂ 5 % a 37 °C (Gibco™).

Preparación de la membrana

Se cultivaron hasta la confluencia receptores D_{2S} y D₃ humanos que expresan las líneas celulares. El medio se retiró y las células se lavaron con 10 ml de tampón PBS (NaCl 140 mM, KCl 3 mM, KH₂PO₄ 1,5 mM, Na₂HPO₄ 8 mM, pH 7,4) a 4 °C. Después de retirar el tampón de lavado, las células se rasparon de los matraces en 15 ml de medio enfriado con hielo y se centrifugaron a 3.000 rpm durante 10 minutos a 4 °C. Después de la centrifugación se retiró el medio y el sobrenadante se resuspendió en tampón Tris-HCl enfriado con hielo que contenía MgCl₂ 5 mM, pH 7,4 y se rompieron con un Polytron y se centrifugaron a 20.000 rpm, durante 30 minutos a 4 °C. El sedimento se resuspendió por sonicación en tampón Tris-HCl enfriado en hielo (que contiene MgCl₂ 5 mM, pH 7,4), las alícuotas de membrana se almacenaron a -70 °C. La determinación de la proteína de membrana se llevó a cabo por el método de Bradford (Bradford, M. M. Anal Biochem 1976, 72, 248-54).

Ensayos de unión a membrana

Las membranas celulares que contienen receptores D_{2S} y D₃ humanos de células CHO se descongelaron, se volvieron a homogeneizar con sonicación a 4 °C en Tris-HCl, pH 7,4 que contiene NaCl 120 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 2 mM y MgCl₂ 1 mM (tampón de incubación) y se incubaron con [³H]espiperona 0,2 nM (106 Ci·mmol⁻¹, Amersham Biosciences, Freiburg, Alemania) y el fármaco diluido en tampón de incubación. La unión no específica se determinó en presencia de BP 897 10 µM ((Wermuth, C. G. et al. en *Chem. Abstr.* (Pat. Eur. 0779284, 1997)). Las incubaciones se realizaron a 25 °C durante 120 min y se terminaron por filtración rápida a través de filtros de fibra de vidrio PerkinElmer GF/B (PerkinElmer Life Sciences, Rodgau, Alemania) revestidos en polietilenimina 0,3 % (Sigma-Aldrich, Taufkirchen, Alemania) usando un recolector de células Inotech (Inotech AG, Dottikon, Suiza). El radioligando no unido se eliminó con cuatro lavados de 1 ml de tampón Tris-HCl 50 mM enfriado con hielo, pH 7,4, que contiene NaCl 120 mM. Los filtros se empaparon en 9 ml de líquido de centelleo Betaplate Scint y se contaron usando un contador de centelleo PerkinElmer MicroBeta®Trilux (PerkinElmer Life Sciences). Los datos de unión competitiva se analizaron mediante el software GraphPad Prism™ (2000, versión 3.02, San Diego, CA, EE.UU.), usando el ajuste no lineal de mínimos cuadrados. Para un cribado detallado, los compuestos se han ensayado en siete concentraciones por triplicado llevando a cabo de tres a cinco experimentos de unión diferentes para los receptores de la dopamina D_{2S} y D₃ humanos y se expresó como media ± error estándar de la media (EEM). Los valores K_i se calcularon a partir de los valores de la CI₅₀ de acuerdo con la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng, Y.C., Prusoff, W.H. Biochem. Pharmacol. 1973,22, 3099-3108.).

RESULTADOS:

La Tabla A siguiente proporciona los resultados de los ensayos de unión descritos anteriormente llevados a cabo en relación con los compuestos sintetizados en el Ejemplo A.

Tabla A: resultados del ensayo de unión descrito anteriormente llevado a cabo en relación con los compuestos sintetizados en el Ejemplo A.

Compuesto n.º	Sintetizado de acuerdo con el Ejemplo n.º	Afinidad K _i (D ₃) [nM]	Afinidad K _i (D ₂) [nM]	Selectividad K _i (D ₂) / K _i (D ₃)
1	A1	2,26 ±0,79	1683 ±382	746
15	A14	0,65 ±0,09	347 ±133	531
12	A11	2,92 ±0,48	2496 ±463	856
4	A4	2,70 ±0,94	1567 ±303	581
24	A23	3,95 ±1,17	1558 ±464	394
26	A25	1,52 ±0,55	1812 ±376	1189
3	A3	25,41 ±9,6	3824 ±1104	151
11	A10	52,63 ±5,1	3388 ±388	65
16	A15	8,11 ±1,23	4015 ±383	495
17	A16	2,41 ±1	445 ±55	184
18	A17	0,57 ±0,04	842 ±35	1479
19	A18	83 ±2	2522 ±144	30
23	A22	1,72 ±0,22	2165 ±566	1262
63	A31	1898 ±510	24480 ±7580	13
2	A2	147 ±30	20997 ±2552	143
5	A5	1,16 ±0,17	873 ±388	751
6	A6	0,95 ±0,20	459 ±83	486
7	A7	7,76 ±1,37	9078 ±684	1170
8	A8	108 ±40	8366 ±3815	77
10	A9	292 ±41	23420 ±1217	80
13	A12	16 ±6	2278 ±105	141
14	A13	5,61 ±0,30	2101 ±327	375

20	A19	2,62 ±0,16	1526 ±297	582
65	A33	0,95 0,19	2739 ±1083	2879
32	A27	67,8 ±21,4	2549 ±302	38
21	A20	6,46 ±3,25	7440 ±2287	1152
25	A24	2,67 ±1,32	7610 ±1814	2850
27	A26	2,25 ±1,24	3194 ±1473	1422
22	A21	2,97 ±1,23	4872 ±1050	1642
61	A29	2,09 ±0,57	3428 ±1286	1640
62	A30	7,31 ±2,86	4878 ±1894	667
64	A32	6,29 ±1,80	2733 ±611	435
60	A28	3,36 ±1,21	2182 ±1638	649

Tabla B: resultados del ensayo de unión descrito anteriormente llevado a cabo en relación con los compuestos sintetizados en el Ejemplo B.

Compuesto n.º	Sintetizado de acuerdo con el Ejemplo n.º	Afinidad K_i (D ₃) [nM]	Afinidad K_i (D ₂) [nM]	Selectividad K_i (D ₂) / K_i (D ₃)
68	B7	1,54 ±0,46	457 ±228	297
66	B5	7,23 ±1,00	4135 ±1556	572
67	B6	0,90 ±0,05	1388 ±304	1550
9	B1	0,55 ±0,19	299 ±38	542
42	B2	631 ±388	16653 ±3382	26
43	B3	29,4 ±7,5	1444 ±273	49
44	B4	836 ±211	16132 ±8853	19

5

Tabla C: resultados del ensayo de unión descrito anteriormente llevado a cabo en relación con los compuestos sintetizados en el Ejemplo C.

