



(19) OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 279 790**

(51) Int. Cl.:

C07D 263/57 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
C07D 277/68 (2006.01)
C07D 209/42 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 241/44 (2006.01)
C07D 213/63 (2006.01)
C07D 215/20 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **01271075 .2**

(86) Fecha de presentación : **19.10.2001**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1339701**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **03.09.2003**

(54) Título: **Derivados heteroarilalquilpiperazina como inhibidores de la oxidación de los ácidos grasos.**

(30) Prioridad: **23.10.2000 US 694155**

(73) Titular/es: **CV THERAPEUTICS, Inc.
3172 Porter Drive
Palo Alto, California 94304, US**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.09.2007

(72) Inventor/es: **Zablocki, Jeff, A.;
Ibrahim, Prabha, N.;
Shenk, Kevin;
Elzein, Elfatih y
Palle, Venkata**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.09.2007

(74) Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

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 heteroarilalquilpiperazina como inhibidores de la oxidación de los ácidos grasos.

5 **1. Campo de la invención**

La presente invención se refiere a derivados piperazina, a formas de dosificación terapéutica que incluyen uno o más de los derivados, y a procedimientos para el tratamiento de enfermedades en mamíferos, y en particular en el ser humano, mediante una terapia seleccionada de entre el grupo que comprende proteger los músculos esqueléticos frente a daños resultantes de traumatismos, proteger los músculos esqueléticos tras una enfermedad muscular o sistémica, tal como la claudicación intermitente, tratar condiciones de choque, conservar tejidos y órganos de un donante utilizados en trasplantes, y tratar enfermedades cardiovasculares, incluyendo arritmias auriculares y ventriculares, angina de Prinzmetal (variante), angina estable y angina inducida por el ejercicio, enfermedad cardíaca congestiva e infarto de miocardio.

15 **2. Descripción de la técnica**

La patente US nº 4.567.264, la descripción de la cual se incorpora a la presente memoria como referencia, da a conocer una clase de compuestos piperazina sustituidos que incluye un compuesto conocido como ranolazina, (\pm)-N-(2,6-dimetilfenil)-4-[2-hidroxi-3-(2-metoxifenoxy)-propil]-1-piperazinacetamida, y sus sales farmacéuticamente aceptables, y su utilización en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, incluyendo arritmias, angina variante e inducida por el ejercicio, e infarto de miocardio.

La patente US nº 5.506.229, que se incorpora a la presente memoria como referencia, da a conocer la utilización de ranolazina y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables para el tratamiento de tejidos que experimentan un insulto físico o químico, incluyendo cardioplejia, lesión hipóxica o por reperfusión del músculo cardíaco o de un músculo esquelético o del tejido cerebral, y para la utilización en trasplantes. En particular, la ranolazina resulta particularmente útil para tratar arritmias, angina variante e inducida por el ejercicio, e infarto de miocardio, mediante la inhibición parcial de la oxidación de los ácidos grasos cardíacos. Se dan a conocer formulaciones de ranolazina orales y parenterales convencionales, incluyendo formulaciones de liberación controlada. En particular, el Ejemplo 7D de la patente US nº 5.506.229 describe una formulación de liberación controlada en forma de cápsula que comprende microesferas de ranolazina y celulosa microcristalina recubierta con polímeros controladores de la liberación.

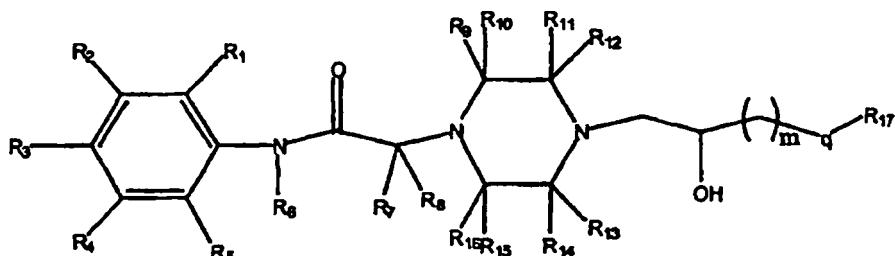
A pesar del importante descubrimiento de que la ranolazina es un agente terapéutico cardíaco muy útil, sigue existiendo una necesidad de compuestos inhibidores parciales de la oxidación de los ácidos grasos con una vida media mayor que la de la ranolazina y que presenten actividades por lo menos similares a la de la ranolazina.

Sumario de la invención

40 La presente invención incluye nuevos derivados heteroarilalquilpiperazina que son inhibidores parciales de la oxidación de los ácidos grasos con buenas vidas medias terapéuticas.

La presente invención también incluye nuevos compuestos piperazina sustituidos que pueden administrarse a un mamífero para proteger los músculos esqueléticos frente a daños resultantes de traumatismos, para proteger los músculos esqueléticos tras una enfermedad muscular o sistémica, tal como la claudicación intermitente, para tratar condiciones de choque, para conservar tejidos y órganos de un donante utilizados en trasplantes, y para tratar enfermedades cardiovasculares, incluyendo arritmias auriculares y ventriculares, angina de Prinzmetal (variante), angina estable, y angina inducida por el ejercicio, enfermedad cardíaca congestiva, e infarto de miocardio.

50 La presente invención incluye una clase de compuestos piperazina sustituidos que presentan la fórmula:



en la que

65 $m = 1, 2 \text{ ó } 3;$

$q = \text{NH, O o S};$

¹, R², R³, R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, NO₂, CF₃, CN, OR²⁰, SR²⁰, N(R²⁰)₂, S(O)R²², SO₂R²², SO₂N(R²⁰)₂, NR²⁰CO₂R²², NR²⁰CON(R²⁰)₂, COR²⁰, CO₂R²⁰, CON(R²⁰)₂, NR²⁰SO₂R²², alquilo C₁₋₅, alquenilo C₂₋₁₅, alquinilo C₂₋₁₅, heterociclico, arilo y heteroarilo, en la que los sustituyentes alquilo y arilo se sustituyen opcionalmente con 1 sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo, NO₂, CF₃, CN, OR²⁰, SR²⁰, N(R²⁰)₂, S(O)R²² y SO₂R²², y en los que R¹ y R², o R² y R³, o R³ y R⁴, o R⁴ y R⁵, conjuntamente con los carbonos a los que se encuentran unidos pueden formar un anillo aromático de 6 elementos que se encuentra opcionalmente sustituido con alquilo, trifluoroalquilo, alcoxi o halógeno;

R^6 , R^7 y R^8 , cada uno seleccionado independientemente, de entre el grupo constituido por hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;

¹⁰ R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, CO₂R²⁰, CON(R²⁰)₂, alquilo C₁₋₄, o arilo, en la que los sustituyentes alquilo y arilo se sustituyen opcionalmente con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo, CF₃, CN, OR²⁰, N(R²⁰)₂, CO₂R²⁰, CON(R²⁰)₂ o arilo, en la que R⁹ y R¹⁰ pueden formar conjuntamente un carbonilo, o R¹¹ y R¹² conjuntamente pueden formar un carbonilo, o R¹³ y R¹⁴ conjuntamente pueden formar un carbonilo, o R¹⁵ y R¹⁶ conjuntamente pueden formar un carbonilo, o R¹¹ y R¹³, o R⁹ y R¹⁵, o R⁹ y R¹¹, o R¹¹ y R¹⁵, o R⁹ y R¹³ conjuntamente pueden formar un anillo que incluye entre 1 y 3 átomos de carbono;

R¹⁷ es un heteroarilo que se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, NO₂, CF₃, CN, OR²⁰, SR²⁰, N(R²⁰)₂, S(O)R²², SO₂R²², SO₂N(R²⁰)₂, NR²⁰CO₂R²², NR²⁰CON(R²⁰)₂, COR²⁰, CO₂R²⁰, CON(R²⁰)₂, NR²⁰SO₂R²², alquilo C₁₋₁₅, alquenilo C₂₋₁₅, alquinilo C₂₋₁₅, heterociclico, arilo o heteroarilo, en la que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo, NO₂, CF₃, CN, OR²⁰, SR²⁰, N(R²⁰)₂, S(O)R²² o SO₂R²²;

²⁵ R²⁰ se selecciona de entre el grupo constituido por H, alquilo C₁₋₁₅, arilo o heteroarilo, en la que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo, alquilo, mono o dialquilamino, alquilo-CN, alquilo-O-C(=O)-O-CE₂; y

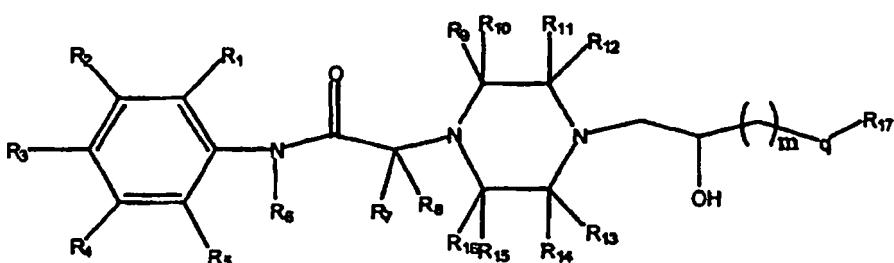
30 R²² se selecciona de entre el grupo constituido por alquilo C₁₋₁₅, arilo o heteroarilo, en la que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo, alquilo, monoalquilamino, dialquilamino, alquilamida, arilamida, heteroarilamida, CN, alquilo O-C₁₋₆, CF₃ o heteroarilo.

til-4-hidroxifenil)acetamida, 2-{5-[2S]-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il)-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida, 2-{4-[2S]-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil}-N-(4-sulfamoylfenil)acetamida, 2-{(3S)-4-[2S]-2-hidroxi-3-(2-fenilbenzoxazol-5-iloxi)propil]-3-metilpiperazinil}-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida, 2-{4-[2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil}-N-naftilacetamida, N-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-2-{4-[2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil}acetamida, 2-{4-[2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil}-N-fenilacetamida, 2-{4-[2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil}-N-(3,4,5-triclorofenil)acetamida, 2-{4-[2-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propil]piperazinil}-N-(3,4,5-triclorofenil)acetamida, 2-{4-[2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil}-N-(2-cloro-4-metilfenil)acetamida, 2-{4-[2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil}-N-(3,4,5-triclorofenil)acetamida 2-{4-[2-hidroxi-3-(2-fenilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil}-N-(3,5-diclorofenil)acetamida, 2-{4-[2-hidroxi-3-(2-fenilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil}-N-(3,4-diclorofenil)acetamida, 2-{4-[2-hidroxi-3-(2-fenilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil}-N-[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]acetamida, 2-{4-[2-hidroxi-3-(2-fenilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil}-N-[3,5-dicloro]fenil]acetamida, y 2-{4-[2-hidroxi-3-(2-((1E)buta-1,3-dienil)benzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil}-N-[4-cloro-2-metoxi-5-metilfenil]acetamida.

En todavía otra forma de realización, la presente invención es un procedimiento para administrar una o más composiciones de la presente invención a un mamífero en un tratamiento seleccionado de entre el grupo constituido por proteger los músculos esqueléticos frente al daño resultante de traumatismos, proteger los músculos esqueléticos tras una enfermedad muscular o sistémica, tal como la claudicación intermitente, tratar las condiciones de choque, conservar el tejido y órganos de un donante utilizados en trasplantes, y tratar enfermedades cardiovasculares, incluyendo las arritmias auriculares y ventriculares, la angina de Prinzmetal (variante), la angina estable, y la angina inducida por el ejercicio, la enfermedad cardíaca congestiva y el infarto de miocardio.

Descripción detallada de la invención

Una clase de compuestos piperazina sustituida que presenta la fórmula siguiente:



en la que

$m = 1, 2 \text{ o } 3;$

$q = \text{NH, O o S};$

R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, NO_2 , CF_3 , CN, OR^{20} , SR^{20} , $\text{N}(\text{R}^{20})_2$, S(O)R^{22} , SO_2R^{22} , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$, $\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$, $\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, COR^{20} , CO_2R^{20} , $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, $\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$, alquilo C_{1-5} , alquenilo C_{2-15} , alquinilo C_{2-15} , heterociclico, arilo y heteroarilo, en los que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo, NO_2 , CF_3 , CN, OR^{20} , SR^{20} , $\text{N}(\text{R}^{20})_2$, S(O)R^{22} y SO_2R^{22} , y en los que R^2 y R^3 , o R^3 y R^4 , o R^4 y R^5 , conjuntamente con los carbonos a los que se encuentran unidos, puede formar un anillo aromático de 6 elementos que se encuentra opcionalmente sustituido con alquilo, trifluoroalquilo, alcoxi o halógeno;

R^6, R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;

$R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}$ y R^{16} se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, CO_2R^{20} , $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, alquilo C_{1-4} o arilo, en la que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo, CF_3 , CN, OR^{20} , $\text{N}(\text{R}^{20})_2$, CO_2R^{20} , $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ o arilo, en la que R^9 y R^{10} conjuntamente pueden formar un carbonilo, o R^{11} y R^{12} conjuntamente pueden formar un carbonilo, o R^{13} y R^{14} conjuntamente pueden formar un carbonilo, o R^{15} y R^{16} conjuntamente pueden formar un carbonilo, o R^{11} y R^{13} , o R^9 y R^{15} , o R^9 y R^{11} , o R^{11} y R^{15} , o R^9 y R^{13} pueden unirse entre sí para formar un anillo que incluye 1 a 3 átomos de carbono;

R^{17} es heteroarilo que se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, NO_2 , CF_3 , CN, OR^{20} , SR^{20} , $\text{N}(\text{R}^{20})_2$, S(O)R^{22} , SO_2R^{22} , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$, $\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$, $\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, COR^{20} , CO_2R^{20} , $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, $\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$, alquilo C_{1-15} , alquenilo C_{2-15} , alquinilo C_{2-15} , heteroci-

ES 2 279 790 T3

clilo, arilo o heteroarilo, en la que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo, NO₂, CF₃, CN, OR²⁰, SR²⁰, N(R²⁰)₂, S(O)R²² o SO₂R²²;

5 R²⁰ se selecciona de entre el grupo constituido por H, alquilo C₁₋₁₅, arilo o heteroarilo, en la que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo, alquilo, mono o dialquilamino, alquilo, CN, alquilo -O-C₁₋₆ o CF₃; y

10 R²² se selecciona de entre el grupo constituido por alquilo C₁₋₁₅, arilo o heteroarilo, en la que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo, alquilo, monoalquilamino, dialquilamino, alquilamida, arilamida, heteroariloamida, CN, alquilo O-C₁₋₆, CF₃ o heteroarilo.

En una forma de realización preferida, q = NH o O.

15 En una forma de realización preferida, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, CF₃, CN, OR²⁰, SR²⁰, N(R²⁰)₂, SO₂N(R²⁰)₂, CO₂R²⁰, CON(R²⁰)₂, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, heterociclico, arilo o heteroarilo, en la que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo, NO₂, CF₃, CN, OR²⁰, SR²⁰, N(R²⁰)₂, S(O)R²² o SO₂R²². En otra forma de realización preferida, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, CF₃, OR²⁰, alquilo C₁₋₅, alquenilo C₂₋₅, o alquinilo C₂₋₅, en la que el sustituyente alquilo se encuentra opcionalmente sustituido con CF₃. Todavía en otra forma de realización preferida, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, CF₃, OR²⁰ o alquilo C₁₋₃, en la que el sustituyente alquilo se encuentra opcionalmente sustituido con CF₃. Más preferentemente, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, CF₃, OR²⁰ o alquilo C₁₋₂, siendo hidrógeno, OR²⁰, o metilo más preferidos, y siendo hidrógeno o metilo los más preferidos.

30 En una forma de realización alternativa preferida, cualquiera de entre R¹ y R², o R² y R³, o R³ y R⁴, o R⁴ y R⁵ conjuntamente con los carbonos a los que se encuentran unidos pueden formar un anillo aromático de 6 elementos que se encuentra opcionalmente sustituido con alquilo, trifluoroalquilo, alcoxi o halógeno, estando definidos los sustituyentes restantes tal como se indica en el párrafo anterior. En la presente forma de realización, resulta más preferido que R² y R³, considerados conjuntamente con los carbonos a los que se encuentran unidos, formen un anillo aromático de 6 elementos.

35 En una forma de realización preferida, R⁶, R⁷ y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno o alquilo C₁₋₃ y más preferentemente hidrógeno o metilo.

En una forma de realización preferida, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, CON(R²⁰)₂, alquilo C₁₋₄ o en los que R⁹ y R¹⁰ conjuntamente pueden formar un carbonilo, o R¹¹ y R¹² conjuntamente pueden formar un carbonilo, o R¹³ y R¹⁴ conjuntamente pueden formar un carbonilo, o R¹⁵ y R¹⁶ conjuntamente pueden formar un carbonilo. En todavía otra forma de realización, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno o alquilo C₁₋₂, en la que R⁹ y R¹⁰ conjuntamente pueden formar un carbonilo, o R¹¹ y R¹² pueden formar conjuntamente un carbonilo, o R¹³ y R¹⁴ pueden formar conjuntamente un carbonilo, o R¹⁵ y R¹⁶ pueden formar conjuntamente un carbonilo. En una forma de realización más preferido, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno o metilo, en la que R⁹ y R¹⁰ conjuntamente pueden formar un carbonilo, o R¹¹ y R¹² conjuntamente pueden formar un carbonilo, o R¹³ y R¹⁴ conjuntamente pueden formar un carbonilo, o R¹⁵ y R¹⁶ conjuntamente pueden formar un carbonilo. En otra forma de realización, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno o alquilo C₁₋₂, en la que el sustituyente alquilo se encuentra opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por N(R²⁰)₂, o arilo, o en la que R⁹ y R¹⁰ pueden formar conjuntamente un carbonilo. En otra forma de realización preferida, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por alquilo C₁₋₂, o en la que R⁹ y R¹⁰ pueden formar conjuntamente un carbonilo. En todavía otra forma de realización preferida, R¹¹ y R¹⁵ se seleccionan cada uno de entre el grupo constituido por hidrógeno o metilo, R⁹, R¹⁰, R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁶ son, cada uno, hidrógeno, y R⁹ y R¹⁰ conjuntamente pueden formar un carbonilo. En otra forma de realización preferida, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son, cada uno, hidrógeno.