Compuesto n.º	Sintetizado de acuerdo con el Ejemplo n.º	Afinidad K_i (D ₃) [nM]	Afinidad K_i (D ₂) [nM]	Selectividad K_i (D ₂) / K_i (D ₃)
28	C1	13,5 ±1,1	148 ±23	11
33	C5	22,7 ±13,5	468 ±13,5	19
38	C10	27,4 ±14,8	5270 ±1849	192
39	C11	12,9 ±3,8	3181 ±1730	247
30	C3	55,3 ±16,1	480 ±51	8,7
35	C7	21,7 ±10,6	61,3 ±19,1	2
36	C8	35 ±22	129 ±36	4
37	C9	7,6 ±1,6	79,4 ±49,7	7
29	C2	89 ±1,7	140 ±122	2
31	C4	26,5 ±4,4	929 ±103	35
34	C6	4,5 ±0,7	132 ±40	29

10 **Tabla D:** resultados del ensayo de unión descrito anteriormente llevado a cabo en relación con los compuestos sintetizados en el Ejemplo D.

Compuesto n.º	Sintetizado de acuerdo con el Ejemplo n.º	Afinidad K_i (D ₃) [nM]	Afinidad K_i (D ₂) [nM]	Selectividad K_i (D ₂) / K_i (D ₃)
69	D1	51 ± 10	4672 ± 1320	91

Estos datos demuestran que los compuestos según la invención tienen afinidad por los receptores de dopamina.

15

Se apreciará que cada uno de los compuestos tenía una afinidad por ambos receptores D₂ y D₃, pero la mejor afinidad era por el receptor D₃.

Ejemplo F: Ensayos *in vivo*

20

Se realizaron ensayos *in vivo* para examinar la eficacia de los compuestos según la invención en un ensayo funcional de la activación del receptor dopaminérgico.

MÉTODOS

Preparación del modelo de rata lesionada con 6-OHDA de la enfermedad de Parkinson

5 Se utilizaron ratas Sprague-Dawley macho que pesaban 290 – 350 g. Las ratas se alojaron en una habitación con temperatura controlada bajo un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad, con acceso libre a comida y agua. Treinta minutos antes de la cirugía, a los animales se les dio el inhibidor de la monoamino oxidasa-B pargilina (5 mg/kg i.p.) y el inhibidor de la recaptación de noradrenalina desipramina (25 mg/kg i.p.). Las ratas se sometieron a anestesia general (Flourothane) y se inmovilizaron en un marco estereotáxico. Después de la reflexión de la piel del cráneo y el periostio, se hizo una pequeña perforación en el cráneo en el lado derecho y se realizó una pequeña punción en la duramadre. Cada animal recibió entonces una inyección unilateral de 2,5 µl de la neurotoxina bromhidrato de 6-hidroxidopamina (6-OHDA HBr; 5 mg/ml en agua estéril con ácido ascórbico 0,1 %; es decir, 12,5 µg de 6-OHDA por rata) en el haz medial del cerebro anterior en las coordenadas estereotáxicas -2,8 mm del bregma, 2 mm lateral a la línea media y 9 mm por debajo del cráneo. La inyección de 6-OHDA se hizo en un período de 5 minutos utilizando una jeringa Hamilton de 5 µl. Las ratas se dejaron recuperar durante 3 semanas después de la lesión. Los animales recibieron después 0,05 mg/kg s.c. de apomorfina para evaluar el alcance de la lesión. Se seleccionaron para estudios adicionales a aquellos animales que presentaban un comportamiento rotacional claro dirigido en sentido contralateral al lado lesionado.

20 Diseño del estudio

En el estudio solo se usaron los animales lesionados (determinado por la rotación inducida por apomorfina).

25 A los animales se les administró una dosis del compuesto de ensayo a 1 mg/kg o 3 mg/kg (i.p.) y el comportamiento rotacional se evaluó durante un máximo de 4 horas después de la administración del fármaco utilizando rotómetros automatizados. Como alternativa, a los animales se les administró una dosis del compuesto de ensayo a 10 mg/kg (p.o.) y el comportamiento rotacional se evaluó durante un máximo de 8 horas después de la administración del fármaco utilizando rotómetros automatizados.

30 Cada compuesto se administró a al menos 5 ratas.

Análisis de datos paramétricos

35 **Actividad de rotación neta total.** Este parámetro se calcula como el número total de rotaciones de 180 ° (contralaterales netas) durante la duración del experimento.

Los datos fueron analizados independientemente para cada nuevo compuesto con estadísticas paramétricas adecuadas. Todas las pruebas se realizaron en Graphpad Prism versión 3.

40 RESULTADOS

45 Los compuestos según la invención, que estaban actuando como agonistas del receptor de dopamina, fueron capaces de inducir la actividad de rotación en los animales y, por lo tanto, invertir el parkinsonismo inducido por las lesiones. El efecto de los compuestos fue significativo en comparación con los animales control (datos no mostrados).

50 Un experto apreciará que este modelo *in vivo* se considera que es uno de los modelos animales de referencia para probar la eficacia de fármacos candidatos para el tratamiento de trastornos del movimiento y en particular de la enfermedad de Parkinson. En consecuencia, los inventores han demostrado que los compuestos según la invención pueden utilizarse para tratar afecciones médicas caracterizadas por un desequilibrio en la actividad del receptor de dopamina y en particular del parkinsonismo.

55 Los resultados del estudio (administración i.p.) para los compuestos **1, 15, 12, 20, 24, 26, 21, 25, 27 y 65** preparados en el Ejemplo A continuación se presentan en las Figuras 1 a 10, respectivamente.

Los resultados del estudio (administración i.p.) para los compuestos **9, 68, 66 y 67** preparados en el Ejemplo B se presentan a continuación en las figuras 11 a 14, respectivamente.

60 Los resultados del estudio (administración i.p.) para los compuestos **28, 34, 33, 38 y 39** preparados en el Ejemplo C se presentan a continuación en las figuras 15 a 19, respectivamente.

Los resultados del estudio (administración p.o.) para los compuestos **28, 33 y 34** preparados en el Ejemplo C se presentan a continuación en las figuras 20 a 22, respectivamente.

65 El eje vertical en las Figuras 1 a 22 (rotaciones) indica el nivel de actividad de rotación que es una función de la actividad del receptor de dopamina y es particularmente ilustrativo de un efecto antiparkinsoniano de los compuestos

ensayados. La magnitud de los efectos antiparkinsonianos demostrados con los compuestos (administración por vía intraperitoneal y por vía oral) es al menos equivalente a la que se observa con las terapias actuales, como la L-DOPA.

- 5 Es bien sabido que el aumento del nivel de la terapia de L-DOPA se asocia con la hiperactividad y la aparición de efectos secundarios, tales como discinesias y alucinaciones. Sorprendentemente, para los nuevos compuestos descritos en la presente memoria, el aumento de la dosis administrada no conduce a un aumento correspondiente en la actividad (por ejemplo, Figura 10, 11, 12, 16). Esto indica que los compuestos no tendrán los efectos secundarios no deseados asociados con los agentes conocidos, tales como L-DOPA que causan una actividad de rotación mucho mayor a medida que aumenta la dosis. Además, esto significa que los compuestos según la invención son menos críticos respecto a la dosis que los agentes conocidos, tales como L-DOPA.

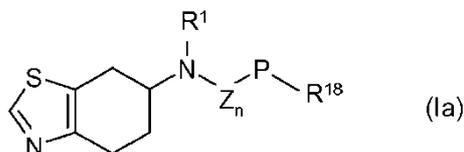
- 10 También es bien sabido que la duración de la acción de los agentes antiparkinsonianos está relacionada con la aparición de efectos secundarios no deseados. Cuanto menor sea la duración de la acción, mayor es la ocurrencia de efectos secundarios y viceversa. Los compuestos preferidos según la invención muestran una duración de acción larga, que es altamente deseable en tales agentes (ver las Figuras 1 y 2). Esto sugiere que sería menos probable que induzcan efectos secundarios, tales como discinesias.

- 15 Algunos de los compuestos demuestran tanto un inicio de acción rápido como una duración de acción breve (por ejemplo, ver las Figuras 5, 8, 14 y 19). Tales compuestos son particularmente útiles como terapia de rescate aguda en la enfermedad de Parkinson y también tienen utilidad para el tratamiento de la disfunción sexual (donde es deseable una corta duración de acción).

- 20 Algunos de los compuestos, especialmente cuando se administran por vía oral, muestran una larga duración de acción (por ejemplo de hasta 8 horas). Esto puede ser ventajoso para proporcionar una acción, por ejemplo, durante un período de tiempo tal como el período de un día de trabajo. Algunos de los compuestos cuando se administran por vía oral también muestran una aparición sorprendentemente rápida de acción. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención, deseablemente se pueden administrar por vía oral.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (Ia):



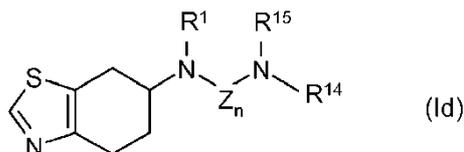
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la que

10 R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, alqueno C₁₋₈ y alquino C₁₋₈ y cada Z se selecciona independientemente de alqueno o anillo carbocíclico; n es 1 o 2;

P es un grupo amido, un grupo amido inverso, un grupo éter, un grupo urea, un grupo amino o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, saturado, insaturado o aromático;

15 R¹⁸ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, anillo carbocíclico sustituido o no sustituido y anillo heterocíclico sustituido o no sustituido.

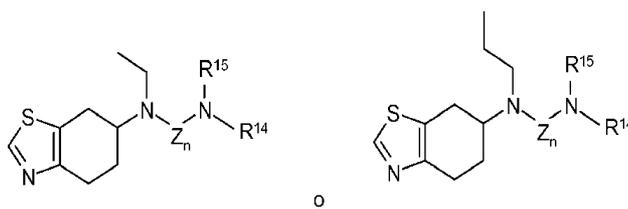
2. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto tiene la fórmula (Id):



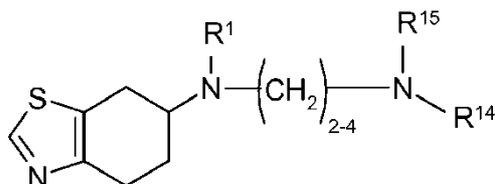
en la que

25 cada uno de R¹⁴ y R¹⁵ se selecciona por separado del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, anillo carbocíclico sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, o R¹⁴ y R¹⁵ están unidos de tal manera que -R¹⁴-N-R¹⁵- forma parte de un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido;

en donde el compuesto tiene opcionalmente las fórmulas:



en la que Z es opcionalmente un grupo alqueno C₁₋₆, opcionalmente en donde dicho grupo alqueno se selecciona del grupo que consiste en metileno, etileno, propileno, iso-propileno, butileno, iso-butileno y terc-butileno; en donde dicho compuesto tiene opcionalmente las fórmulas:



3. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que:

(I) uno de R¹⁴ y R¹⁵ es un grupo alquilo sustituido o no sustituido C₁₋₄, o;

(II) uno de R¹⁴ y R¹⁵ es un grupo etilo, o;

(III) uno de R¹⁴ y R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en un anillo heterocíclico monocíclico sustituido o no sustituido, un anillo heterocíclico bicíclico sustituido o no sustituido y un anillo heterocíclico tricíclico sustituido o no sustituido y, opcionalmente, en donde dicho uno de R¹⁴ y R¹⁵ es un grupo tetrahydro-benzotiazol, o;

(IV) R¹⁴ y R¹⁵ están unidos para formar parte de un anillo de piperidina sustituido o no sustituido y, opcionalmente, en donde dicho anillo de piperidina está conectado a un grupo aromático, o

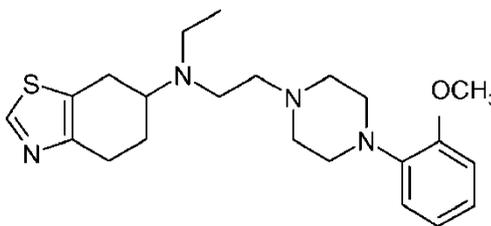
(V) R¹⁴ y R¹⁵ están unidos para formar parte de un anillo de piperazina sustituido o no sustituido y, opcionalmente, en donde dicho anillo de piperazina sustituido o no sustituido es un anillo de piperazina 4N-sustituido y, opcionalmente, en el que el sustituyente en 4N comprende:

(A): un grupo aromático sustituido o no sustituido en donde dicho grupo aromático está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alcoxilo y un grupo halo, o, en donde dicho grupo aromático está opcionalmente sustituido con un grupo orto-metoxilo, o grupos orto-halo y meta-halo, o;

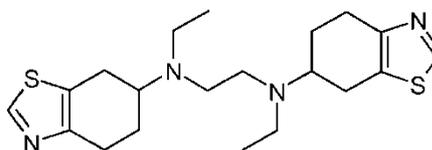
(B): un grupo carbonilo, en donde dicho grupo carbonilo está unido a un grupo aromático sustituido o no sustituido, en donde dicho grupo aromático se selecciona opcionalmente del grupo que consiste en fenilo y naftilo.

4. Un compuesto o una sal del mismo: de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, que tiene las fórmulas:

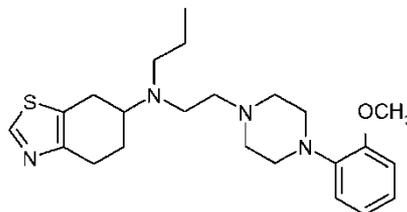
(I)



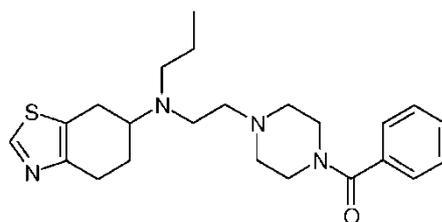
(II)



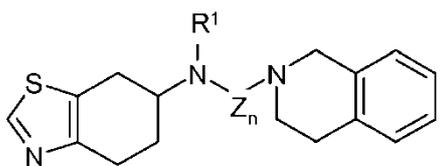
(III)



(IV)

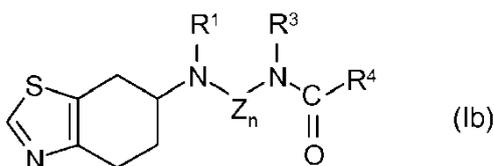


5. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto tiene la fórmula:



5 en la que Z es opcionalmente un grupo alquileo C₁-C₆, opcionalmente en donde dicho grupo alquileo se selecciona del grupo que consiste en metileno, etileno, propileno, isopropileno, butileno, iso-butileno y terc-butileno; y en la que n es 1.