60 En otra forma de realización preferida, R¹⁷ es un heteroarilo que se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, CF₃, OR²⁰, N(R²⁰)₂, CON(R²⁰)₂, alquilo C₁₋₃, arilo o heteroarilo, en la que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo constituido por halo, CF₃, OR²⁰, o N(R²⁰)₂. En otra forma de realización, R¹⁷ es un heteroarilo que es un sistema de anillos fusionados de 6 a 5 elementos, que contiene entre 1 y 5 heteroátomos, cada uno seleccionado de entre el grupo constituido por N, O o S, que se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, NO₂, CF₃, CN, OR²⁰, SR²⁰, N(R²⁰)₂, S(O)R²², SO₂R²², SO₂N(R²⁰)₂, NR²⁰CO₂R²², NR²⁰CON(R²⁰)₂, COR²⁰, CO₂R²⁰, CON(R²⁰)₂, NR²⁰SO₂R²², alquilo C₁₋₅, alquenilo C₂₋₁₅, alquinilo C₂₋₁₅, heterociclico, arilo o heteroarilo, en la que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con

1 sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo constituido por halo, NO₂, CF₃, CN, OR²⁰, SR²⁰, N(R²⁰)₂, S(O)R²² o SO₂R²². En la presente forma de realización, R¹⁷ preferentemente es un heteroarilo que es un sistema de anillos fusionados de 6 y 5 elementos, que contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados de entre el grupo constituido por N, O o S, que se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, CF₃, OR²⁰, N(R²⁰)₂, CON(R²⁰)₂, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, arilo o heteroarilo, en la que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo constituido por halo, CF₃, OR²⁰ o N(R²⁰)₂. Más preferentemente, R¹⁷ es un heteroarilo que es un sistema de anillos fusionados de 6 y 5 elementos, que contiene entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados de entre el grupo constituido por N, O o S que se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, CF₃, OR²⁰, N(R²⁰)₂, CON(R²⁰)₂, alquilo C₁₋₃, arilo o heteroarilo, en la que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo o CF₃, u OR²⁰. Aún más preferentemente en esta forma de realización, R¹⁷ es un heteroarilo que es un sistema de anillos fusionados de 6 y 5 elementos seleccionado de entre el grupo constituido por indol, benzotiazol, y benzoxazol que está opcionalmente sustituido con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, CF₃, OR²⁰, N(R²⁰)₂, CON(R²⁰)₂, alquilo C₁₋₃, arilo o heteroarilo, en la que los sustituyentes alquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con 1 sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo, CF₃, u OR²⁰. En esta forma de realización preferida, R¹⁷ es preferentemente benzotiazol que está opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, CF₃, OR²⁰, N(R²⁰)₂, CON(R²⁰)₂, alquilo C₁₋₃, o arilo, en la que los sustituyentes alquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con 1 sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo o CF₃. Más preferentemente R¹⁷ es un benzotiazol que está opcionalmente sustituido en la posición 2 con 1 sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por hidrógeno, metilo o fenilo. En otra forma de realización preferida, R¹⁷ es un benzotiazol 5-sustituido que está opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, CF₃, OR²⁰, N(R²⁰)₂, CON(R²⁰)₂, alquilo C₁₋₃, o arilo, en la que los sustituyentes alquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con 1 sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo o CF₃. El benzotiazol 5-sustituido preferentemente se encuentra sustituido en la posición 2 con 1 sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por hidrógeno, metilo o fenilo.

En otra forma de realización preferida, R¹⁷ es un heteroarilo que es un sistema de anillos fusionados de 6 y 6 elementos que contiene entre 1 y 4 átomos de nitrógenos, que se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por halo, NO₂, CF₃, CN, OR²⁰, SR²⁰, N(R²⁰)₂, S(O)R²² o SO₂R²², SO₂N(R²⁰)₂, NR²⁰CONCR²⁰)₂, COR²⁰, CO₂R²⁰, CON(R²⁰)₂, NR²⁰SO₂R²², alquilo C₁₋₁₅, alquenilo C₂₋₁₅, alquinilo (C₂₋₁₅, heterociclico, arilo o heteroarilo, en la que los sustituyentes alquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con 1 sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo constituido por halo, NO₂, CF₃, CN, OR²⁰, SR²⁰, N(R²⁰)₂, 5(O)R²², o SO₂R²². Más preferentemente, R¹⁷ es un heteroarilo que es un sistema de anillos fusionados de 6 y 6 elementos que contiene entre 1 y 3 átomos de nitrógeno, que se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, CF₃, OR²⁰, N(R²⁰)₂, CON(R²⁰)₂, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, arilo o heteroarilo, en la que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en halo, CF₃, OR²⁰ o N(R²⁰)₂. Más preferentemente, R¹⁷ es un heteroarilo que es un sistema de anillos fusionados de 6 y 6 elementos, que contiene entre 1 y 2 átomos de nitrógeno que se encuentra opcionalmente sustituido con metilo.

Todavía en otra forma de realización preferida, R¹⁷ es un anillo de 5 ó 6 elementos que contiene 1 a 3 heteroátomos, seleccionado de entre el grupo constituido por N, S u O, que se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, NO₂, CF₃, CN, OR²⁰, SR²⁰, N(R²⁰)₂, S(O)R²², SO₂R²², SO₂N(R²⁰)₂, NR²⁰CO₂R²², NR²⁰CON(R²⁰)₂, COR²⁰, CO₂R²⁰, CON(R²⁰)₂, NR²⁰SO₂R²², alquilo C₁₋₁₅, alquenilo C₂₋₁₅, alquinilo C₂₋₁₅, heterociclico, arilo o heteroarilo, en la que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo constituido por halo, NO₂, CF₃, CN, OR²⁰, SR²⁰, N(R²⁰)₂, S(O)R²² o SO₂R²². Más preferentemente, R¹⁷ es un anillo de 5 ó 6 elementos que incluye entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados de entre átomos de N, S u O, que se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, CF₃, OR²⁰, N(R²⁰)₂, CON(R²⁰)₂, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, arilo o heteroarilo, en la que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo constituido por halo, CF₃, OR²⁰ o N(R²⁰)₂. Todavía más preferentemente, R¹⁷ es un anillo de 6 elementos, incluyendo entre 1 y 2 átomos de nitrógeno, que se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, CF₃, OR²⁰, N(R²⁰)₂, CON(R²⁰)₂, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, arilo o heteroarilo, en la que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo constituido por halo, CF₃, OR²⁰ o N(R²⁰)₂. Más preferentemente en la presente forma de realización, R¹⁷ es un anillo de 6 elementos que contiene 1 a 2 átomos de nitrógeno que se encuentra opcionalmente sustituido con metilo.

Todavía en otra forma de realización preferida, R¹⁷ es un heteroarilo que es un sistema de anillos fusionados de 6 y 5 elementos seleccionado de entre el grupo constituido por benzotiazol, y benzoxazol, que se encuentra opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por hidrógeno, CF₃, OR²⁰, alquilo C₁₋₃ o arilo, en la que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo o CF₃, y preferentemente opcionalmente sustituido con metilo.

ES 2 279 790 T3

En una forma de realización preferida, R²⁰ se selecciona de entre el grupo constituido por H, alquilo C₁₋₁₅, arilo o heteroarilo, en la que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo, alquilo, monoalquilamino, dialquilamino, alquilciano, alquilo -O-C₁₋₆, o CF₃. R²⁰ se selecciona de entre el grupo constituido por H, alquilo C₁₋₅, arilo o heteroarilo, en la que que los sustituyentes alquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con 1 sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo, -OMe, o CH₃.

5 En una forma de realización más preferida, R²⁰ se selecciona de entre el grupo constituido por H, alquilo C₁₋₃ o arilo, en los que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con un sustituyente individualmente seleccionado de entre el grupo constituido por halo, -OMe y CF₃. Más preferentemente, R²⁰ se selecciona de entre el grupo constituido por H o alquilo C₁₋₃, y más preferentemente es H o metilo.

10

En una forma de realización preferida, R²² se selecciona de entre el grupo constituido por alquilo C₁₋₁₅, arilo o heteroarilo, en la que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo, alquilo, monoalquilamino, dialquilamino, alquilamida, arilamida, heteroarilamida, CN, alquilo O-C₁₋₆, CF₃ o heteroarilo.

15

En una forma de realización más preferida, la presente invención es un compuesto piperazina sustituida seleccionado de entre el grupo constituido por N-(2,6-dimetilfenil)-2-(4-[2-hidroxi-3-[2-(3-trifluorometilfenil)-benzoxazol-5-iloxi]-propil]-piperacín-1-il)acetamida, 2-{4-[3-(benzotiazol-2-iloxi)-2-hidroxipropil]-piperacín-1-il}-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida, N-(2,6-dimetilfenil)-2-{4-[2-hidroxi-3-(2-metil-benzotiazol-5-iloxi)-propil]piperacín-1-il}acetamida, amida del ácido 4-(3-{4-[2,6-dimetilfenilcarbamoil]-metil]-piperacín-1-il}-2-hidroxipropoxi)-1H-indol-2-carboxílico, 2-[4-[3-(benzotiazol-6-iloxi)-2-hidroxipropil]-piperacín-1-il]-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida, N-(2,6-dimetilfenil)-2-{4-[2-hidroxi-3-(2-metil-benzotiazol-6-iloxi)-propil]piperacín-1-il}acetamida, N-(2,6-dimetilfenil)-2-{4-[2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)-propil]-3,5-dimetil-piperazina-1-il}acetamida, 2-{4-[2-hidroxi-3-(2-metil-benzotiazol-5-iloxi)-propil]-3,5-dimetil-piperazina-1-il}acetamida, 2-{4-[2-hidroxi-3-(2-metil-benzotiazol-5-iloxi)-propil]-piperazinín-1-il}-N-(4-hidroxifenil)acetamida, N-(2,6-dimetilfenil)-2-{4-[2-hidroxi-3-2-fenilbenzotiazol-5-iloxi]propil}piperacín-1-il}acetamida, N-(2,6-dimetilfenil)-2-[4-[2-hidroxi-3-(2-fenil-benzoxazol-5-iloxi)propil]piperacín-1-il]acetamida, N-(2,6-dimetilfenil)-2-[4-[2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-7-iloxi)propil]piperacín-1-il]acetamida, N-(2,6-dimetilfenil)-2-[4-[2-hidroxi-3-(2-metilbenzoxazol-5-iloxi)propil]-2-oxopiperacín-1-il]acetamida, N-(2,6-dimetilfenil)-2-[4-[2-hidroxi-3-(2-metilbenzoxazol-5-iloxi)propil]piperacín-1-il]acetamida, N-(2,6-dimetilfenil)-2-[4-[2-hidroxi-3-[2-(4-trifluorometilfenil)benzoxazol-5-iloxi]propil]piperacín-1-il]acetamida, N-(2,6-dimetilfenil)-2-[4-[2-hidroxi-3-(quinolín-4-iloxi)propil]piperacín-1-il]acetamida, N-(2,6-dimetilfenil)-2-[4-[2-hidroxi-3-(isoquinolín-5-iloxi)propil]piperacín-1-il]acetamida, N-(2,6-dimetilfenil)-2-[4-[2-hidroxi-3-(isoquinolín-5-iloxi)propil]piperacín-1-il]acetamida, N-(2,6-dimetilfenil)-2-[4-[2-hidroxi-3-(quinolín-6-iloxi)-propil]piperacín-1-il]acetamida, N-(2,6-dimetilfenil)-2-[4-[2-hidroxi-3(-metil-quinolín-7-iloxi)propil]piperacín-1-il]acetamida, 2-{4-[3-(benzotiazol-2-ilamino)-2-hidroxipropil]piperazinil}-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida, 2-{4-[2(S)-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]-2,5-dimetilpiperazinil}-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida, 2-{4-[2(R)-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]-2,6-dimetilpiperazinil}-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida, 2-{4-[2(S)-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]-3,3-dimetilpiperazinil}-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida, 2-{(3S)-4-[2(S)-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]-3-metilpiperazinil}-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida, 2-{(2R)-4-[2(S)-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]-2-metilpiperazinil}-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida, 2-{4-[2(R)-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]-3-metilpiperazinil}-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida, 2-{4-[2(S)-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]-2-metilpiperazinil}-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida, 2-{4-[2(S)-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil](1,4-diazaperhidroepinil)}-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida, 2-{4-[2(S)-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]-2,6-dimetilpiperazinil}-N-(4-carboxamidofenil)acetamida, 2-{(3S)-4-[2(S)-2-hidroxi-3-(2-metilenzotiazol-5-iloxi)propil]-3-metilpiperazinil}-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida, 2-{4-[2(R)-2-hidroxi-3-(2-fenilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil}-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida, 2-{4-[2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil}-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida, 2-{5-[2(S)-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il}-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida, 2-{4-[2(S)-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil}-N-(4-sulfamoilfenil)acetamida, 2-{(3S)-4-[2(S)-2-hidroxi-3-(2-fenilbenzoxazol-5-iloxi)propil]-3-metilpiperazinil}-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida, 2-{4-[2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil}-N-naftilacetamida, N-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-2-{4-[2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil}-N-(2,6-dimetil-4-hidroxifenil)acetamida, 2-{4-[2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil}-N-(2,6-dimetil-4-hidroxifenil)acetamida, 2-{4-[2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il}-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida, 2-{4-[2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil}-N-(4-sulfamoilfenil)acetamida, 2-{(3S)-4-[2(S)-2-hidroxi-3-(2-fenilbenzoxazol-5-iloxi)propil]-3-metilpiperazinil}-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida, 2-{4-[2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil}-N-naftilacetamida, N-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-2-{4-[2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil}-N-(2,6-dimetil-4-hidroxifenil)acetamida, 2-{4-[2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil}-N-fenilacetamida, 2-{4-[2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil}-N-(3,4,5-triclorofenil)acetamida, 2-{4-[2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil}-N-(3,4,5-triclorofenil)acetamida, 2-{4-[2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil}-N-(2-cloro-4-metilfenil)acetamida, 2-{4-[2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil}-N-(3,4,5-triclorofenil)acetamida, 2-{4-[2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil}-N-(3,5-diclorofenil)-2-{4-[2-hidroxi-3-(2-fenilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil}-N-(3,4-diclorofenil)-acetamida, 2-{4-[2-hidroxi-3-(2-fenilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil}-N-(3,5-dicloro)fenilacetamida, y 2-{4-[2-hidroxi-3-(2-((1E)buta-1,3-dienil)benzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil}-N-(4-cloro-2-metoxi-5-metilfenil)acetamida.

Las definiciones siguientes resultan aplicables a los términos utilizados en la presente memoria.

65

El término "halo" o "halógeno", sólo o en combinación se refiere a todos los halógenos, es decir, cloro (Cl), flúor (F), bromo (Br), yodo (I).

ES 2 279 790 T3

El término “hidroxilo” se refiere al grupo -OH.

El término “tiol” o “mercapto” se refiere al grupo -SH.

- 5 El término “alquilo”, sólo o en combinación, se refiere a un radical derivado de alcano que tiene entre 1 y 20, preferentemente entre 1 y 15, átomos de carbono (a menos que se indique lo contrario). Es un alquilo de cadena lineal, un alquilo ramificado o un cicloalquilo. Preferentemente, grupos alquilo lineales o ramificados que contienen entre 1 y 15, más preferentemente entre 1 y 8, todavía más preferentemente entre 1 y 6, todavía más preferentemente 1 a 4, y todavía más preferentemente 1 a 2 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo y similar.
- 10 La expresión “alquilo inferior” se utiliza en la presente memoria para escribir los grupos alquilo de cadena lineal indicados inmediatamente antes. Preferentemente, los grupos cicloalquilo son sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos de 3 a 8, más preferentemente de 3 a 6 elementos anulares por anillo, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, adamantilo y similares. El término alquilo también incluye un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que contiene o se encuentra interrumpido por una porción cicloalquilo. El grupo alquilo de cadena lineal o ramificada se encuentra unido en cualquier punto disponible, produciendo un compuesto estable. Entre los ejemplos de lo anterior se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, 4-(isopropil)-ciclohexiletilo o 2-metil-ciclopropilpentilo. Un alquilo sustituido es un alquilo de cadena lineal, un alquilo ramificado, un grupo cicloalquilo indicado previamente, sustituido independientemente con 1 a 3 grupos o sustituyentes halo, hidroxi, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aciloxi, ariloxi, heteroariloxi, amino opcionalmente monosustituido o disustituido con grupos alquilo, arilo o heteroarilo, amidino, urea opcionalmente sustituida con grupos alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclico, aminosulfonilo opcionalmente N-monosustituido o N,N-disustituido con grupos alquilo, arilo o heteroarilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino o similar.
- 15

- 20 El término “alquenilo”, solo o en combinación se refiere a un hidrocarburo lineal, ramificado o cíclico que contiene 2 a 20, preferentemente 2 a 17, más preferentemente 2 a 10, todavía más preferentemente 2 a 8, todavía más preferentemente 2 a 4 átomos de carbono con por lo menos un, preferentemente 1 a 3, más preferentemente 1 a 2, y todavía más preferentemente un doble enlace carbono-carbono. En el caso de un grupo cicloalquilo, la conjugación de más de un doble enlace carbono-carbono no proporciona aromaticidad al anillo. Los dobles enlaces carbono-carbono pueden encontrarse contenidos dentro de una parte cicloalquilo, con la excepción de ciclopropilo, o dentro de una parte de cadena lineal o ramificada. Entre los ejemplos de grupos alquenilo se incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, ciclohexenilo, ciclohexenilalquilo y similares. Un alquenilo sustituido es el alquenilo de cadena lineal, alquenilo ramificado o grupo cicloalquenilo indicado anteriormente, sustituido independientemente con 1 a 3 grupos o sustituyentes halo, hidroxi, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aciloxi, ariloxi, heteroariloxi, amino opcionalmente monosustituido o disustituido con grupos alquilo, arilo o heteroarilo, amidino, urea opcionalmente sustituida con grupos alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclico, aminosulfonilo opcionalmente N-monosustituido o N,N-disustituido con grupos alquilo, arilo o heteroarilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, aluilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, carboxi, aloxicarbonilo, ariloxicarbonilo, heteroariloxicarbonil o similares unidos en cualquier punto disponible para producir un compuesto estable.
- 25

- 30 El término “alquinilo” solo o en combinación se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene 2 a 20, preferentemente 2 a 17, más preferentemente 2 a 10, todavía más preferentemente 2 a 8, todavía más preferentemente 2 a 4 átomos de carbono que contienen por lo menos un, preferentemente un, triple enlace carbono-carbono. Entre los ejemplos de grupos alquinilo se incluyen etinilo, propinilo, butinilo y similares. Un alquinilo sustituido se refiere al alquinilo de cadena lineal o alquinilo ramificado indicado anteriormente, sustituido independientemente con 1 a 3 grupos o sustituyentes halo, hidroxi, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aciloxi, ariloxi, heteroariloxi, amino opcionalmente monosustituido o disustituido con grupos alquilo, arilo o heteroarilo, amidino, urea opcionalmente sustituida con grupos alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclico, aminosulfonilo opcionalmente N-monosustituido o N,N-disustituido con grupos alquilo, arilo o heteroarilo, aluilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, o similares unidos en cualquier punto disponible, produciendo un compuesto estable.
- 35

- 40 La expresión “alquilalquenilo” se refiere a un grupo $-R-CR'=CR''R'''$, en el que R es alquilo inferior o alquilo inferior sustituido, R', R'', R''' independientemente puede ser hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, acilo, arilo, arilo sustituido, hetarilo o hetarilo sustituido tal como se define posteriormente.
- 45

- 45 La expresión “alquilalquinilo” se refiere a grupos $-RC\equiv CR'$, en los que R es alquilo inferior o alquilo inferior sustituido, R' es hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, acilo, arilo, arilo sustituido, hetarilo, o hetarilo sustituido tal como se define posteriormente.
- 50

- 50 El término “alcoxi” se refiere al grupo -OR, en el que R es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, acilo, arilo, arilo sustituido, aralquilo, aralquilo sustituido, heteroalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido tal como se ha definido anteriormente.