10 6. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto tiene la fórmula (Ib):



en la que

15 R³ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, anillo carbocíclico sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido,

20 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, anillo carbocíclico sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido y -NR⁵R⁶ o

R³ y R⁴ están unidos de tal manera que -R³-N-C(O)-R⁴- forma parte de un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido;

25 cada uno de R⁵ y R⁶ se selecciona por separado del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, anillo carbocíclico sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, o R⁵ y R⁶ están unidos de tal manera que -R⁵-N-R⁶- forma parte de un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido;

30 n es 1; y en la que Z es un grupo alquileo; opcionalmente en donde Z es un grupo alquileo sustituido o no sustituido C₁-C₆, opcionalmente en donde dicho grupo alquileo se selecciona del grupo que consiste en metileno, etileno, propileno, iso-propileno, butileno, iso-butileno y terc-butileno.

7. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 6, en el que R⁴ es:

35 un anillo carbocíclico aromático sustituido o no sustituido C₆-C₁₀ o un grupo alquenilo sustituido o no sustituido C₂-C₄ o un anillo no aromático carbocíclico sustituido o no sustituido C₄-C₁₀ o un anillo aromático o no aromático heterocíclico sustituido o no sustituido;

40 opcionalmente en el que

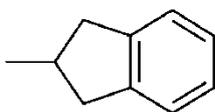
R⁴ es un grupo adamantilo sustituido o no sustituido o un grupo benzotiazolilo sustituido o no sustituido o

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en pirrol sustituido o no sustituido, tiofeno sustituido o no sustituido y furano sustituido o no sustituido o

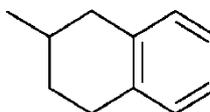
45 R⁴ es benzotiofeno sustituido o no sustituido o

R⁴ es un tiazol o sustituido o no sustituido o

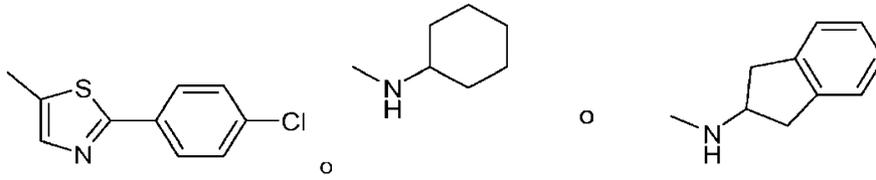
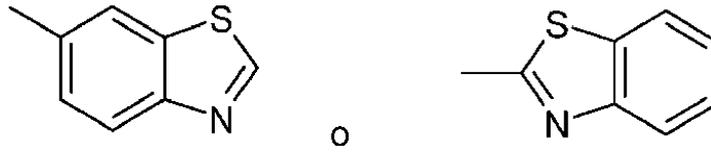
R⁴ tiene las fórmulas:



o



50 o



5
o
R⁴ es -NR⁸R⁹ y uno de R⁸ y R⁹ es H y el otro es un anillo no aromático carbocíclico sustituido o no sustituido o R⁴ es -NR⁸R⁹ y R⁸ y R⁹ están unidos de tal manera que -R⁸-N-R⁹- forma parte de un anillo de 5 a 7 miembros sustituido o no sustituido;

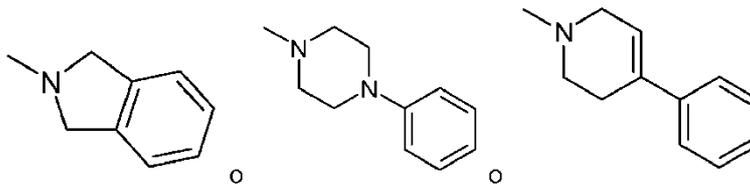
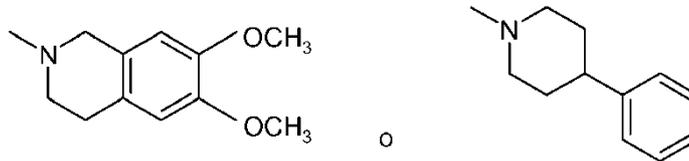
10 opcionalmente en el que:

15 R⁴ es -NR⁸R⁹ y R⁸ y R⁹ están unidos de tal manera que -R⁸-N-R⁹- forma parte de un anillo de piperidina sustituido o no sustituido, en el que dicho anillo de piperidina está opcionalmente sustituido con un grupo fenilo sustituido o no sustituido, o

20 R⁴ es -NR⁸R⁹ y R⁸ y R⁹ están unidos de tal manera que -R⁸-N-R⁹- forma parte de un anillo de piperazina sustituido o no sustituido, en donde dicho anillo de piperidina está opcionalmente sustituido con un grupo fenilo sustituido o no sustituido, o

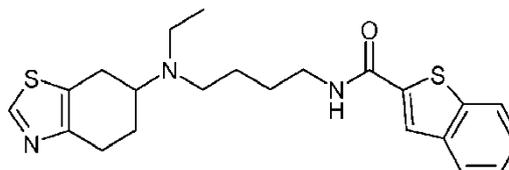
R⁴ es -NR⁸R⁹ y R⁸ y R⁹ están unidos de tal manera que -R⁸-N-R⁹- forma parte de un anillo de pirrolidina sustituido o no sustituido;

opcionalmente en el que R⁴ tiene las fórmulas:

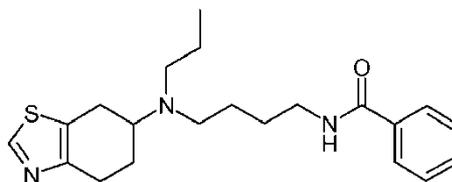


30 8. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 7, que tiene las fórmulas:

(I)

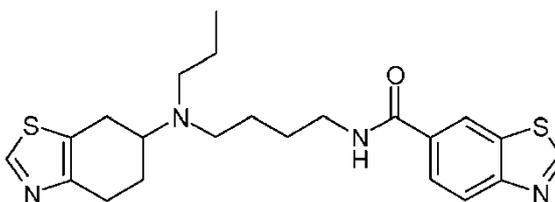


(II)



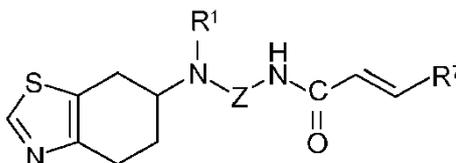
o

(III)



5

9. Un compuesto o una sal, por tanto, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto tiene la fórmula:

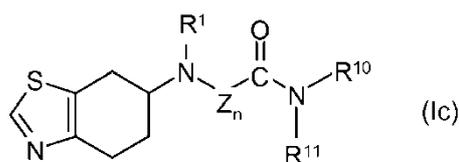


10

en la que R⁷ es un anillo carbocíclico sustituido o no sustituido o un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido; opcionalmente en la que R⁷ es un grupo fenilo sustituido o no sustituido u opcionalmente en la que R⁷ es un grupo fenilo sustituido con uno o más átomos de halógeno.