- 55 El término “alquiltio” se refiere al grupo $-SR$, $-S(O)n=1-2-R$, en el que R es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, aralquilo o aralquilo sustituido tal como se define en la presente memoria.

- 60 El término “acilo” se refiere a grupos $-C(O)R$, en los que R es hidrógeno, alquilo inferior sustituido con alquilo inferior, arilo sustituido y similares tal como se define en la presente memoria.

ES 2 279 790 T3

El término “ariloxi” se refiere a grupos $-OAr$, en los que Ar es un arilo, arilo sustituido, heteroarilo o grupo heteroarilo sustituido tal como se define en la presente memoria.

El término “amino” se refiere al grupo NRR' , en el que R y R' pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, hetarilo, o hetarilo sustituido, tal como se define en la presente memoria, o acilo.

El término “amido” se refiere al grupo $-C(O)NRR'$, en el que R y R' pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, hetarilo, hetarilo sustituido, tal como se define en la presente memoria.

El término “carboxilo” se refiere al grupo $-C(O)OR$, en el que R es hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, hetarilo y hetarilo sustituido, tal como se define en la presente memoria.

El término “arilo” solo o en combinación se refiere a fenilo o naftilo opcionalmente carbocíclico fusionado con un cicloalquilo de preferentemente 5 a 7, más preferentemente de 5 a 6, elementos anulares y/o opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos o sustituyentes halo, hidroxi, alcoxi, alquiltio, alquilsulfínico, alquilsulfónico, aciloxi, ariloxi, heteroariloxi, amino opcionalmente monosustituido o disustituido con grupos alquilo, arilo o heteroarilo, amidino, urea opcionalmente sustituida con grupos alquilo, arilo, heteroarilo o heterocíclico, aminosulfónico opcionalmente N-monosustituido o N,N-disustituido con grupos alquilo, arilo o heteroarilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino o similar.

La expresión “arilo sustituido” se refiere a un arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos funcionales, por ejemplo halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio, acetíleno, amino, amido, carboxilo, hidroxilo, arilo, ariloxi, heterociclo, hetarilo, hetarilo sustituido, nitrógeno, ciano, tiol, sulfamido y similares.

El término “heterociclo” se refiere a un grupo carbocíclico saturado, insaturado o aromático que presenta un solo anillo (por ejemplo morfolino, piridilo o furilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo naftapiridilo, quinoxalílico, quinolinílico, indolizínico o benzo[b]tienilo) y que presenta por lo menos un heteroátomo, tal como N, O o S, dentro del anillo, que opcionalmente puede encontrarse no sustituido o sustituido con, por ejemplo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio, acetíleno, amino, amido, carboxilo, hidroxilo, arilo, ariloxi, heterociclo, hetarilo, hetarilo sustituido, nitrógeno, ciano, tiol, sulfamido y similares.

El término “heteroarilo” solo o en combinación se refiere a una estructura anular aromática monocíclica que contiene 5 ó 6 átomos anulares, o un grupo aromático bicíclico que presenta 8 a 10 átomos, que contiene uno o más, preferentemente 1 a 4, más preferentemente 1 a 3, todavía más preferentemente 1 a 2, heteroátomos seleccionados independientemente de entre el grupo O, S y N, y opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos o sustituyentes halo, hidroxi, alcoxi, alquiltio, alquilsulfínico, alquilsulfónico, aciloxi, ariloxi, heteroariloxi, amino opcionalmente monosustituido o disustituido con grupos alquilo, arilo o heteroarilo, amidino, urea opcionalmente sustituida con grupos alquilo, arilo, heteroarilo o heterocíclico, aminosulfónico opcionalmente N-monosustituido o disustituido con grupos alquilo, arilo o heterocíclico, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino o similares. El término “heteroarilo” también pretende incluir S o N oxidado, tal como sulfínico, sulfónico y N-óxido de un nitrógeno anular terciario. El punto de unión de la estructura de anillo heteroarilo es un átomo de carbono o de nitrógeno, de manera que se conserva un anillo aromático estable. Son ejemplos de grupos heteroarilo, piridinílico, piridazinílico, pirazinílico, quinazolinílico, purinílico, quinolinílico, isoquinolinílico, pirimidinílico, pirrolílico, oxazolílico, tiazolílico, tienílico, isoxazolílico, oxatiadiazolílico, isotiazolílico, tetrazolílico, imidazolílico, triazinílico, furanílico, benzofurílico, indolílico, benzotiazolílico, benzoxazolílico y similares. Un heteroarilo sustituido contiene un sustituyente unido en un carbono o nitrógeno disponible, produciendo un compuesto estable.

El término “heterocíclico” solo o en combinación se refiere a un grupo cicloalquilo no aromático que presenta 5 a 10 átomos en el que 1 a 3 átomos de carbono en el anillo se sustituyen con heteroátomos de O, S o N, y se encuentran opcionalmente fusionados con benzo o fusionados con heteroarilo de 5 ó 6 elementos anulares y/o se encuentran opcionalmente sustituidos, tal como en el caso del cicloalquilo. El heterocíclico pretende asimismo incluir S o N oxidado, tal como sulfínico, sulfónico y N-óxido de un nitrógeno anular terciario. El punto de unión se encuentra en un átomo de carbono o de nitrógeno. Son ejemplos de grupos heterocíclico, tetrahidrofuranílico, dihidropiridinílico, piperidinílico, pirrolidinílico, piperazinílico, dihidrobenzofurílico, dihidroindolílico y similares. Un heterocíclico sustituido contiene un sustituyente nitrógeno unido en un carbono o nitrógeno disponible, produciendo un compuesto estable.

La expresión “heteroarilo sustituido” se refiere a un heterociclo opcionalmente monosustituido o polisustituido con uno o más grupos funcionales, por ejemplo halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio, acetíleno, amino, amido, carboxilo, hidroxilo, arilo, ariloxi, heterociclo, heterociclo sustituido, hetarilo, hetarilo sustituido, nitrógeno, ciano, tiol, sulfamido y similares.

El término “aralquilo” se refiere al grupo $-R-Ar$, en el que Ar es un grupo arilo y R es un grupo alquilo inferior o alquilo inferior sustituido. Los grupos arilo pueden encontrarse opcionalmente no sustituidos o sustituidos con, por ejemplo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi, alquiltio, acetíleno, amino, amido, carboxilo, hidroxilo, arilo, ariloxi, heterociclo, heterociclo sustituido, hetarilo, hetarilo sustituido, nitrógeno, ciano, tiol, sulfamido y similares.

ES 2 279 790 T3

El término “heteroalquilo” se refiere al grupo -R-Het, en el que Het es un grupo heterociclo y R es un grupo alquilo inferior. Los grupos heteroalquilo pueden encontrarse opcionalmente no sustituidos o sustituidos con, por ejemplo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio, acetileno, amino, amido, carboxilo, arilo, ariloxi, heterociclo, heterociclo sustituido, hetarilo, hetarilo sustituido, nitro, ciano, tiol, sulfamido y similares.

5 El término “heteroarilalquilo” se refiere al grupo -R-HetAr, en el que HetAr es un grupo heteroarilo y R es alquilo inferior o alquilo inferior sustituido. Los grupos heteroarilalquilo pueden encontrarse opcionalmente no sustituidos o sustituidos con, por ejemplo, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alcoxi, alquiltio, acetileno, arilo, ariloxi, heterociclo, heterociclo sustituido, hetarilo, hetarilo sustituido, nitro, ciano, tiol, sulfamido y similares.

10 El término “cicloalquilo” se refiere a un grupo alquilo cíclico o policíclico divalente que contiene 3 a 15 átomos de carbono.

15 La expresión “cicloalquilo sustituido” se refiere a un grupo cicloalquilo que comprende uno o más sustituyentes con, por ejemplo, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alcoxi, alquiltio, acetileno, arilo, ariloxi, heterociclo, heterociclo sustituido, hetarilo, hetarilo sustituido, nitro, ciano, tiol, sulfamido y similares.

20 El término “cicloheteroalquilo” se refiere a un grupo cicloalquilo en el que uno o más de los átomos de carbono anulares se encuentran sustituidos por un heteroátomo (por ejemplo N, O, S o P).

25 La expresión “cicloheteroalquilo sustituido” se refiere un grupo cicloheteroalquilo tal como se define en la presente memoria, que contiene uno o más sustituyentes, tales como halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio, acetileno, amino, amido, carboxilo, hidroxilo, arilo, ariloxi, heterociclo, heterociclo sustituido, hetarilo, hetarilo sustituido, nitro, ciano, tiol, sulfamido y similares.

30 La expresión “alquilcicloalquilo” se refiere al grupo -R-cicloalquilo, en el que cicloalquilo es un grupo cicloalquilo y R es un alquilo inferior o alquilo inferior sustituido. Los grupos cicloalquilo pueden encontrarse opcionalmente no sustituidos o sustituidos con, por ejemplo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio, acetileno, amino, amido, carboxilo, hidroxilo, arilo, ariloxi, heterociclo, heterociclo sustituido, hetarilo, hetarilo sustituido, nitro, ciano, tol, sulfamido y similares.

35 La expresión “alquilcicloheteroalquilo” se refiere al grupo -R-cicloheteroalquilo, en el que R es un alquilo inferior o alquilo inferior sustituido. Los grupos cicloheteroalquilo pueden encontrarse opcionalmente no sustituidos o sustituidos con, por ejemplo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio, amino, amido, carboxilo, acetileno, hidroxilo, arilo, ariloxi, heterociclo, heterociclo sustituido, hetarilo, hetarilo sustituido, nitro, ciano, tiol, sulfamido y similares.

40 Los términos “opcional” y “opcionalmente” se refieren a que el suceso o circunstancia descrito posteriormente puede producirse o no producirse, y que la descripción incluye casos en los que se produce el suceso o la circunstancia y casos en los que no. Por ejemplo, “excipientes farmacéuticos opcionales” indica que una formulación descrita de esta manera puede incluir o no excipientes farmacéuticos aparte de los que se indicaba específicamente su presencia, y que la formulación descrita de esta manera incluye casos en los que los excipientesopcionales se encuentran presentes y casos en los que no.

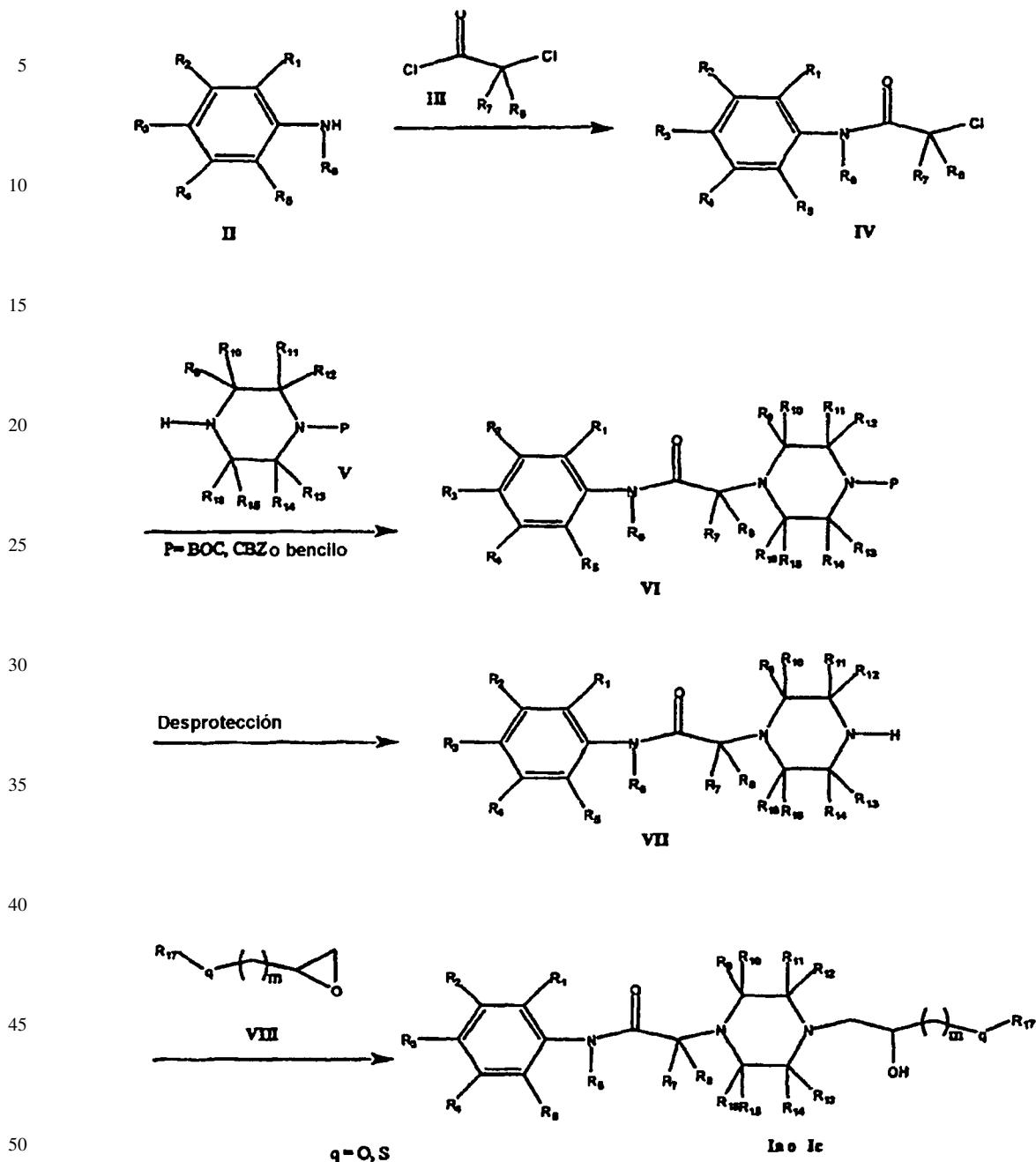
45 Los términos “tratar” y “tratamiento” se refieren a cualquier tratamiento de una enfermedad en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluyen:

- (i) prevenir que se produzca la enfermedad en un sujeto que puede presentar una predisposición a la enfermedad pero cuya presencia no se ha diagnosticado todavía;
- 50 (ii) inhibir la enfermedad, es decir detener su desarrollo; o
- (iii) aliviar la enfermedad, es decir causar la regresión de la enfermedad.

55 Todas las formas de realización indicadas anteriormente incluyen las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de las mismas, particularmente los monocloruros y dicloruros, y las mezclas de los mismos.

60 Los compuestos que presentan la fórmula general Ia($q=O$) o Ic($q=S$) pueden prepararse tal como se describe de manera general en los Esquemas 1 a 5. Se describe de manera general en el Esquema 1 una síntesis general de los compuestos de la presente invención. El compuesto IV puede prepararse mediante N-acilación de anilina II sustituida con cloroacetilcloruro 2-sustituido III. El compuesto II se encuentra disponible comercialmente o se prepara fácilmente mediante reducción del derivado nitrobenzeno correspondiente (ácido/SnCl₂ o hidrogenación catalítica, ver Advanced Organic Chemistry, editor J. March, A. Wiley-Interscience, 1992). Entre algunos de los ejemplos de anilinas sustituidas disponibles comercialmente correspondientes a la estructura general II se incluyen 2,6-dimetilanilina, 2,3-dimetilanilina, 2-metilanilina, 4-metilanilina, 2,4-dicloroanilina, 3,4-dicloroanilina, 2,5-dicloroanilina, 2,4-dicloroanilina, 2-cloroanilina, 3-cloroanilina, 2,6-difluoroanilina, 2,5-difluoroanilina, 3,4-difluoroanilina, 2-fluoroanilina, 4-fluoroanilina, 3-fluoroanilina, 2-fluoro-6-cloroanilina, 4-fluoro-3-cloroanilina, 4-acetoxianilina.

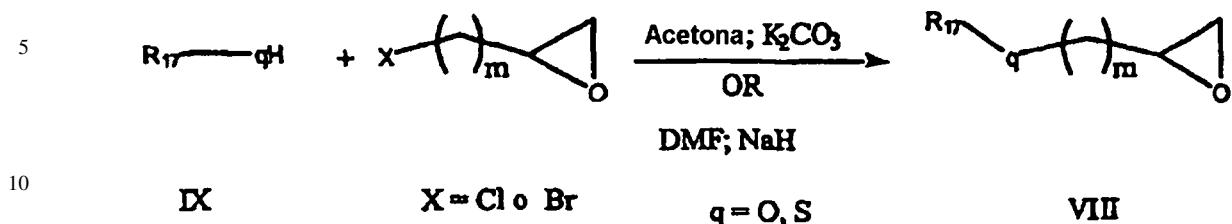
Esquema 1



El compuesto VI puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto IV con piperazina sustituida N-protectida V mediante calentamiento en un solvente apropiado (por ejemplo DMF, EtOH). La protección del nitrógeno del compuesto V sólo se requiere cuando resulta útil para controlar la regioquímica de la adición del compuesto V con el compuesto IV. En algunos casos, el compuesto V puede obtenerse a partir de recursos comerciales. Entre los ejemplos de compuestos comercialmente disponibles correspondientes a la estructura general V se incluyen 2-metilpiperazina, 2,5-dimetilpiperazina, 2,6-dimetilpiperazina, 2,3,5,6-tetrametilpiperazina, ácido piperazina-2-carboxílico, perhidroquinoxalina, 2-aminometil-6-metilpiperazina, 2-aminometilpiperazina, 2-(o-clorofenil)piperazina, y 2-(m-clorofenil)piperazina.

La desprotección del compuesto VI puede conseguirse utilizando las condiciones estándar (por ejemplo para el grupo Boc se utiliza TFA, para CBZ y para bencilo se utiliza la hidrogenación). El compuesto Ia o Ic pueden prepararse haciendo reaccionar el compuesto VII con epóxido VIII mediante calentamiento en un solvente apropiado (etanol, DMF, CHCl₂, THF) o mediante agitación a temperatura ambiente en presencia de un ácido de Lewis lantánido (III) (Chini, M. et al., *Tetrahedron Lett.* 35:433-436, 1994).