15

10. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde dicho compuesto tiene la fórmula (Ic):



20

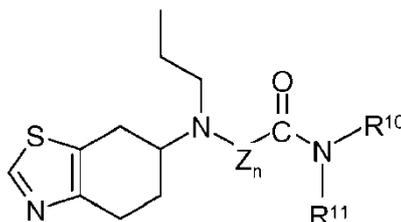
en la que

cada uno de R¹⁰ y R¹¹ se selecciona por separado del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, anillo carbocíclico sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, o R¹⁰ y R¹¹ están unidos de tal manera que -R¹⁰-N-R¹¹- forma parte de un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido;

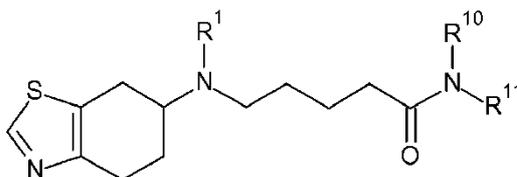
25

en donde el compuesto tiene opcionalmente las fórmulas:

30



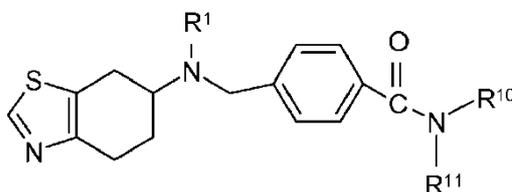
o



11. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 10 en el que:

- (I) Z es un grupo alquileo C₁-C₆; opcionalmente en el que Z se selecciona del grupo que consiste en metileno, etileno, propileno, iso-propileno, butileno, iso-butileno y terc-butileno; o
 (II) Z es un grupo arileno C₆-C₁₀; opcionalmente en donde dicho grupo arileno se selecciona del grupo que consiste en fenileno, bencileno, toлилeno y xilileno.

12. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto tiene la fórmula:

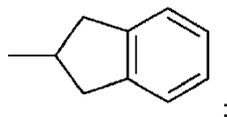


y cada uno de R¹⁰ y R¹¹ se selecciona por separado del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquínilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, anillo carbocíclico sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, o R¹⁰ y R¹¹ están unidos de tal manera que -R¹⁰-N-R¹¹- forma parte de un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido.

13. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en el que:

(A); uno de R¹⁰ y R¹¹ es H, y opcionalmente:

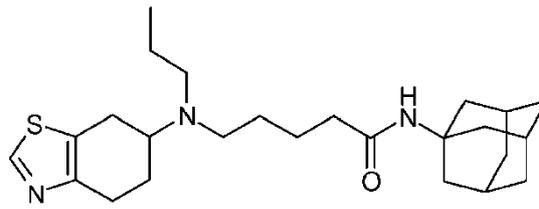
- (I) uno de R¹⁰ y R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo sustituido o no sustituido, anillo aromático o no aromático carbocíclico sustituido o no sustituido y anillo aromático o no aromático heterocíclico sustituido o no sustituido, en donde dicho uno de R¹⁰ y R¹¹ es opcionalmente un grupo alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, en donde dicho grupo alquilo se selecciona opcionalmente del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, iso-propilo, butilo, iso-butilo y terc-butilo, o;
 (II) uno de R¹⁰ y R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en un anillo carbocíclico monocíclico sustituido o no sustituido, un anillo carbocíclico bicíclico sustituido o no sustituido y un anillo carbocíclico tricíclico sustituido o no sustituido, o;
 (III) uno de R¹⁰ y R¹¹ es un grupo adamantilo; o
 (IV) uno de R¹⁰ y R¹¹ es un anillo carbocíclico bicíclico sustituido o no sustituido C₈-C₁₄; o
 (V) uno de R¹⁰ y R¹¹ es un grupo naftilo; o
 (VI) uno de R¹⁰ y R¹¹ tiene la fórmula:



(VII) uno de R¹⁰ y R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en un anillo heterocíclico monocíclico sustituido o no sustituido, un anillo heterocíclico bicíclico sustituido o no sustituido y un anillo heterocíclico tricíclico sustituido o no sustituido, en donde dicho uno de R¹⁰ y R¹¹ es opcionalmente un grupo tetrahydro-benzotiazol;

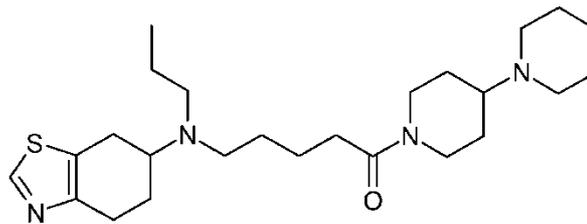
(B) R¹⁰ y R¹¹ están unidos para formar parte de un anillo de piperazina sustituido o no sustituido, en donde dicho anillo de piperazina sustituido o no sustituido es opcionalmente un anillo de piperazina 4N-sustituido.

14. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 10 que tiene las fórmulas (I):



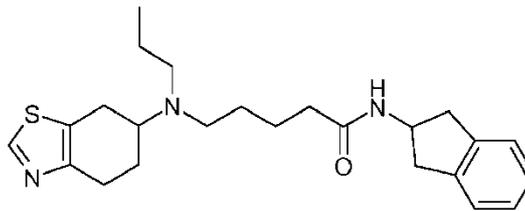
5

(II):



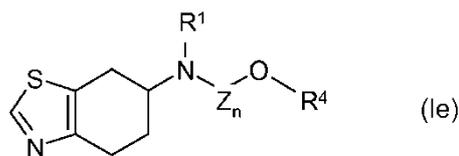
o

(III):



10

15. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde dicho compuesto tiene la fórmula (Ie):



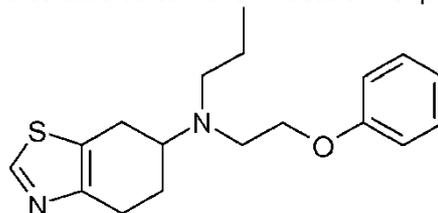
15

en la que

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, anillo carbocíclico sustituido o no sustituido y anillo heterocíclico sustituido o no sustituido.

20

16. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 15 que tiene la fórmula:



25 17. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado entre:

N-[4-[Propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil]-benzamida (**1**);
[4-(4,5,6,7-Tetrahidro-benzotiazol-6-ilamino)-butil]-amida del ácido naftalen-2-carboxílico (**2**);