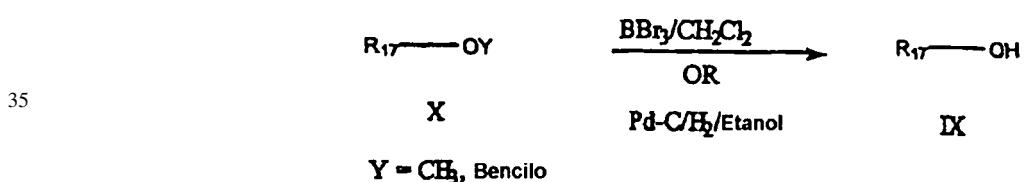
Esquema 2



El epóxido VIII (en el que m=1, 2 ó 3) puede prepararse tal como se describe de manera general en el Esquema 2. El fenol sustituido con calor, o tiofenol IX con epiclorohidrina, epibromohidrina o 4-bromo-1,2-epoxibutano y carbonato de potasio en acetona o hidruro sódico en DMF pueden proporcionar epóxido VIII. El compuesto IX puede obtenerse a partir de recursos comerciales. Entre los ejemplos de compuestos disponibles comercialmente correspondientes a la estructura XI se incluyen 2-metil-5-hidroxibenzotiazol, 2-hidroxibenzotiazol, 8-hidroxiquinolidina, 6-hidroxiquinolina, 4-hidroxquinolina, 5-hidroxiisoquinolina, 3-hidroxipiridina, 2-quinoxalinol y 4-(imidazol-1-il)fenol. En algunos casos el compuesto VIII puede obtenerse a partir de fuentes comerciales. Entre los ejemplos de compuestos disponibles comercialmente correspondientes a la estructura general VIII se incluyen 4-glicidiloxi-2-indolcarboxamida.

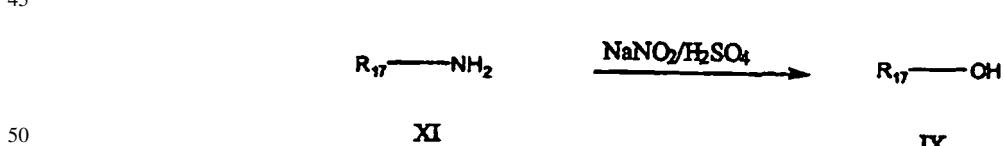
A su vez, el compuesto IV puede prepararse mediante la desprotección de los éteres metílicos o bencílicos (X) correspondientes utilizando ácidos de Lewis, tal como se muestra en el Esquema 3 (BBr_3 , BF_3 , etc., ver Advanced Organic Chemistry, editor J. March, A. Wiley Intersciences, 1992, página 434). Los éteres bencílicos también pueden desprotegerse mediante refluxo con hidróxido de paladio en etanol/ciclohexeno (ver Catalytic hydrogenation over platinum metals, P.N. Rylander, Academic Press, New York, NY, 1976, página 464). Entre los éteres metílicos comercialmente disponibles se incluyen 6-metoxi-2-metilbenzotiazol.

Esquema 3



40 El compuesto IX también puede prepararse mediante la diazotización de los compuestos amino (XI) correspondientes, tal como se muestra en el Esquema 4 (Boggust, W.A. y Cocker, W.J., Chem. Soc. 1949:355). Entre las aminas comercialmente disponibles se incluyen 6-amino-benzotiazol.

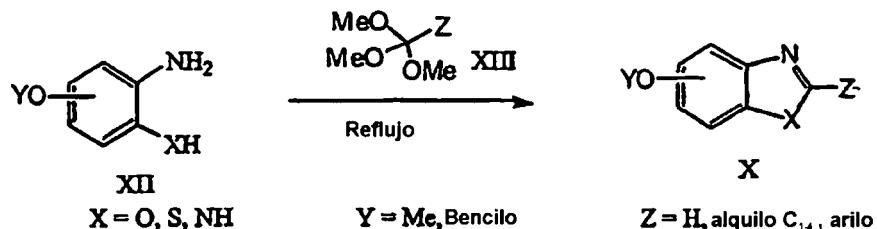
Esquema 4



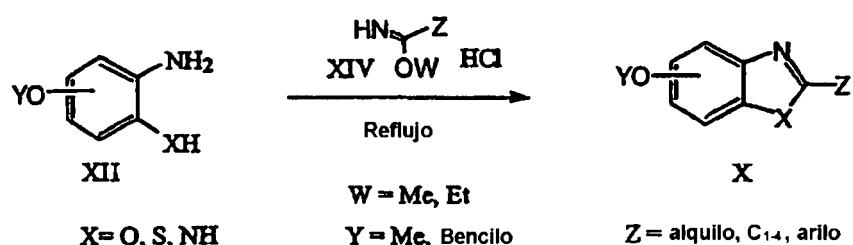
El sistema de anillos 6,5-fusionados del compuesto X puede prepararse mediante la ciclización de los éteres disponibles comercialmente 2-aminofenoles, 2-aminotiofenoles, o 2-aminoanilinas (XII) con ortoésteres (XIII) (Musser, J.H. *et al.*, J. Med. Chem. 28:1255-1259, 1985) o imidatos (XIV) (Gregory, G.I. *et al.*, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1:47-51, 1973), tal como se muestra en los Esquemas 5 y 6, respectivamente. Entre los éteres de aminofenoles comercialmente disponibles se incluyen 4-metoxi-2-aminofenol, entre los ortoésteres se incluyen ortoformato de trimetilo y ortoacetato de trimetilo, entre los imidatos se incluyen hidrocloruro de acetimidato de etilo e hidrocloruro de bencimidato de etilo.

ES 2 279 790 T3

Esquema 5

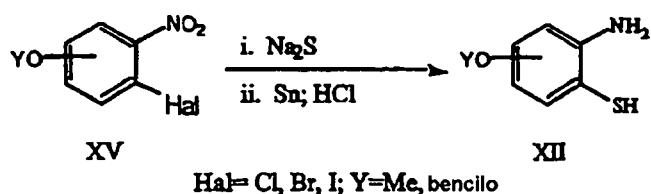


Esquema 6



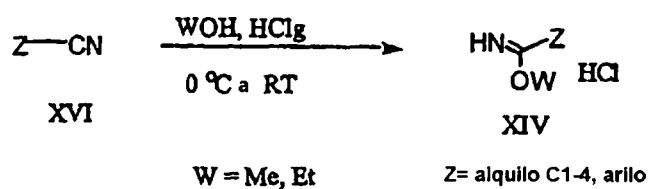
El análogo tiofenol del compuesto XII puede prepararse a partir del compuesto XV disponible comercialmente mediante la reacción con disulfuro sódico hidratado, seguido de la reducción con estaño y ácido hidroclórico (Dannley, R.L y Zazaris, D.A., Can. J. Chem. 43:2610-2612, 1965), tal como se muestra en el Esquema 7. Entre los compuestos nitro disponibles comercialmente se incluyen 3-nitro-4-cloroanisol.

Esquema 7



45 El imidato XIV puede prepararse mediante burbujeo de gas HCl a través de una solución alcohólica de los nitrilos XVI disponibles comercialmente, tal como se muestra en el Esquema 8. Entre los nitrilos comercialmente disponibles se incluyen benzonitrilo, 4-trifluorometilbenzonitrilo y 3-trifluorometilbenzonitrilo.

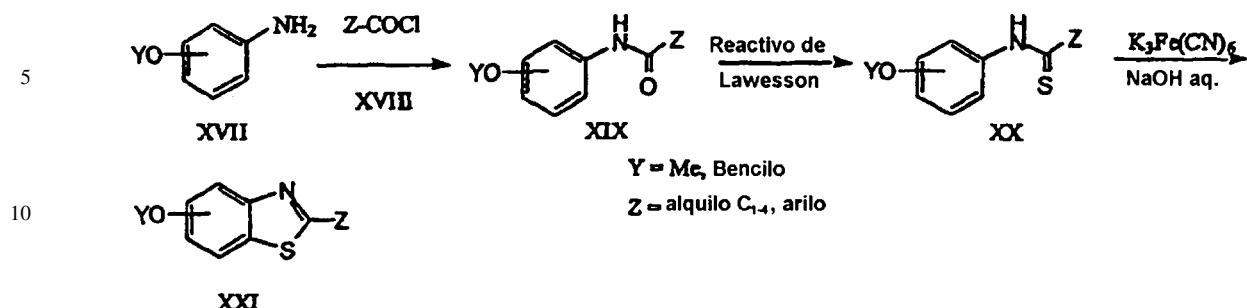
Esquema 8



60 También puede prepararse un sistema anular 6,5-fusionado sulfurado del compuesto X a partir de los éteres de anilinas XVII comercialmente disponibles (Stevens, M.F.G. *et al.*, J. Med. Chem. 37:1689-1695, 1994), tal como se muestra en el Esquema 9. La tioamida XX puede obtenerse mediante la reacción del reactivo de Lawesson con amida XIX que, a su vez, puede prepararse mediante la reacción del compuesto XVII con el compuesto XVIII. La ciclización de XX con ferrocianuro de potasio bajo condiciones básicas puede proporcionar el compuesto XXI. Entre los éteres de anilinas disponibles comercialmente se incluyen las benciloxianilinas y anisidinas.

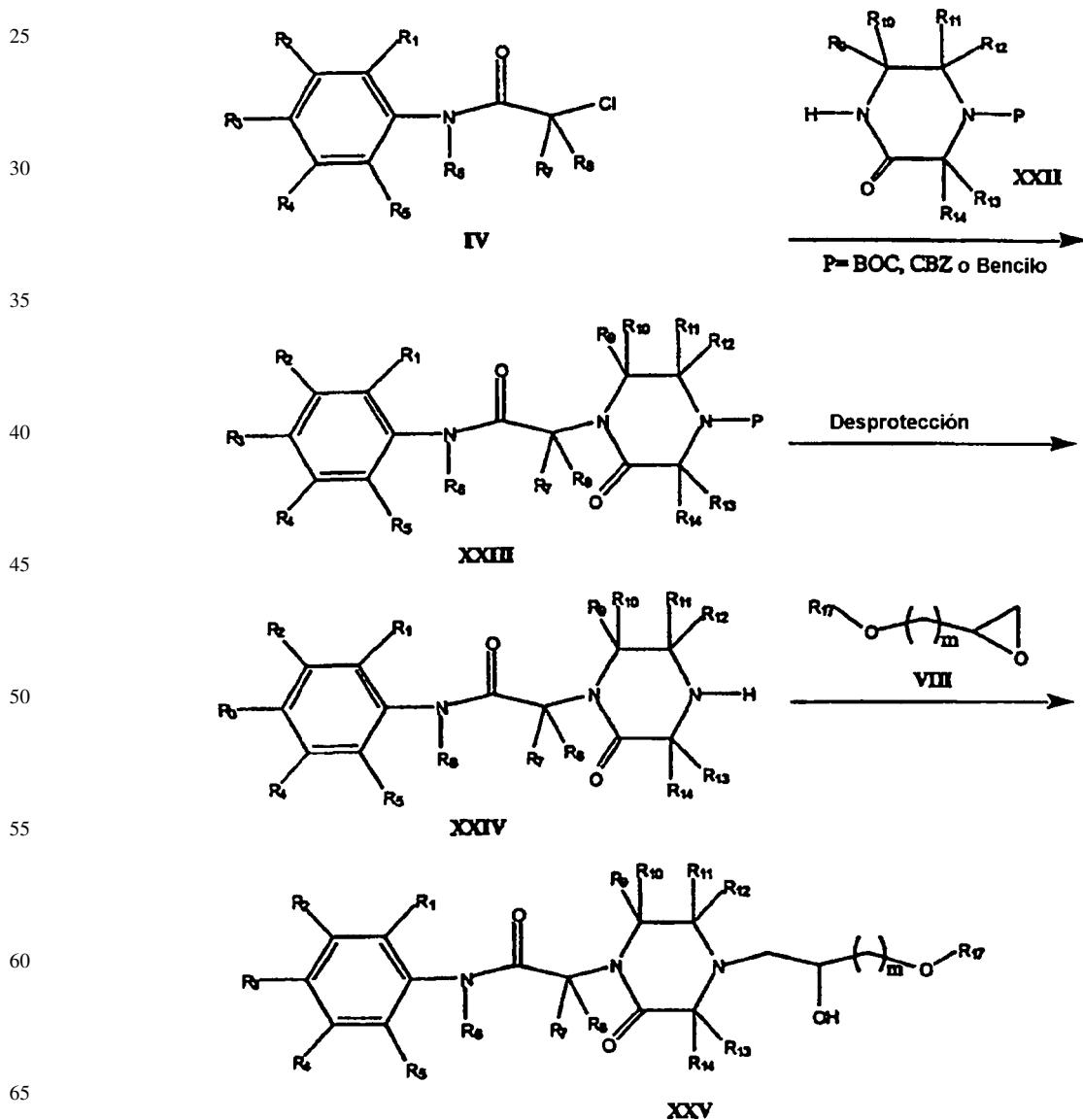
ES 2 279 790 T3

Esquema 9



En el Esquema 10 se describe de manera general una síntesis general del compuesto **XXV** de la presente invención. El compuesto **XXIV** puede prepararse mediante la desprotección del compuesto **XXIII** utilizando las condiciones estándar (por ejemplo para el grupo BOC se utiliza TFA, para CBZ y bencilo se utiliza la hidrogenación). A su vez, el compuesto **XXIII** puede prepararse mediante la reacción del compuesto análogo monocetopiperazina protegida **XXII** disponible comercialmente con el compuesto **IV** e hidruro sódico en un solvente apropiado (DMF, THF). Un ejemplo de monocetopiperazina disponible comercialmente es la 4-benciloxicarbonilpiperazina-2-ona.

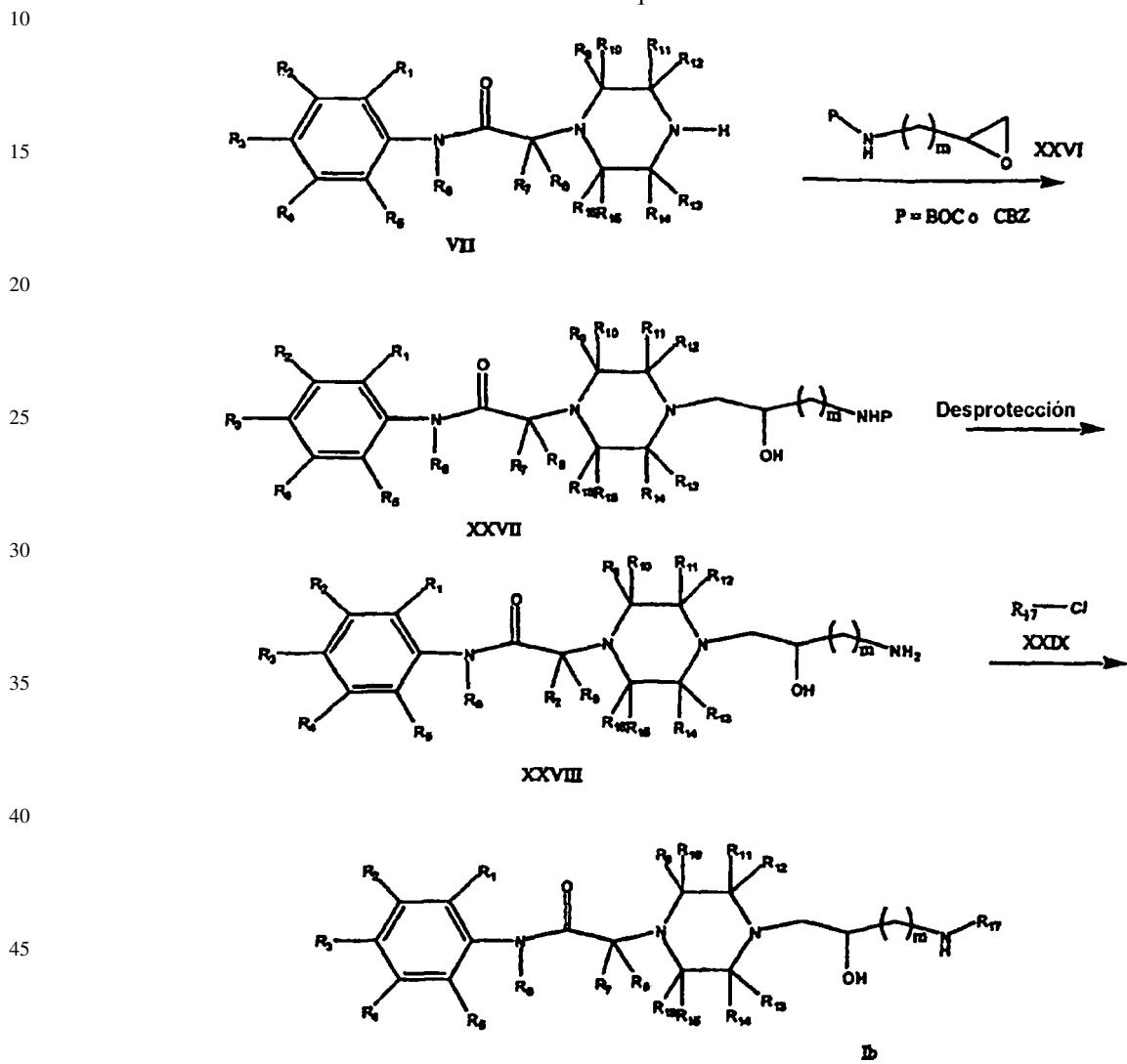
Esquema 10



ES 2 279 790 T3

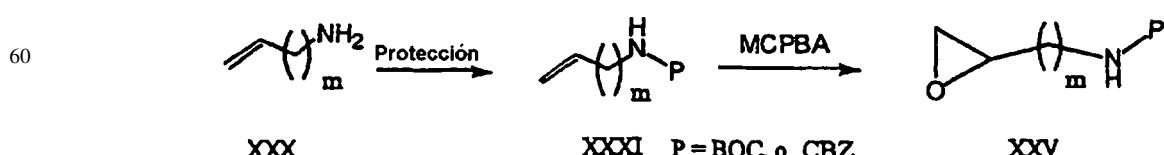
- En los Esquemas 11 y 12 se describe de manera general una síntesis general del compuesto Ib ($q=\text{NH}$) de la presente invención. El compuesto XXVII puede prepararse mediante reflujo del compuesto VII con el epóxido XXVI en un solvente adecuado (etanol, THF). La desprotección del compuesto XXVII puede conseguirse mediante la utilización de condiciones estándar (por ejemplo para el grupo BOC se utiliza TFA; para CBZ se utiliza la hidrogenación o $\text{Pd}(\text{OH})_2$).
 5 El compuesto Ib puede prepararse mediante reflujo del compuesto XXVIII con el compuesto XXIX en un solvente adecuado (etanol, THF). Entre los compuestos XXIX disponibles comercialmente se incluyen 2-clorobenzotiazol, 2-clorobenzoxazol, 2-cloropiridina, 2-cloropirimidina, 2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidina y cloropirazina.

Esquema 11



El epóxido XXVI, a su vez, puede prepararse tal como se describe en el Esquema 12. El compuesto XXX disponible comercialmente puede protegerse utilizando las condiciones estándar (para la protección de BOC se utiliza anhídrido de BOC; para la protección de CBZ se utiliza CBZ-Cl). El compuesto XXV puede prepararse mediante la reacción del compuesto XXXI utilizando ácido m-cloroperbenzoico en solvente adecuado (por ejemplo diclorometano). Un ejemplo no limitativo de un compuesto XXX disponible comercialmente es la alilamina.

Esquema 12

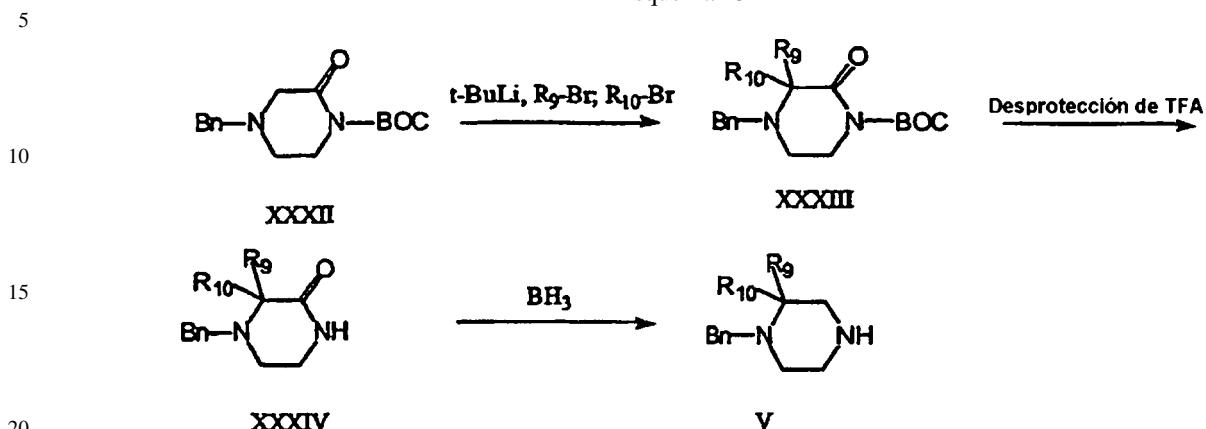


El compuesto V puede prepararse tal como se describe en el Esquema 13. La alquilación del compuesto XXXII con haluros de alquilo utilizando t-BuLi como base puede proporcionar el compuesto XXXIII, tal como describen Pohlman *et al.* (J. Org. Chem. 62:1016-1022, 1997). La reducción de XXXIV utilizando díborano puede proporcionar

ES 2 279 790 T3

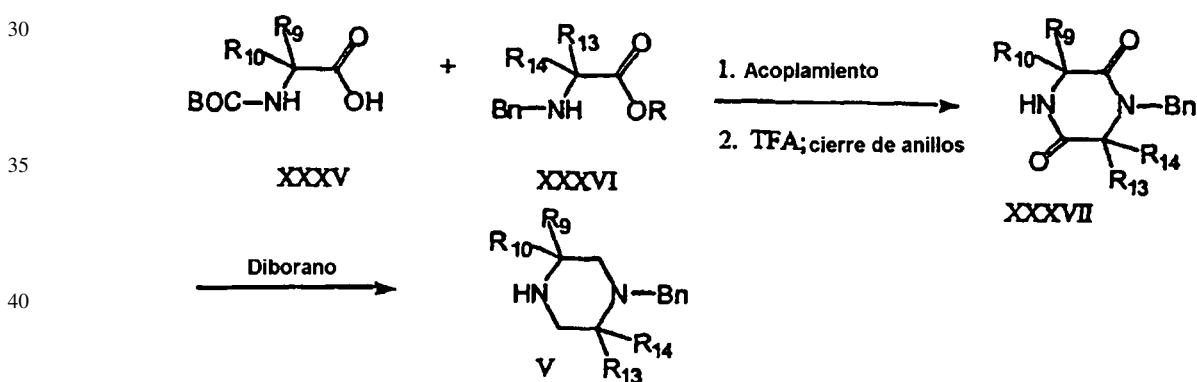
la versión N-bencilo protegida del compuesto V tras la desprotección de N-Boc con ácido trifluoroacético (TFA) [para la reducción con díborano ver Jacobson *et al.*, J. Med. Chem. 42:1123-1144, 1999].

Esquema 13



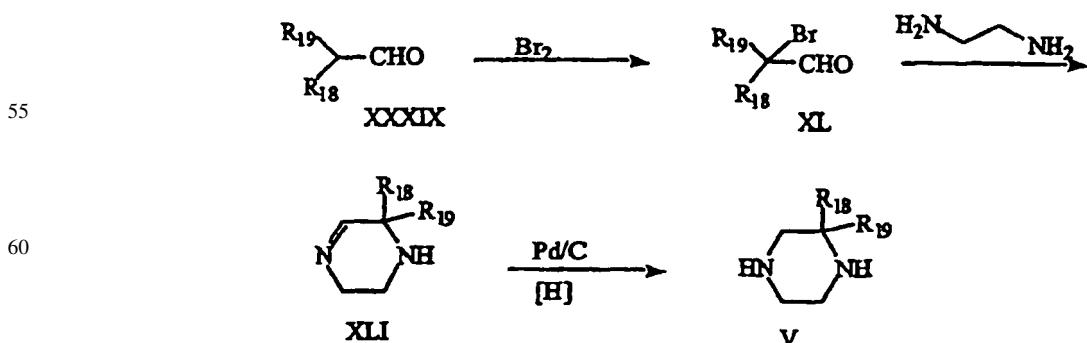
El compuesto V también puede prepararse mediante acoplamiento estándar (por ejemplo EDC o PyBOP) de D o L-aminoácidos y desprotección estándar, tal como se describe de manera general en el Esquema 14 (Cledera, P. *et al.*, Tetrahedron, 1998, páginas 12349-12360; Smith, R.A. *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, páginas 2369-2374). La reducción de la dicetopiperazina XXXVII con díborano puede proporcionar la versión N-bencilo protegida del compuesto V.

Esquema 14

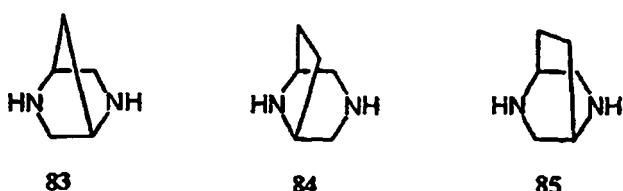


El compuesto V también puede prepararse tal como se describe en el Esquema 15. La bromuración de aldehídos XXXVIII seguido de la reacción con etilendiamina puede proporcionar la imina XLI. La hidrogenación catalítica del compuesto XLI puede proporcionar el compuesto V (Bogeso, K.P. *et al.*, J. Med. Chem. 38:4380-4392, 1995). Entre los aldehídos comercialmente disponibles se incluyen el isobutiraldehído.

Esquema 15



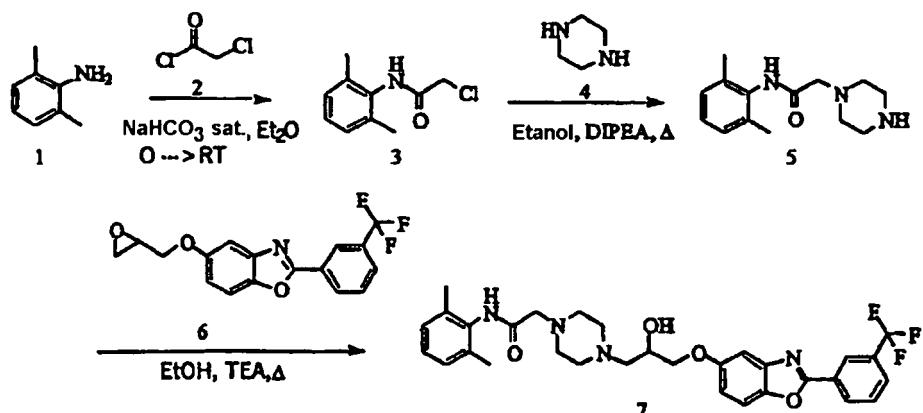
El compuesto V también incluye los homólogos bicíclicos de la piperazina (1*S*,4*S*)-(+) -2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano 83, 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano 84 y 2,5-diazabiciclo[2.2.2]octano 85.



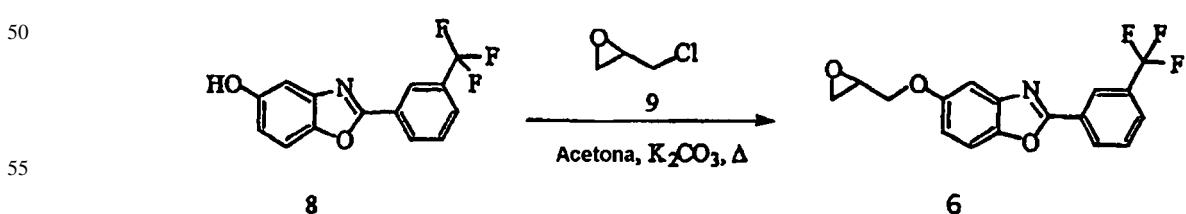
Entre los análogos bicíclicos disponibles comercialmente se incluyen (1S,4S)-(+)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano 83. Los compuestos 84, 85 y el isómero (1R,4R) de 83 pueden prepararse mediante procedimientos publicados (para 84 y 85, ver Sturm, P.A. *et al.*, J. Med. Chem. 17:481-487, 1974; para 83 ver Barish, T.F. y Fox, D.E., J. Org. Chem. 55:1684-1687, 1990).

15 Se dan a conocer ejemplos específicos de la preparación de compuestos correspondientes a los esquemas generales
descritos anteriormente en los Esquemas 16 a 29 de los Ejemplos, que ilustran además procedimientos alternativos pa-
ra preparar compuestos de la presente invención. En particular, se aciló 2,6-metilanilina con cloruro de 2-cloroacetilo
2 utilizando bicarbonato saturado y éter (1:1) como base y cosolvente, respectivamente, proporcionando el derivado
cloroacetamida 3. La reacción adicional del compuesto 3 con piperazina proporcionó compuesto 5 mediante calen-
tamiento en etanol. La reacción del compuesto 5 con epóxido 6 mediante calentamiento de ambos componentes en
20 etanol bajo refugio proporcionó el derivado piperazina 7, tal como se ilustra en el Esquema 16. El compuesto 6 se
preparó mediante calentamiento de epiclorohidrina con el fenol 8 en presencia de K_2CO_3 , tal como se describe en el
Ejemplo 17.

Esquema 16



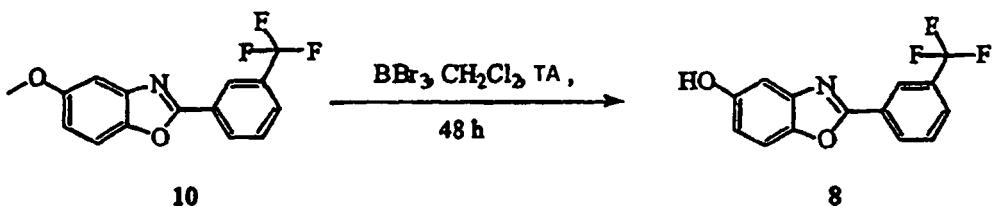
Esquema 17



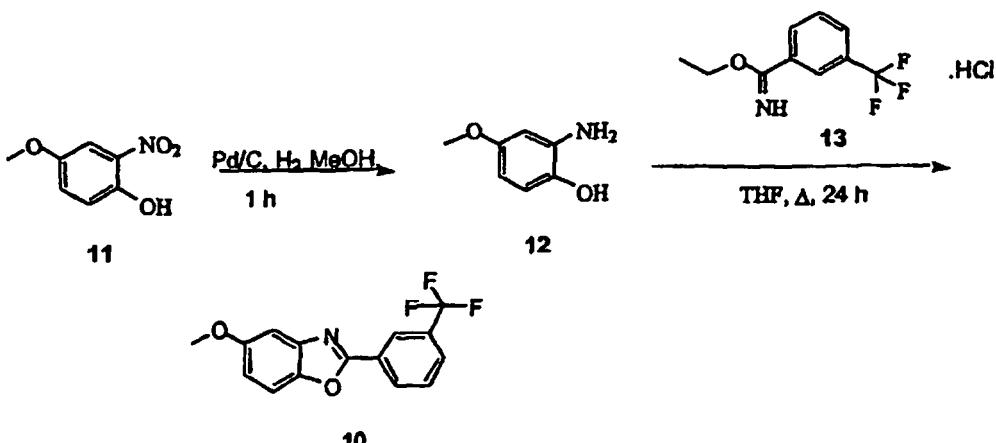
60 Se preparó el derivado benzoxazol 8 mediante la desprotección del compuesto 13, tal como se muestra en el Esquema 18. El compuesto 10 se preparó mediante condensación de 2-amino-4-metoxifenol 12. El compuesto 12 se obtuvo mediante la hidrogenación catalítica del 4-metoxi-2-nitrofenilo 11 disponible comercialmente, y el derivado bencimidato 13, tal como se muestra en el Esquema 19. El compuesto 13 se obtuvo a partir de 3-trifluorometilbenzonitrilo 14 utilizando una reacción de Pinner (etanol/HCl anhídrico).

ES 2 279 790 T3

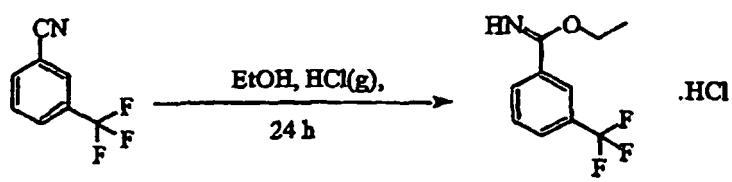
Esquema 18



Esquema 19

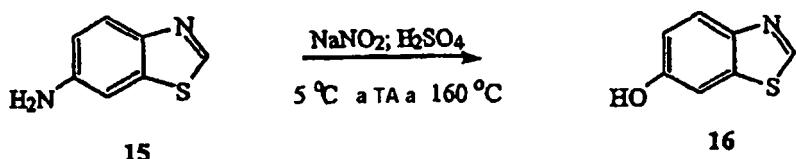


Esquema 20



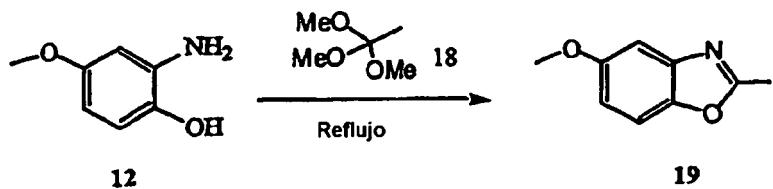
En los Esquemas 21 a 25 se muestra la síntesis de los intermediarios claves que se utilizaron en la preparación de los compuestos descritos en la presente invención. El compuesto 16 se preparó mediante la diazotización del 6-amino-2-benzotiazol comercialmente disponible, tal como se muestra en el Esquema 21.

Esquema 21



55 El compuesto 19 se preparó mediante condensación del compuesto 12 con ortoacetato de trimetilo 18, tal como se muestra en el Esquema 22.

Esquema 22

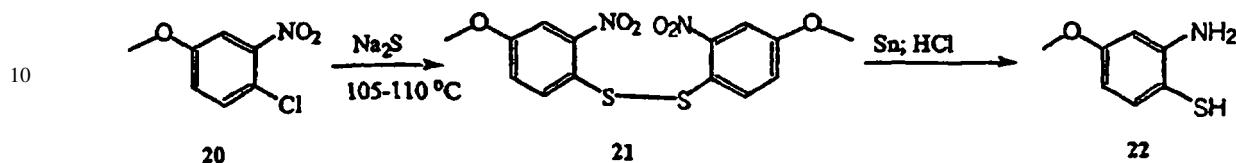


ES 2 279 790 T3

El compuesto 22 puede prepararse mediante la reducción del compuesto 21 con estaño y ácido hidroclórico, tal como se muestra en el Esquema 23. El compuesto 21 se sintetizó mediante la reacción del compuesto 20 con disulfuro sódico hidratado.

5

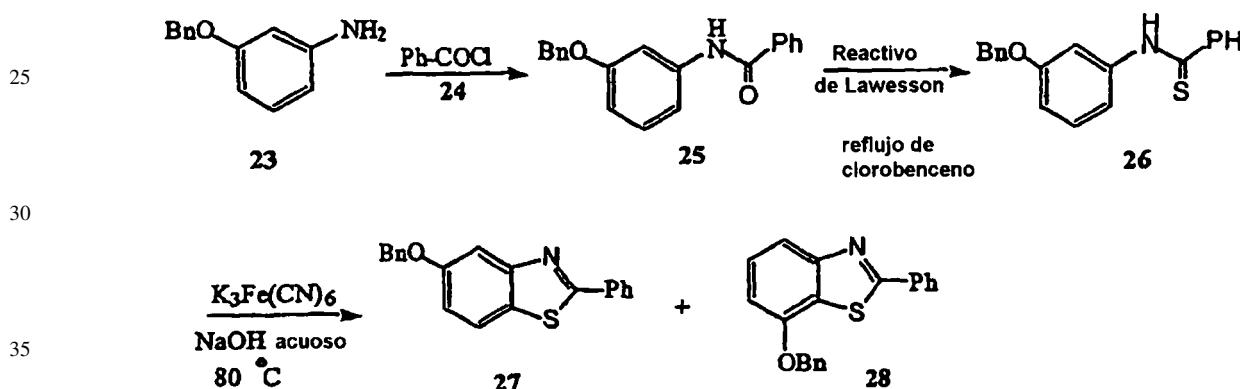
Esquema 23



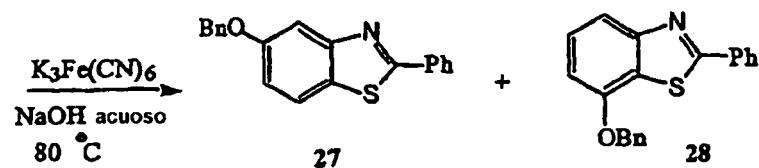
15 El compuesto 26 se preparó mediante la reacción del compuesto 25 con reactivo de Lawesson, tal como se muestra en el Esquema 24. El compuesto 25 se preparó mediante la reacción de la anilina 23 con cloruro de benzoilo 24. La ciclización de la tioamida 26 con ferrocianuro de potasio en hidróxido sódico acuoso proporcionó una mezcla de los compuestos 27 y 28. Los compuestos 27 y 28 se separaron mediante cromatografía de columna.

20

Esquema 24



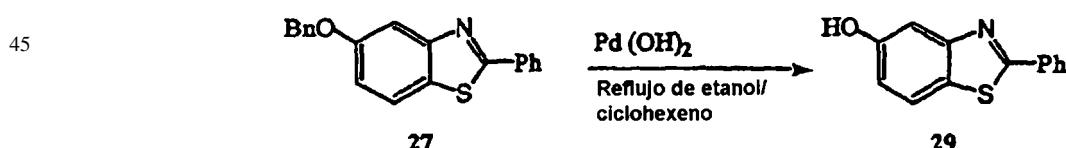
30



35 Se llevó a cabo la desbencilación del compuesto 27 tal como se muestra en el Esquema 25, mediante hidrogenólisis de transferencia utilizando catalizador de Pearlmann en etanol/ciclohexeno.