- {4-[Metil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-amida del ácido naftalen-2-carboxílico (3);
 {4-[Etil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-amida del ácido naftalen-2-carboxílico (4);
 {4-[Propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-amida del ácido naftalen-2-carboxílico (5);
 {4-[Alil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-amida del ácido naftalen-2-carboxílico (6);
 5 {4-Prop-2-inil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-amida del ácido naftalen-2-carboxílico (7);
 {4-[But-2-inil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-amida del ácido naftalen-2-carboxílico (8);
 Naftalen-2-ilamida del ácido 5-[propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-pentanoico (9);
 [4-(4,5,6,7-Tetrahidro-benzotiazol-6-il)amino]-butil}-amida del ácido benzo[b]tiofen-2-carboxílico (10);
 {4-[Metil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-amida del ácido benzo[b]tiofen-2-carboxílico (11);
 10 {4-[Etil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-amida del ácido benzo[b]tiofen-2-carboxílico (12);
 {4-[Propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-amida del ácido benzo[b]tiofen-2-carboxílico (13);
 {4-[Etil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-amida del ácido benzotiazol-6-carboxílico (14);
 {4-[Propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-amida del ácido benzotiazol-6-carboxílico (15);
 N-[4-[Propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil]-cinamoilamida (16);
 15 2,4-Dicloro-N-[4-[propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil]-cinamoilamida (17);
 4-Fluoro-N-[4-[propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil]-cinamoilamida (18);
 {4-[Propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-amida del ácido 2-(4-cloro-fenil)-tiazol-5-carboxílico (19);
 {4-[Propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-amida del ácido ciclohexanocarboxílico (20);
 20 {4-[Propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-amida del ácido piperidin-1-carboxílico (21);
 1-Ciclohexil-3-[4-[propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil]-urea (22);
 {4-[Propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-amida del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-carboxílico (23);
 {4-[Propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-amida del ácido 3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (24);
 25 {4-[Propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-amida del ácido 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (25);
 {4-[Propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)amino]butil}-amida del ácido indan-2-carboxílico (26);
 {4-[Propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-butil}-amida del ácido 1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (27);
 30 Etil-[2-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amina (28);
 Etil-[3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amina (29);
 Etil-[4-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-butil]-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amina (30);
 [2-(3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-etil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amina (31);
 {2-[Etil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amino]-etil}-amida del ácido naftalen-2-carboxílico (32);
 35 N,N'-Dietil-N,N'-bis-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-etan-1,2-diamina (33);
 {2-[4-(2-Metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amina (34);
 {2-[4-(2,3-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amina (35);
 {3-[4-(2,3-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amina (36);
 {4-[4-(2,3-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-butil]-propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amina (37);
 40 [2-(4-Benzoil-piperazin-1-il)-etil]-propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amina (38);
 [2-(4-Naftoil-piperazin-1-il)-etil]-propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-amina (39);
 N-Propil-4-[[propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)amino]metil]-N-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)benzamida (42);
 (4-Fenilpiperazin-1-il)-(4-[[propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)amino]metil]fenil)metanona (43);
 45 N-Indan-2-il-4-[[propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)amino]metil]benzamida (44);
 1-Indan-2-il-3-[4-[propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)amino]butil]urea (60);
 {4-[Propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)amino]butil}amida del ácido 4-fenilpiperazin-1-carboxílico (61);
 {4-[Propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)amino]butil}amida del ácido 4-fenil-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (62);
 50 N-(4-(4,5,6,7-Tetrahidrobenzo[d]tiazol-6-ilamino)butil)benzo[d]tiazol-2-carboxamida (63);
 4-Fenil-N-(4-(propil-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-6-il)amino)butil) piperidin-1-carboxamida (64);
 N-(4-Propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)butil-adamantil-1-carboxamida (65);
 1-(4-Fenilpiperazin-1-il)-5-(propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)amino)pentan-1-ona (66);
 N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-(propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)amino)pentanamida (67);
 55 N-Adamantani-5-(propil-(4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)amino) pentanamida (68);
 N-(2-Fenoxietil)-N-propil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-amina (69).

18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-17 y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

19. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18 adaptada para administración oral.

20. Uso de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una composición como se define en la reivindicación 18 o la reivindicación 19, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afecciones médicas **caracterizadas por** un desequilibrio en la

actividad del receptor de dopamina.

5 21. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 18 o la reivindicación 19, para su uso en el tratamiento de afecciones médicas **caracterizadas por** un desequilibrio en la actividad del receptor de dopamina.

10 22. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18 o la reivindicación 19, para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