40

Esquema 25



50

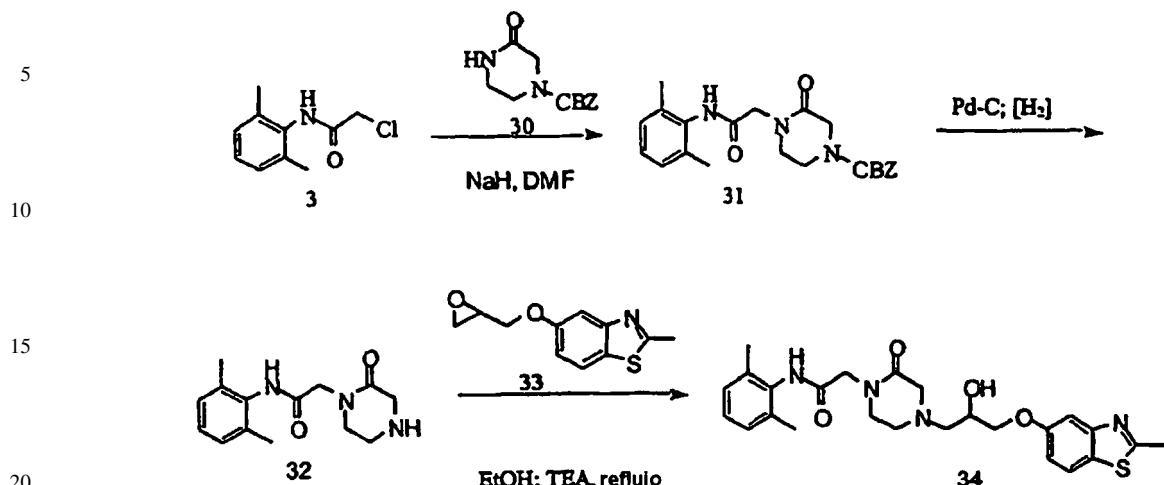
55 La síntesis del compuesto 34 de la presente invención se describe en el Esquema 26. La amida 3 se preparó tal como se describe en el Esquema 16. La reacción de 3 con el manión del anión de la monocetopiperazina 30 formada mediante tratamiento con hidruro sódico en DMF proporcionó el compuesto 31. El compuesto 34 se obtuvo mediante calentamiento del compuesto 32 con el epóxido 33 en etanol. El compuesto 32 se preparó mediante la desprotección del compuesto 31 mediante deshidrogenación catalítica. El epóxido 33 se preparó de la misma manera que el compuesto 6, descrito en el Esquema 17.

60

65

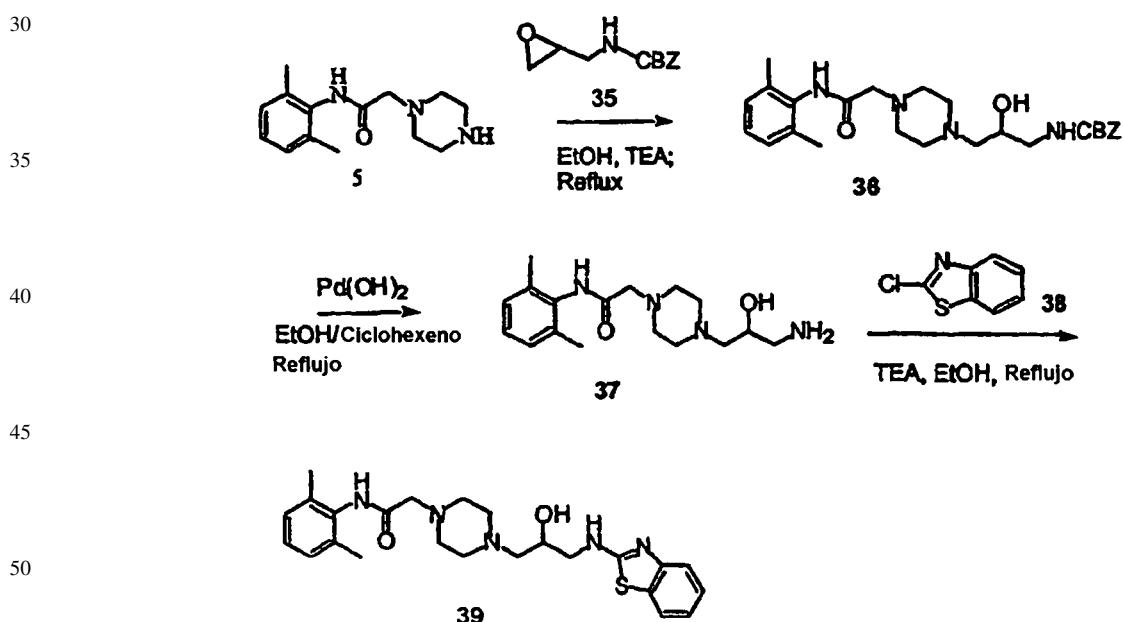
ES 2 279 790 T3

Esquema 26



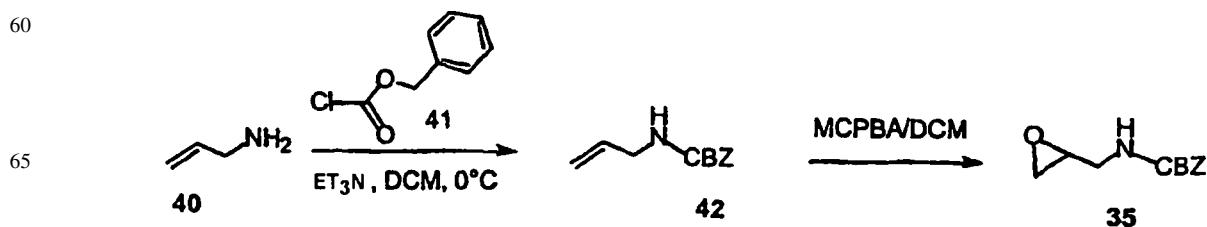
La síntesis de un compuesto específico 39 de la presente invención se describe en el Esquema 27. La síntesis del compuesto 5 ha sido descrita anteriormente (Esquema 16). El calentamiento del compuesto 5 hasta el refluxo con el epóxido 35 proporcionó el compuesto 36. La desprotección de 36 mediante tratamiento con hidróxido de paladio en etanol/ciclohexeno bajo condiciones de refluxo proporcionó la amina 37. El compuesto final 39 se preparó haciendo reaccionar 37 con 2-clorobenzotiazol en etanol y trietilamina.

Esquema 27



El epóxido 35 se sintetizó tal como se describe en el Esquema 28. Se hizo reaccionar alilamina 40 con cloroformato de bencilo en diclorometano, proporcionando el compuesto 42. La reacción del ácido m-cloroperbenzoico con 42 proporcionó el epóxido 35.

Esquema 28



ES 2 279 790 T3

Las sales de adición de ácido de los compuestos de la presente invención pueden convertirse en la base libre correspondiente mediante tratamiento con una base adecuada, tal como carbonato de potasio o hidróxido sódico, típicamente en presencia de solvente acuoso, y a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0°C y 100°C. La forma de base libre se aisló utilizando medios convencionales, tal como la extracción con un solvente orgánico.

5 Las sales de los compuestos de la presente invención pueden intercambiarse aprovechando las diferentes solubilidades y volatilidades, o mediante tratamiento con una resina de intercambio iónico apropiadamente cargada. Esta conversión se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0°C y el punto de ebullición del solvente que se utilice como el medio para el procedimiento. La administración de los compuestos activos y sales des-
10 critos en la presente memoria puede ser mediante cualquier de los modos aceptados de administración para los agentes terapéuticos. Entre estos procedimientos se incluyen los modos oral, parenteral, transdérmico, subcutáneo y otros modos sistémicos. El procedimiento preferido de administración es el oral, excepto en los casos en los que el sujeto sea incapaz de ingerir, por sí mismo, cualquier medicación. En estos casos puede resultar necesaria la administración de la composición por vía parenteral.

15 20 Dependiendo del modo deseado, las composiciones pueden encontrarse en la forma de formas de dosificación sólidas, semisólidas o líquidas, tales como, por ejemplo, comprimidos, supositorios, píldoras, cápsulas, polvos, líquidos, suspensiones o similares, preferentemente en formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración individual de dosis precisas. Las composiciones pueden incluir uno o más excipientes farmacéuticos convencionales y por lo menos un compuesto activo de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y, además, pueden incluir otros agentes medicinales, agentes, portadores, adyuvantes, diluyentes farmacéuticamente aceptables, etc.

25 La cantidad del compuesto activo administrada depende, evidentemente, del sujeto bajo tratamiento, del peso del sujeto, de la severidad del padecimiento, de la forma de administración y del criterio del médico prescriptor. Sin embargo, una dosis efectiva se encuentra comprendida en el intervalo entre 0,1 y 30 mg/kg/día, preferentemente entre 0,5 y 20 mg/kg/día. Para una persona media de 70 kg de peso, esto supondría 7 a 2.100 mg por día, o preferentemente 35 a 1.400 mg/día. Debido a que muchos de los efectos de los compuestos de la presente invención (proteger los músculos esqueléticos frente a daños resultantes de traumatismos; proteger los músculos esqueléticos tras una enfermedad muscular o sistémica, tal como la claudicación intermitente; tratar las condiciones de choque; conservar tejidos y órganos de un donante utilizados en trasplantes; y tratar enfermedades cardiovasculares, incluyendo las arritmias auricular y ventricular, la angina de Prinzmetal (variante), la angina estable, la angina inducida por el ejercicio, la enfermedad cardíaca congestiva, y el infarto de miocardio) se consiguen mediante un mecanismo similar (inhibición parcial de la oxidación de los ácidos grasos), las dosis (y formas de administración) se encuentran en su totalidad generalmente comprendidas en los mismos intervalos generales y preferidos para todas estas utilidades.

30 35 40 45 50 55 Para las composiciones sólidas pueden utilizarse sólidos no tóxicos convencionales, incluyendo, por ejemplo, los grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio y similares. El compuesto activo tal como se ha definido anteriormente puede formularse como supositorios utilizando, por ejemplo, polialquilenglicos, por ejemplo propilenglicol, como el portador. Pueden prepararse composiciones líquidas farmacéuticamente administrarse, por ejemplo mediante disolución, dispersión, etc. de un compuesto activo tal como se ha definido anteriormente y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un excipiente, tal como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y similares, para formar de esta manera una suspensión o una suspensión. Si se desea, la composición farmacéutica que debe administrarse también puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponadores del pH y similares, por ejemplo acetato sódico, monolaurato de sorbitán, trietanolamina acetato sódico, oleato de trietanolamina, etc. Los procedimientos actuales de preparación de estas formas de dosificación son conocidos, o resultarán evidentes a los expertos en esta materia; por ejemplo ver Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 15a edición, 1975. La composición o formulación que debe administrarse contiene, en cualquier caso, una cantidad del compuesto o compuestos activos, una cantidad terapéuticamente activa, es decir una cantidad efectiva para aliviar los síntomas del sujeto bajo tratamiento. Para la administración oral, se forma una composición no tóxica farmacéuticamente aceptable mediante la incorporación de cualquiera de los excipientes utilizados normalmente, tales como, por ejemplo, los grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, magnesio, carbonato y similares. Estas composiciones adoptan la forma de soluciones, suspensiones, comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, formulaciones de liberación sostenida y similares. Estas composiciones pueden contener entre 10% y 95% de ingrediente activo, preferentemente entre 1% y 70%.

60 65 La administración parenteral se caracteriza generalmente por la inyección, subcutánea, intramuscular o intravenosa. Pueden prepararse inyectables de formas convencionales, como soluciones líquidas o suspensiones, como formas sólidas adecuadas para la solución o la suspensión en un líquido previamente a la inyección, o como emulsiones. Son excipientes adecuados, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa, glicerol, etanol o similares. Además, si se desea, las composiciones farmacéuticas que deben administrarse también pueden contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponadores del pH y similares, tales como, por ejemplo, acetato sódico, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina, etc.

Un enfoque concebido más recientemente para la administración parenteral utiliza la implantación de un sistema de liberación lenta o de liberación sostenida, de manera que se mantenga un nivel constante de dosificación. Ver,

ES 2 279 790 T3

por ejemplo, la patente US nº 3.710.795, que se incorpora a la presente memoria como referencia. En otro enfoque reciente, las composiciones de la presente invención pueden administrarse oralmente en una forma de dosificación de liberación sostenida utilizando las composiciones y/o procedimientos dados a conocer en la patente US nº de serie 09/321.522, presentada el 27 de mayo de 1999, que se incorpora a la presente memoria como referencia.

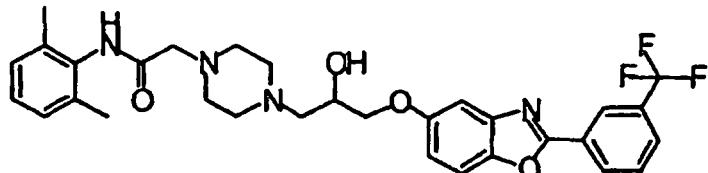
5 Se encuentra comprendido dentro del alcance de la presente invención administrar uno o más compuestos de la presente invención a un mamífero, y preferentemente a un ser humano mediante otras rutas conocidas de forma de dosificación farmacéutica, incluyendo, aunque sin limitarse a ellas, mediante bolo, intravenosamente, transdérmicamente, mediante inhalación, subcutáneamente, o cualquier otro procedimiento o vía de administración de agente terapéutico
10 conocido por un experto en la materia.

Los Ejemplos siguientes son representativos de la invención, pero no deben interpretarse como limitativos del alcance según las reivindicaciones.

15 Ejemplo 1

N-(2,6-dimetilfenil)-2-(4-{2-hidroxi-3-[2-(3-trifluorometilfenil)benzoxazol-5-iloxi]propil}piperacin-1-il)acetamida
(7)

20



25

30 Parte A

Síntesis de *N*-(2,6-dimetilfenil)-2-cloroacetamida (3)

Se disolvió 2,6-dimetilanilina (9,8 g, 81,2 mmoles) en éter (100 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml) y la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo/agua. Se añadió a la solución fría cloruro de cloroacetilo 2 (9,17 g, 81,2 mmoles) gota a gota a lo largo de un periodo de 2 horas. Se dejó calentar la mezcla hasta la temperatura ambiente a lo largo de 14 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X 50). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se trituro en éter y se filtró, proporcionando el compuesto 3 en forma de sólido blanco.

40

Parte B

Síntesis de *N*-(2,6-dimetilfenil)-piperacin-1-il-acetamida (5)

45 Se añadió piperazina 4 (2,1 g, 25,0 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (3,2 g, 25,2 mmoles) a una solución de compuesto 3 (5 g, 25,2 mmoles) en etanol (100 ml). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 24 horas. La mezcla se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (10:1 DCM:MeOH), proporcionando el compuesto 5.

50

Parte C

Síntesis de 5-(oxirán-2-il-metoxi)-2-[(3-trifluorometil)fenil]benzoxazol (6)

1. Síntesis de 2-amino-4-metoxifenol (12)

55 Se introdujo una solución de 4-metoxi-2-nitrofenol 11 (10 g, 59,1 mmoles) y Pd/C (1,0 g) en metanol (100 ml) a un agitador Parr bajo H₂ (50 psi) durante 60 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite 521 y la torta de filtración se lavó con MeOH. El filtrado se evaporó (*in vacuo*), rindiendo el compuesto 12 en forma de sólido de color pardo.

60

2. Síntesis de hidrocloruro de etiléster de ácido 3-trifluorometil-bencímídico (13)

65 Se burbujeó HCl (gas, anhidro) durante 10 minutos a través de una solución de α,α,α -trifluorometil-m-tolunitrilo 14 (1 g, 5,84 mmoles) en EtOH (10 ml, anhidro) y la solución se agitó durante la noche. Se evaporó el solvente, rindiendo el compuesto 13 en forma de sólido blanco. El sólido resultante se utilizó en la etapa siguiente sin purificación.

3. Síntesis de 5-metoxi-2-(3-trifluorometilfenil)benzoxazol (10)

Se calentó una solución de compuesto 13 y compuesto 12 (850 mg, 6,13 mmoles) en THF (10 ml) y se dejó bajo agitación durante la noche. Se dejó enfriar la mezcla de reacción y se evaporó el THF (*in vacuo*). El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se lavó sobre MgSO₄ y se trató con carbono activado Norit A. La mezcla se filtró a través de Celite 521 y se evaporó (*in vacuo*) y el residuo se purificó utilizando cromatografía de columna (acetato de etilo al 20%/hexanos), proporcionando el compuesto 10 en forma de sólido amarillo pálido.

4. Síntesis de 2-[(3-trifluorometil)fenil]benzoxazol-5-ol (8)

Se añadió BBr₃ (1 M en CH₂Cl₂, 1 ml, 1 mmol) gota a gota a una solución de compuesto 10 (200 mg, 0,68 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml). La solución resultante se dejó bajo agitación durante 48 horas. El solvente se eliminó mediante evaporación (*in vacuo*) y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó (*in vacuo*). El residuo se purificó utilizando cromatografía de columna (acetato de etilo al 30%/hexanos), rindiendo el compuesto 8 en forma de sólido blanco.

5. Síntesis de 5-(oxirán-2-il-metoxi)-2-[(3-trifluorometil)fenil]benzoxazol (6)

Se añadió una solución de compuesto 8 (54 mg, 0,19 mmoles) en DMF (2 ml, anhidro) gota a gota a una suspensión de NaH (7 mg, dispersión al 60% en aceite, 0,18 mmoles). La solución se dejó bajo agitación durante 15 minutos. A la solución anterior se añadió epiclorohidrina (50 µl, 0,63 mmoles) y la solución resultante se dejó bajo agitación durante la noche. El solvente se evaporó (*in vacuo*) y el residuo se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se agruparon, se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron, rindiendo el compuesto 6 en forma de aceite transparente.

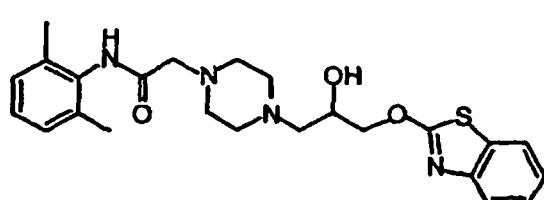
Parte D

Síntesis de *N*-(2,6-dimetilfenil)-2-(4-[hidroxi-3-{2-(3-trifluorometilfenil)-benzoxazol-5-iloxi]propil)piperazinil-1-il)acetamida (7)

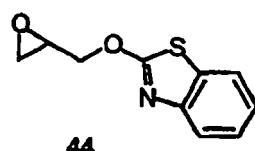
Se calentó hasta 90°C y se dejó bajo agitación durante la noche una solución de compuesto 5 (183 mg, 0,73 mmoles) y compuesto 6 en EtOH (2 ml) y trietilamina (0,2 ml). La mezcla de reacción se dejó enfriar y el solvente se evaporó (*in vacuo*), rindiendo un aceite. El aceite se purificó mediante TLC preparativa (5/0,5/94,5 MeOH/NH₄OH/CH₂Cl₂), rindiendo el compuesto 7 en forma de sólido blanco. Espectro de masa (MH⁺): 583,4.

Ejemplo 2

2-{4-[3-(benzotiazol-2-iloxi)-2-hidroxipropil]piperacin-1-il}-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida (43)



Síntesis de 2-(oxirán-2-ilmetoxi)benzotiazol (44)



Se preparó el compuesto 44 de la misma manera que el compuesto 6, sustituyendo 2-hidroxi-benzotiazol por el compuesto 8 en la parte C-5 del Ejemplo 1.

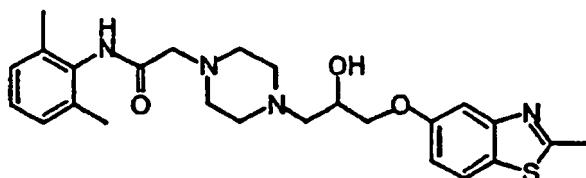
Se preparó el compuesto 43 de la misma manera que el compuesto 7, sustituyendo el compuesto 44 por el compuesto 6 en la parte D del compuesto 7. Espectro de masa (MH⁺): 455,3.

ES 2 279 790 T3

Ejemplo 3

N-(2,6-dimetilfenil)-2-{4-[2-hidroxi-3-(2-metil-benzotiazol-5-iloxi)propil]piperacin-1-il}acetamida (45)

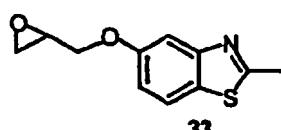
5



10

Síntesis de 2-metil-5-(oxirán-2-ilmetoxi)benzotiazol (33)

15



20

Se preparó el compuesto 33 de la misma manera que el compuesto 6, sustituyendo 2-metil-benzotiazol-5-ol por compuesto 8 en la parte C-5 del Ejemplo 1.

25

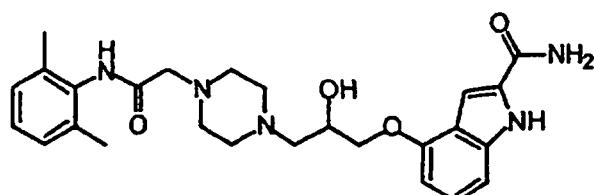
Se preparó el compuesto 45 de la misma manera que el compuesto 7, sustituyendo el compuesto 33 por el compuesto 6 en la parte D del compuesto 7. Espectro de masa (MH^+): 469,3.

Ejemplo 4

30

Amida del ácido 4-(3-{4-[(2,6-dimetilfenilcarbamoyl)metil]piperacin-1-il}-2-hidroxipropoxi)-1H-indol-2-carboxílico (46)

35



40

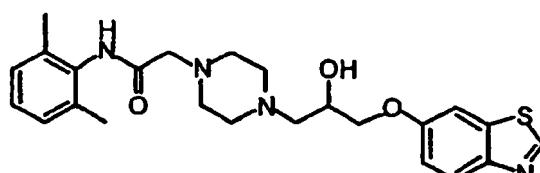
Se preparó el compuesto 19 de la misma manera que el compuesto 7, sustituyendo la 4-glicidiloxi-2-indolcarboxamida disponible comercialmente por el compuesto 6 en la parte D del compuesto 7. Espectro de masa (MH^+): 480,4.

45

Ejemplo 5

2-{4-[3-(benzotiazol-6-iloxi)-2-hidroxipropil]piperacin-1-il}-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida (47)

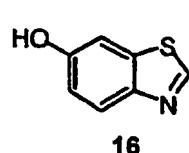
50



55

Síntesis de benzotiazol-6-ol (16)

60



65

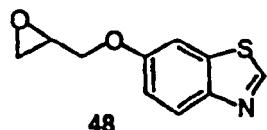
16

ES 2 279 790 T3

- Se añadió una solución de nitrito sódico (460 mg, 6,72 mmoles) en agua (13 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 5°C a una solución de 6-aminobenzotiazol (1,0 g, 6,66 mmoles) en agua (22 ml) y H₂SO₄ (16 ml) a 5°C. La solución resultante se dejó bajo agitación durante 15 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 160°C y se añadió lentamente una solución de H₂SO₄ (50 ml) y agua (38 ml). La mezcla resultante se dejó bajo agitación durante 1 hora.
- 5 La mezcla se dejó que se enfriase y se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico al 50% hasta alcanzar un pH de 7. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se lavó con solución hipersalina. Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre MgSO₄ y se evaporó, rindiendo un semisólido. Se purificó el semisólido mediante cromatografía de columna (acetato de etilo al 40%/hexanos), rindiendo benzotiazolo-6-ol 16 en forma de sólido blanquecino.

10 *Síntesis de 6-(oxirán-2-ilmetoxi)benzotiazol (48)*

15



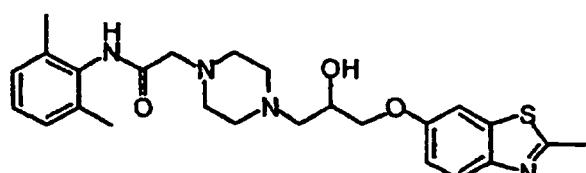
20 Se preparó el compuesto 48 de la misma manera que el compuesto 6, sustituyendo el compuesto 16 por el compuesto 8 en la parte C-5 del Ejemplo 1.

25 Se preparó el compuesto 47 de la misma manera que el compuesto 7, sustituyendo el compuesto 48 por el compuesto 6 en la parte D del compuesto 7. Espectro de masa (MH⁺): 455,3.

Ejemplo 6

N-(2,6-dimetilsenil)-2-[4-[2-hidroxi-3-(2-metil-benzotiazol-6-iloxi)propil]piperacin-1-il]acetamida (49)

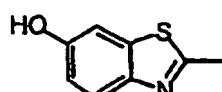
30



35

Síntesis de 2-metilbenzotiazol-6-ol (50)

40

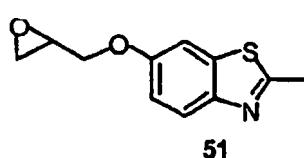


45

50 Se preparó el compuesto 50 a partir de 6-metoxi-2-metilbenzotiazol disponible comercialmente, tal como se describe en la parte C-4 del Ejemplo 1.

Síntesis de 2-metil-6-(oxirán-2-ilmetoxi)benzotiazol (51)

55



60

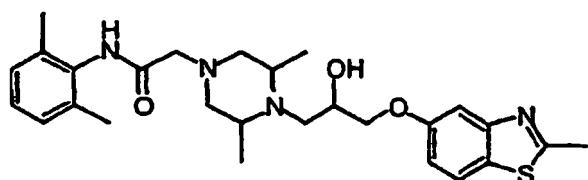
65 Se preparó el compuesto 51 de la misma manera que el compuesto 6, sustituyendo el compuesto 50 por el compuesto 8 en la parte C-5 del Ejemplo 1.

Se preparó el compuesto 49 de la misma manera que el compuesto 7, sustituyendo el compuesto 51 por el compuesto 6 en la parte D del compuesto 7. Espectro de masa (MH⁺): 469,3.

Ejemplo 7

N-(2,6-dimetilfenil)-2-{4-[2-hidroxi-3-(2-metil-benzotiazol-5-iloxi)propil]-3,5-dimetilpiperazina-1-il}acetamida (52)

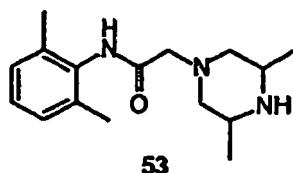
5



10

Síntesis de N-(2,6-dimetilfenil)-2-C3,5-dimetilpiperacín-1-il)acetamida (53)

15



20

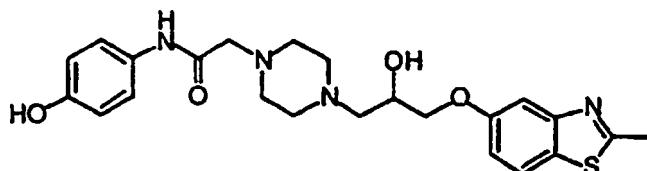
Se preparó el compuesto 53 de la misma manera que el compuesto 3, sustituyendo 2,6-dimetilpiperazina por 25 piperazina en la parte A del Ejemplo 1.

Se preparó el compuesto 52 de la misma manera que el compuesto 7, sustituyendo el compuesto 33 por el compuesto 6, y el compuesto 53 por el compuesto 5 en la parte D del compuesto 7. Espectro de masa (MH^+): 497,4.

30 Ejemplo 8

2-{4-[2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperacín-1-il}-N-(4-hidroxifenil)acetamida (54)

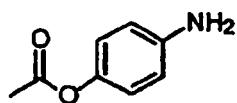
35



40

Síntesis de acetato de 4-aminofenilo (55)

45



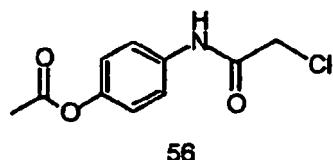
50

Se preparó el compuesto 55 de la misma manera que el compuesto 12, sustituyendo el acetato de 4-nitrofenilo por el compuesto 11 en la parte C-1 del Ejemplo 1.

55

Síntesis de acetato de 4-(2-cloroacetilamino)fenilo (56)

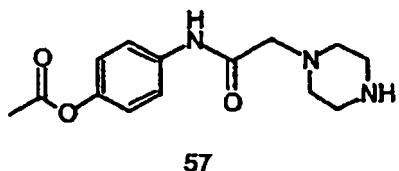
60



56

65

Se preparó el compuesto 56 de la misma manera que el compuesto 3, sustituyendo el compuesto 55 por el compuesto 1 en la parte A del Ejemplo 1.

Síntesis de acetato de 4-(2-piperazinilacetilaminofenilo) (57)

10 Se preparó el compuesto 57 tal como se describe en la parte B del Ejemplo 1, sustituyendo el compuesto 56 por el compuesto 3.

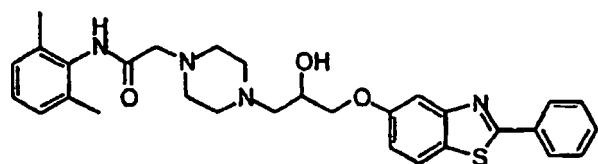
15 Se preparó el compuesto 54 de la misma manera que el compuesto 7, sustituyendo el compuesto 33 por el compuesto 6, y el compuesto 57 por el compuesto 5 en la parte D del compuesto 7. Espectro de masa (MH^+): 457.5.

Ejemplo 9

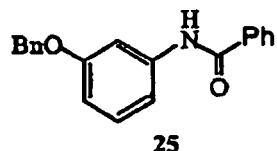
N-(2,6-dimetilsenil)-2-{4-[2-hidroxi-3-(2-fenil-benzotiazol-5-iloxi)propil]piperacina-1-il}acetamida (58)

20

25

30 *Síntesis de fenil-N-[3-(fenilmethoxy)fenil]carboxamida (25)*

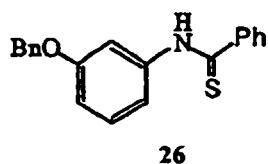
35



40 Se añadió cloruro de benzoilo (0,61 ml, 5,26 mmoles) gota a gota a una solución de 3-benciloxianilina 23 (1,0 g, 5,0 mmoles) y TEA (0,74 ml, 5,3 mmoles) en CH_2Cl_2 , y la mezcla se dejó bajo agitación durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el sólido resultante se recogió mediante filtración bajo vacío. El sólido se dejó secar al aire, rindiendo el compuesto 25 en forma de sólido blanco.

45 *Síntesis de fenil{[(3-fenilmethoxy)fenil]amino}metano-1-tiona (26)*

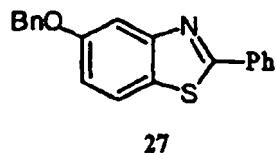
50



55 Se calentó a 120°C una solución de compuesto 25 (455 mg, 1,5 mmoles) y reactivo de Lawesson (0,6 equivalentes molares) y se dejó bajo agitación durante 1,5 horas. La reacción se dejó enfriar y el solvente se evaporó (*in vacuo*). El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (acetato de etilo/hexano 1:9), rindiendo el compuesto 26 en forma de sólido amarillo.

60 *Síntesis de 2-fenil-5-(fenilmethoxy)benzotiazol (27)*

65

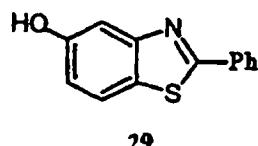


ES 2 279 790 T3

Se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (30%, 8 equivalentes molares) a una solución de compuesto 26 (960 mg, 3 mmoles) en etanol (5 ml). La mezcla se diluyó con agua (6 ml), proporcionando una solución final de hidróxido sódico acuoso al 10%. La solución resultante se añadió a una solución agitada de ferricianuro de potasio (4 equivalentes molares) en agua a 90°C en alícuotas (1 ml) y la mezcla resultante se calentó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se evaporó. El residuo, una mezcla de 27 y 28, se purificó en columna (acetato de etilo/hexano 1:99), proporcionando compuesto 27 en forma de sólido blanco.

Síntesis de 2-fenilbenzotiazol-5-ol (29)

10

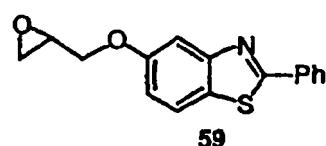


15

Se añadió hidróxido de paladio (100 mg a una solución de 27 (260 mg, 0,8 mmoles) de etanol/ciclohexeno (5 ml/2 ml) seguido de calentamiento hasta el reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió y el catalizador se separó mediante filtración (a través de Celite). El solvente se evaporó, proporcionando el compuesto 29 en forma de sólido blanco.

Síntesis de 5-(oxirán-2-ilmetoxi)-2-fenilbenzotiazol (59)

25



30

Se preparó el compuesto 59 de la misma manera que el compuesto 6, sustituyendo el compuesto 29 por el compuesto 8 en la parte C-5 del Ejemplo 1.

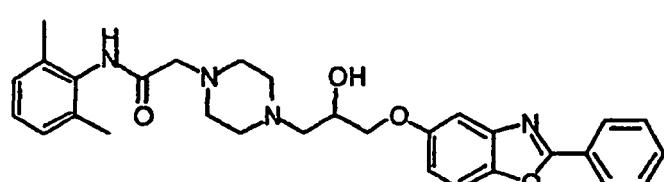
35

Se preparó el compuesto 58 de la misma manera que el compuesto 7, sustituyendo el compuesto 59 por el compuesto 6 en la parte D del compuesto 7. Espectro de masa (MH^+): 531,6.

Ejemplo 10

N-(2,6-dimetilsfenil)-2-{4-[2-hidroxi-3-(2-fenil-benzoxazol-5-iloxi)propil]piperacina-1-il}acetamida (60)

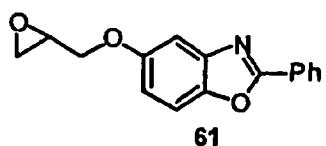
45



50

Síntesis de 5-(oxirán-2-ilmetoxi)-2-fenilbenzoxazol (61)

55



60

Se preparó el compuesto 61 de la misma manera que el compuesto 6, sustituyendo el hidrocloruro de etilbencimidato por el compuesto 13 en la parte C1-5 del Ejemplo 1.

65

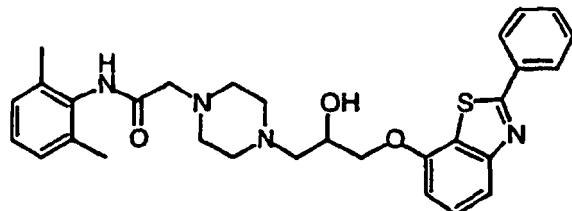
Se preparó el compuesto 60 de la misma manera que el compuesto 7, sustituyendo el compuesto 61 por el compuesto 6 en la parte D del compuesto 7. Espectro de masa (MH^+): 515,3.

Ejemplo 11

N-(2,6-dimetilfenil)-2-{4-[2-hidroxi-3-(2-fenil-benzotiazol-7-iloxi)propil]piperacin-1-il}acetamida (62)

5

10

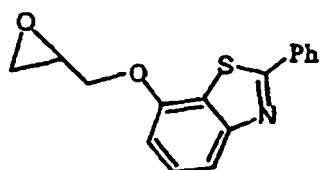


15

Síntesis de 7-(oxirán-2-ilmetoxi)-2-fenilbenzotiazol (63)

20

25

**63**

Se preparó el compuesto 63 de la misma manera que el compuesto 59, sustituyendo el compuesto 28 desprotegido por el compuesto 29 en el Ejemplo 9.

30

Se preparó el compuesto 62 de la misma manera que el compuesto 7, sustituyendo el compuesto 63 por el compuesto 6 en la parte D del compuesto 7. Espectro de masa (MH^+)=531,3.

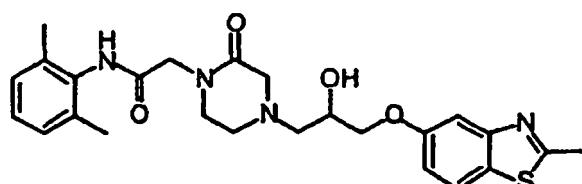
Ejemplo 12

35

N-(2,6-dimetilfenil)-2-{4-[2-hidroxi-3-(2-metil-benzotiazol-5-iloxi)propil]-2-oxopiperazin-1-il}acetamida (64)

40

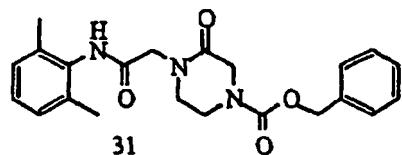
45



Síntesis de fenilmetil 4-{[N-(2,6-dimetilfenil)carbamoil]metil}-3-oxopiperazincarboxilato (31)

50

55

**31**

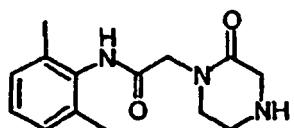
60

Se añadió compuesto 3 (300 mg, 1,3 mmoles) a una solución de compuesto 30 (252 mg, 1,3 mmoles) en THF (13 ml) y NaH (62 mg, 1,6 mmoles). La solución se dejó bajo agitación bajo nitrógeno durante la noche. La reacción se desactivó con agua (0,1 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 . La solución se concentró y se purificó utilizando condiciones de cromatografía de columna, rindiendo el compuesto 31 en forma de sólido.