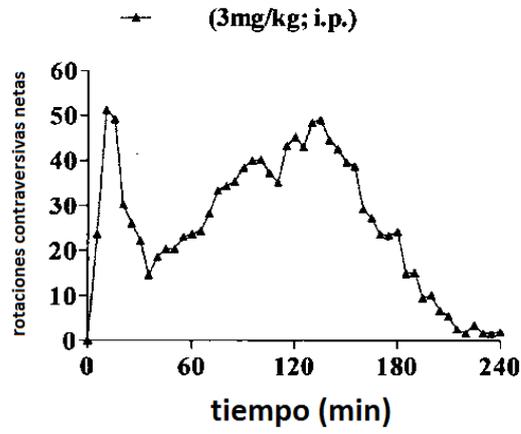


Figura 1

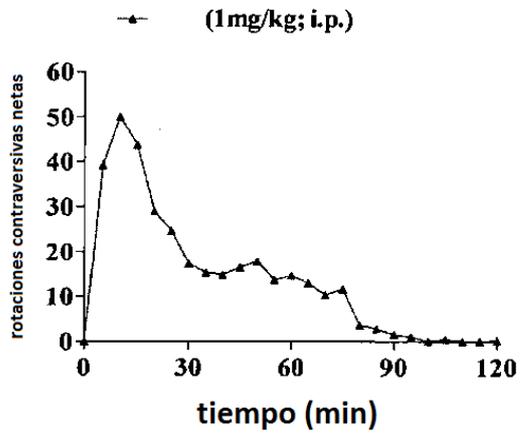


Figura 2

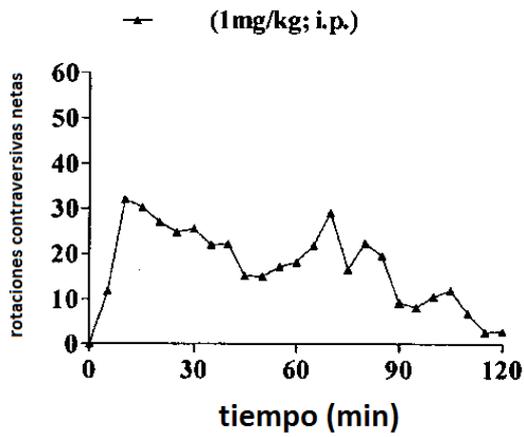


Figura 3

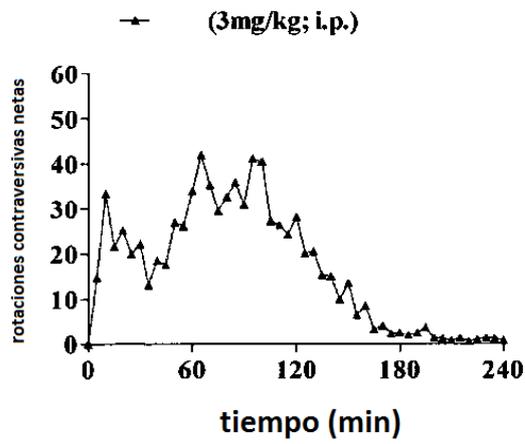


Figura 4

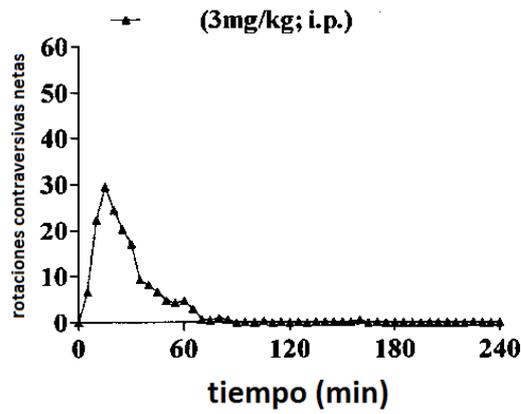


Figura 5

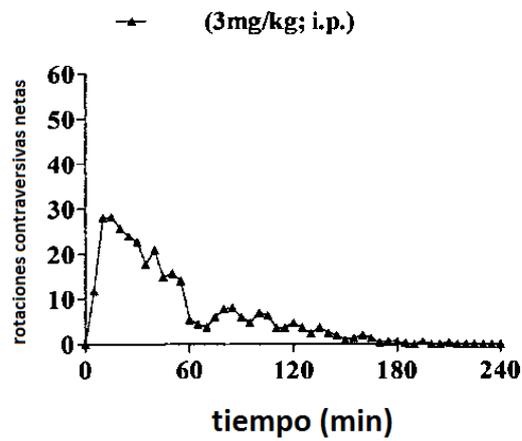


Figura 6

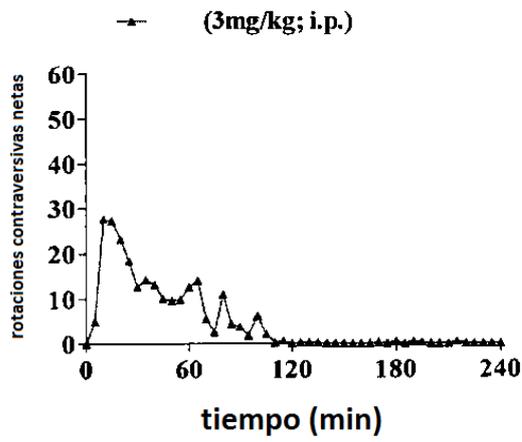


Figura 7

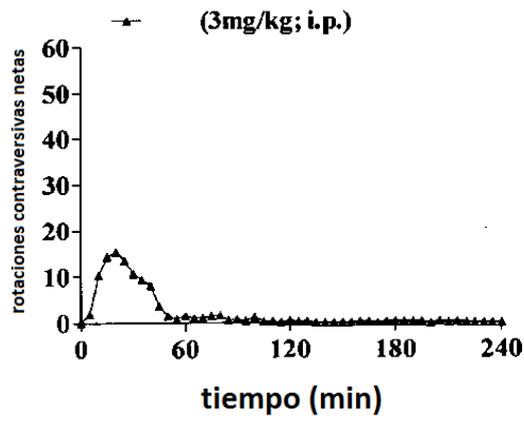


Figura 8

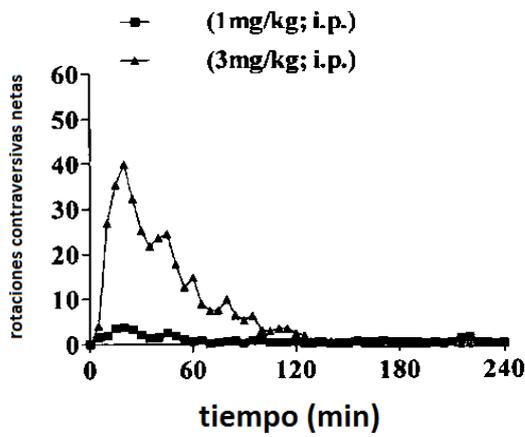


Figura 9

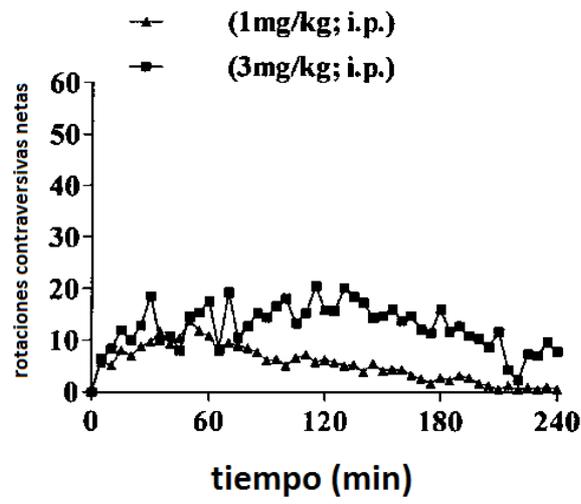


Figura 10

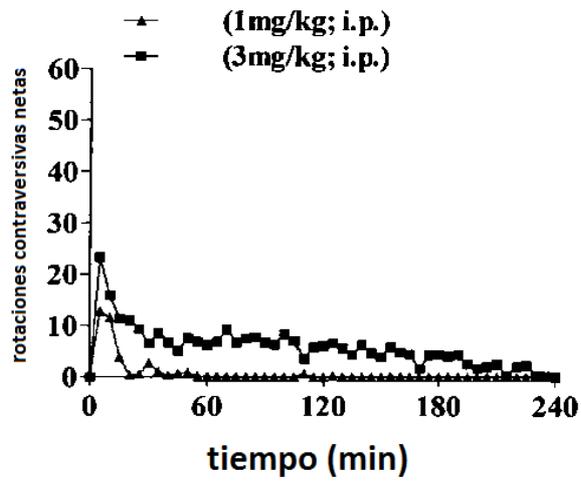


Figura 11

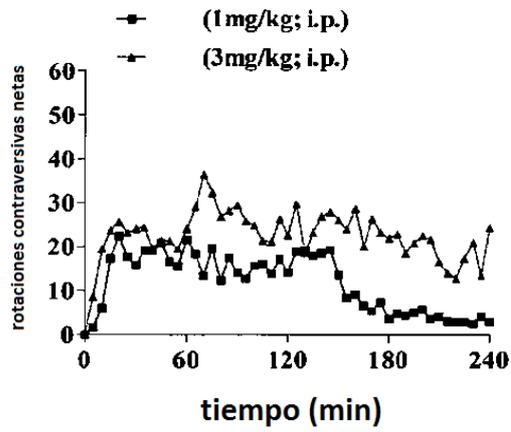


Figura 12

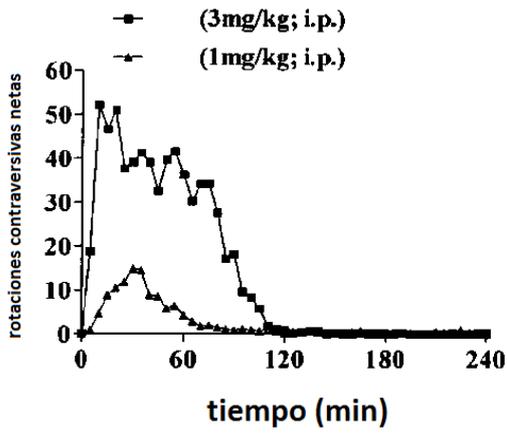


Figura 13

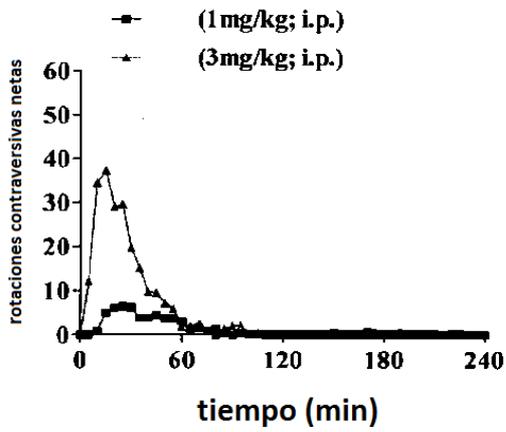


Figura 14

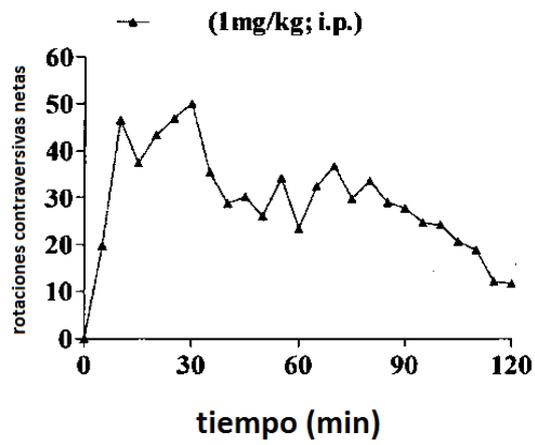


Figura 15

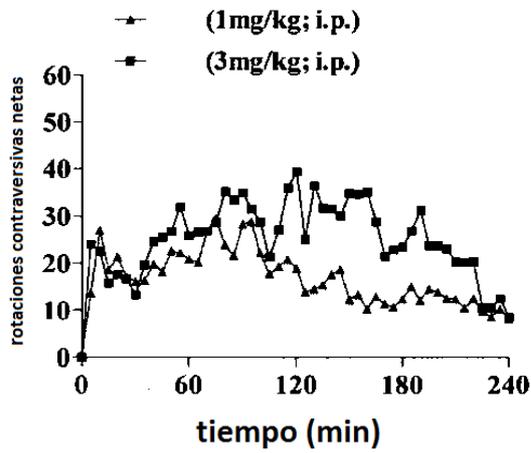


Figura 16

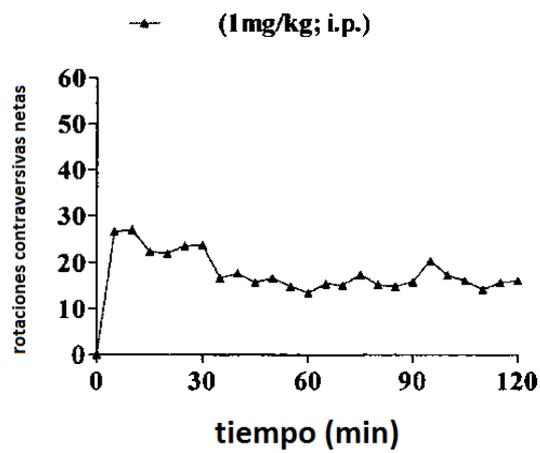


Figura 17

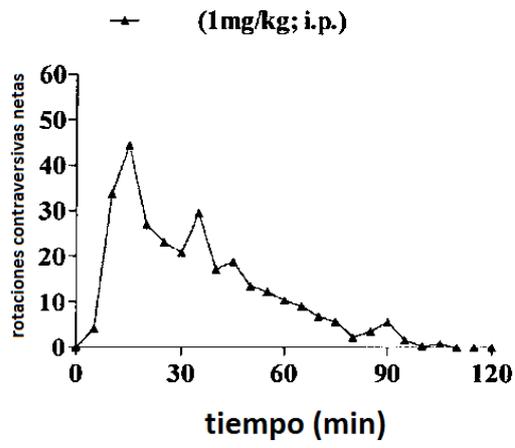


Figura 18

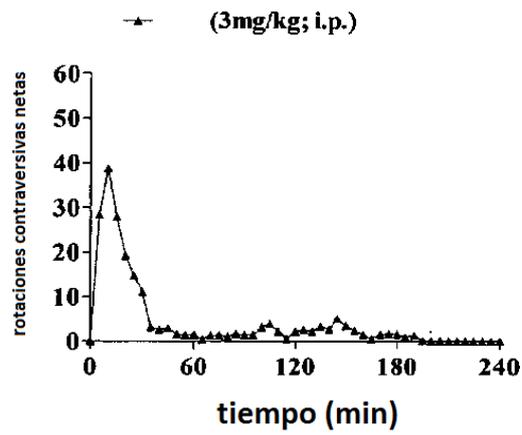


Figura 19

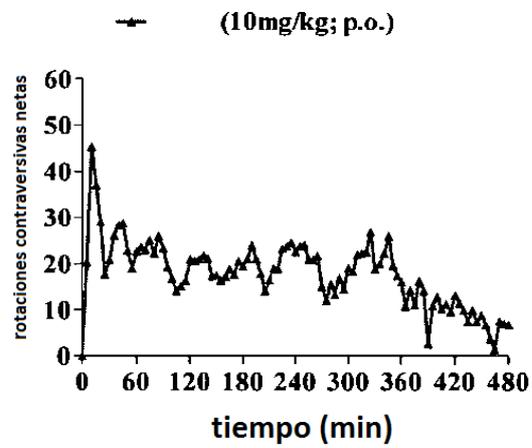


Figura 20

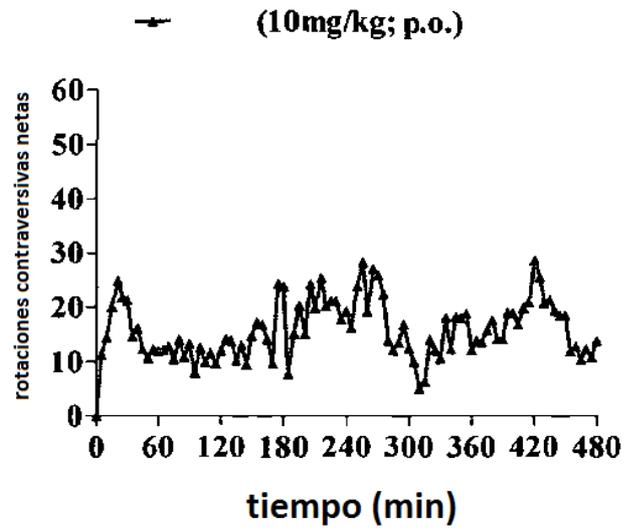


Figura 21

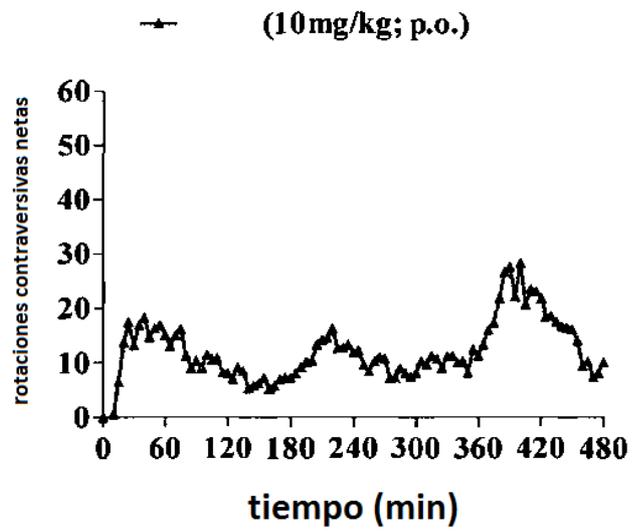


Figura 22