65

ES 2 279 790 T3

Síntesis de *N*-(2,6-dimetil)-2-(2-oxopiperazinil)acetamida (32)



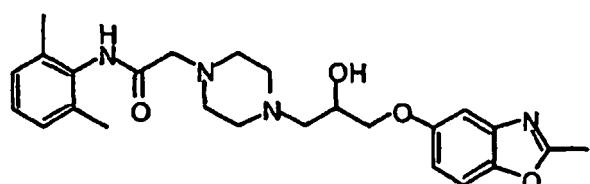
32

Se añadió paladio al 10% sobre carbono a una solución de compuesto 31 en metanol (10 ml). Se cargó el recipiente de reacción con hidrógeno (40 p.s.i.) y se agitó durante 4 horas. Se separó el catalizador mediante filtración y el filtrado se concentró y se purificó utilizando cromatografía de columna (1:15 MeOH:DCM), rindiendo el compuesto 32 en forma de semisólido.

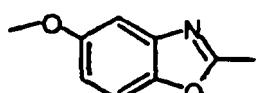
Se preparó el compuesto 64 de la misma manera que el compuesto 7, sustituyendo el compuesto 33 por el compuesto 6, y el compuesto 32 por el compuesto 5 en la parte D del compuesto 7. Espectro de masa (MH^+)=483.3.

Ejemplo 13

N-(2,6-dimetilsfenil-2-{4-[2-hidroxi-3-(2-metil-benzoxazol-5-iloxi)propil]piperacina-1-il}acetamida (65)



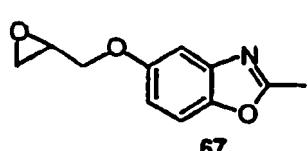
Síntesis de 5-metoxi-2-metil-benzoxazol (19)



19

40 Se calentó hasta reflujo una solución de 2-amino-4-metoxifenol 17 (8 g, 57,4 mmoles) en ortoacetato de trimetilo 18 (50 ml) y se dejó bajo agitación durante 24 horas. La reacción se dejó enfriar y el exceso 18 se evaporó (*in vacuo*).
 45 El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se trató con carbono activado Norit A. La solución resultante se filtró a través de Celite 521 y se evaporó, rindiendo un aceite. El aceite se cromatógrafió en gel de sílice (acetato de etilo al 20%/hexanos), rindiendo el compuesto 19 en forma de sólido amarillo pálido.

Síntesis de 2-metil-5-oxirán-2-ilmetoxibenzoxazol (67)



Se preparó el compuesto 67 de la misma manera que el compuesto 6, sustituyendo el 6-hidroxi-2-metil-benzoxazol 66 por el compuesto 8 en la parte C-5 del Ejemplo 1.

El compuesto 66, a su vez, se obtuvo mediante la desprotección del compuesto 19, tal como se describe en la parte C-4 del Ejemplo 1.

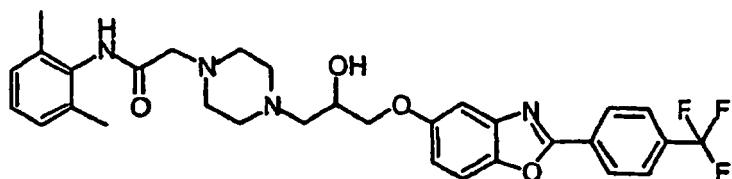
65 El compuesto 65 se preparó de la misma manera que el compuesto 7, sustituyendo el compuesto 67 por el compuesto 6 en la parte D del compuesto 7. Espectro de masa (MH^+)=543,4.

Ejemplo 14

N-(2,6-dimetilfenil)-2-(4-{2-hidroxi-3-[2-(4-trifluorometil-fenil)benzoxazol-5-iloxi]propil}piperacin-1-il)acetamida (68)

5

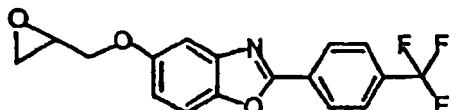
10



15

Síntesis de 5-(oxirán-2-ilmetoxi)-2-(4-trifluorometil-fenil)benzoxazol (69)

20

**69**

25

Se preparó el compuesto 69 de la misma manera que el compuesto 6, sustituyendo el hidrocloruro de etil éster de ácido 4-trifluorometilbencímídico por el compuesto 13 en la parte C₁₋₅ del Ejemplo 1.

30

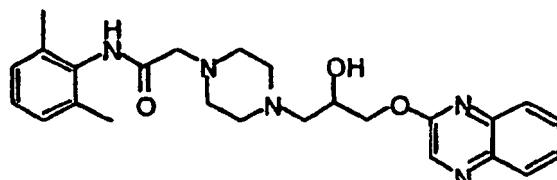
Se preparó el compuesto 68 de la misma manera que el compuesto 7, sustituyendo el compuesto 69 por el compuesto 6 en la parte D del compuesto 7. Espectro de masa (MH⁺)=583,4.

Ejemplo 15

N-(2,6-dimetilfenil)-2-{4-[2-hidroxi-3-(quinoxalín-2-iloxi)propil]piperacin-1-il}acetamida (70)

35

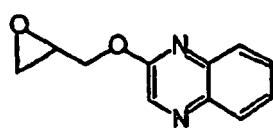
40



45

Síntesis de 2-(oxirán-2-ilmetoxi)quinoxalina (71)

50

**71**

55

Se preparó el compuesto 71 de la misma manera que el compuesto 6, sustituyendo el quinoxalín-2-ol por el compuesto 8 en la parte C-5 del Ejemplo 1.

60

Se preparó el compuesto 70 de la misma manera que el compuesto 7, sustituyendo el compuesto 71 por el compuesto 6 en la parte D del compuesto 7. Espectro de masa (MH⁺)=450,9.

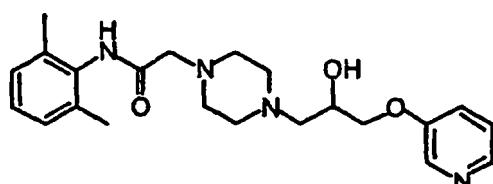
65

ES 2 279 790 T3

Ejemplo 16

N-(2,6-dimetilfenil)-2-{4-[2-hidroxi-3-(piridín-3-iloxi)propil]piperacin-1-il}acetamida (72)

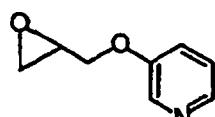
5



10

Síntesis de 3-(oxirán-2-ilmetoxi)piridina (73)

15



20

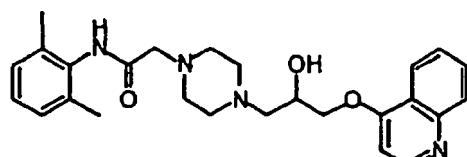
Se preparó el compuesto 73 de la misma manera que el compuesto 6, sustituyendo la 3-hidroxipiridina por el compuesto 8 en la parte C-5 del Ejemplo 1.

25 Se preparó el compuesto 72 de la misma manera que el compuesto 7, sustituyendo el compuesto 73 por el compuesto 6 en la parte D del compuesto 7. Espectro de masa (MH^+)=399,4.

Ejemplo 17

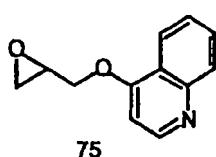
30 *N-(2,6-dimetilfenil)-2-{4-[2-hidroxi-3-(quinolín-4-iloxi)propil]piperacin-1-il}acetamida (74)*

35



Síntesis de 4-(oxirán-2-ilmetoxi)quinolina (75)

40



45

Se preparó el compuesto 75 de la misma manera que el compuesto 6, sustituyendo la 4-hidroxi-quinolina por el compuesto 8 en la parte C-5 del Ejemplo 1.

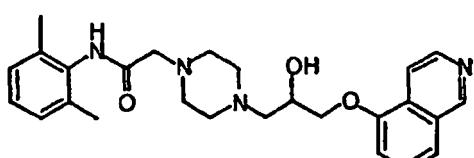
50

Se preparó el compuesto 74 de la misma manera que el compuesto 7, sustituyendo el compuesto 75 por el compuesto 6 en la parte D del compuesto 7. Espectro de masa (MH^+)=449,4.

Ejemplo 18

55 *N-(2,6-dimetilfenil)-2-{4-[2-hidroxi-3-(isoquinolín-5-iloxi)propil]piperacin-1-il}acetamida (76)*

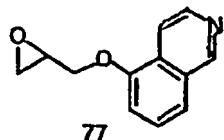
60



65

ES 2 279 790 T3

Síntesis de 5-(oxirán-2-ilmetoxi)isoquinolina (77)



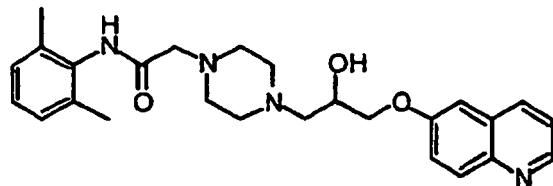
10 Se preparó el compuesto 77 de la misma manera que el compuesto 6, sustituyendo la 5-hidroxi-isoquinolina por el compuesto 8 en la parte C-5 del Ejemplo 1.

15 Se preparó el compuesto 76 de la misma manera que el compuesto 7, sustituyendo el compuesto 77 por el compuesto 6 en la parte D del compuesto 7. Espectro de masa (MH^+)=449,4.

Ejemplo 19

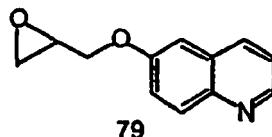
N-(2,6-dimetilfenil)-2-{4-[2-hidroxi-3-(quinolín-6-iloxi)propil]piperacín-1-il}acetamida (78)

20



Síntesis de 6-(oxirán-2-ilmetoxi)quinolina (79)

30



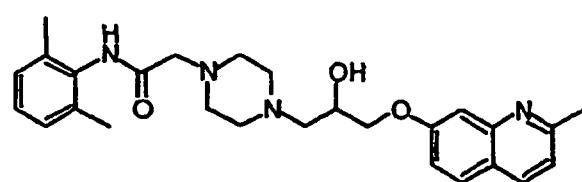
40 Se preparó el compuesto 79 de la misma manera que el compuesto 6, sustituyendo la 6-hidroxiquinolina por el compuesto 8 en la parte C-5 del Ejemplo 1.

45 Se preparó el compuesto 78 de la misma manera que el compuesto 7, sustituyendo el compuesto 79 por el compuesto 6 en la parte D del compuesto 7. Espectro de masa (MH^+)=449,4.

Ejemplo 20

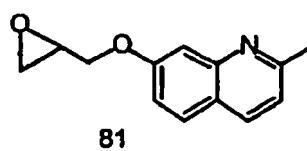
N-(2,6-dimetilfenil)-2-{4-[2-hidroxi-3-(2-metil-quinolín-7-iloxi)propil]piperacín-1-il}acetamida (80)

50



Síntesis de 2-metil-7-(oxirán-2-ilmetoxi)quinolina (81)

60



Se preparó el compuesto 81 de la misma manera que el compuesto 6, sustituyendo la 7-hidroxi-2-metilquinolina por el compuesto 8 en la parte C-5 del Ejemplo 1.

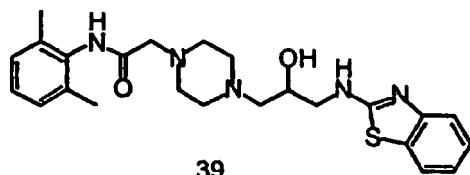
ES 2 279 790 T3

Se preparó el compuesto 80 de la misma manera que el compuesto 7, sustituyendo el compuesto 81 por el compuesto 6 en la parte D del compuesto 7. Espectro de masa (MH^+)=463,5.

Ejemplo 21

5 *2-{4-[3-(benzotiazol-2-ilamino)-2-hidroxipropil]piperazinil}-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida (39)*

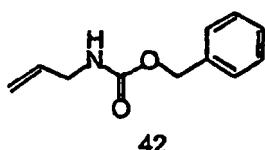
10



15

Síntesis de (fenilmoxi)-N-prop-2-enilcarboxamida (42)

20



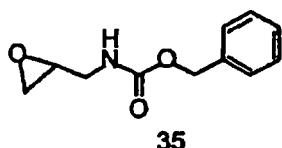
25

Se añadió cloroformato de bencilo (8,25 ml, 5,78 mmoles) a 0°C a una solución de alilamina (3,34 g, 5,85 mmoles) en diclorometano (100 ml) y trietilamina (16 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas y 90 minutos adicionales a temperatura ambiente. El solvente se eliminó mediante evaporación y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash (EtOAc al 30%/hexanos), rindiendo el compuesto 42 en forma de aceite transparente.

30

Síntesis de N-(oxirán-2-ilmetoxi)(fenilmoxi)carboxamida (35)

35



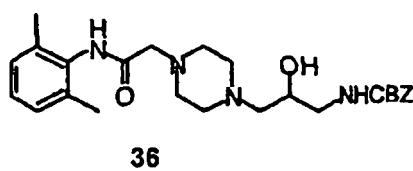
40

Se trató el compuesto 42 (5,0 g, 2,61 mmoles) con ácido m-cloroperbenzoico (11,71 g, 9,1 mmoles) en diclorometano (110 ml) a temperatura ambiente durante 18 horas. El diclorometano se evaporó, proporcionando un aceite viscoso que se purificó a continuación mediante cromatografía de columna flash (EtOAC al 30%/hexanos), proporcionando el compuesto 35 en forma de aceite transparente.

45

Síntesis de N-(2,6-dimetilfenil)-2-(4-{2-hidroxi-3-[fenilmoxi]carbonilamino}propil)piperazinil)acetamida (36)

50



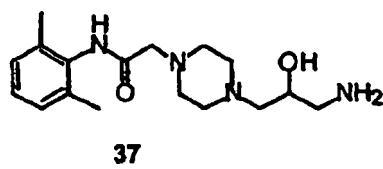
55

Se sometió a refljo durante 18 horas una solución de compuesto 42 (2,5 g, 1,2 mmoles) y compuesto 5 (5,94 g, 2,4 mmoles) en etanol (100 ml) y trietilamina (3,34 ml). Se eliminaron los solventes y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash (acetato de etilo), proporcionando el compuesto 36 en forma de sólido blanco.

60

Síntesis de 2-[4-(3-amino-2-hidroxipropil)piperazinil]-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida (37)

65



ES 2 279 790 T3

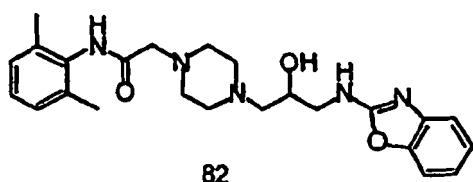
Se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas una solución de compuesto 36 (3,0 g, 0,66 mmoles) en metanol (70 ml) en presencia de paladio al 10% sobre carbono (0,337 g). La filtración del catalizador seguida de la concentración proporcionó el compuesto 37 en forma de sólido pegajoso.

5 Se añadió trietilamina (0,13 ml) y 2-clorobenzotiazol (87 mg) a una solución de compuesto 37 (75 mg) en etanol (2 ml) seguido de calentamiento a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante TLC preparativa (MeOH al 5%/diclorometano), proporcionando el compuesto 39 en forma de sólido blanco. Espectro de masa (MH^+)=454,4.

10 Ejemplo 22

2-{4-[3-(benzoxazol-2-ilamino)-2-hidroxipropil]piperazinil}-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida (82)

15



20

25 Se preparó el compuesto 82 de la misma manera que el compuesto 39, sustituyendo el 2-clorobenzoxazol por 2-clorobenzotiazol tal como en el Ejemplo 21. Espectro de masa (MH^+)=438,4. Se prepararon los compuestos siguientes de la misma manera que la mostrada en los Ejemplos 1 a 21. Todos los compuestos proporcionaron datos satisfactorios de espectro de masa (MH^+).

- 2-{4-[(2S)-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]-2,5-dimetilpiperazinil}-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida
- 30 2-{4-[(2S)-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]-2,6-dimetilpiperazinil}-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida
- 2-{4-[(2S)-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]-3,3-dimetilpiperazinil}-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida
- 35 2-{(3S)-4-[(2S)-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]-3-metilpiperazinil}-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida
- 2-{(2R)-4-[(2S)-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]-2-metilpiperazinil}-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida
- 40 2-{4-[(2R)-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]-3-metilpiperazinil}-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida
- 2-{4-[(2S)-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]-2,6-dimetilpiperazinil}-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida
- 45 2-{4-[(2S)-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]-2-metilpiperazinil}-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida
- 2-{4-[(2S)-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil](1,4-diazaperhidroepinil)}-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida
- 50 2-{4-[2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil}-N-(4-hidroxifenil)acetamida
- 2-{4-[(2S)-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]-2,6-dimetilpiperazinil}-N-(4-carboxamidofenil)acetamida
- 55 2-{(3S)-4-[(2S)-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]-3-metilpiperazinil}-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida
- 2-{4-[(2R)-2-hidroxi-3-(2-fenilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil}-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida
- 60 2-{4-[2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil}-N-(2,6-dimetil-4-hidroxifenil)acetamida
- 2-{5-[(2S)-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il}-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida
- 65 2-{4-[(2S)-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil}-N-(4-sulfamoilfenil)acetamida
- 2-{(3S)-4-[(2S)-2-hidroxi-3-(2-fenilbenzoxazol-5-iloxi)propil]-3-metilpiperazinil}-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida

ES 2 279 790 T3

2-{4-[2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil}-N-naftilacetamida
N-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-2-{4-[2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil}acetamida
5 2-{4-[2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil}-N-fenilacetamida
2-{4-[2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil}-N-(3,4,5-triclorofenil)acetamida
10 2-{4-[2-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propil]piperazinil}-N-(3,4,5-triclorofenil)acetamida
2-{4-[2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil}-N-(2-cloro-4-metilfenil)acetamida
2-{4-[2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil}-N-(3,4,5-triclorofenil)acetamida
15 2-{4-[2-hidroxi-3-(2-fenilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil}-N-(3,5-diclorofenil)acetamida
2-{4-[2-hidroxi-3-(2-fenilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil}-N-(3,4-diclorofenil)acetamida
20 2-{4-[2-hidroxi-3-(2-fenilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil}-N-[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]acetamida
2-{4-[2-hidroxi-3-(2-fenilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil}-N-[3,5-diclorofenil]acetamida
25 2-{4-[2-hidroxi-3-(2-((1E)buta-1,3-dienil)benzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil}-N-[4-cloro-2-metoxi-5-metilfenil]acetamida.

Ensayos mitocondriales

Se aislaron mitocondrias de corazón de rata mediante el procedimiento de Nedergad y Cannon (Methods in Enzymol. 55:3, 1979).

Oxidación de palmitoil-CoA. Se llevó a cabo la oxidación de palmitoil-CoA en un volumen total de 100 microlitros que contenía los agentes siguientes: KCl 110 mM, tampón Tris 33 mM a pH 8, KPi 2 mM, MgCl₂ 2 mM, EDTA 0,1 mM, BSA desgrasada 14,7 μM, ácido mágico 0,5 mM, carnitina 13 mM, ADP 1 mM, 52 μg de proteína mitocondrial y palmitoil-CoA 1-C¹⁴ 16 μM (actividad específica: 60 mCi/mmol; 20 μCi/ml utilizando 5 μl por ensayo). Los compuestos de la presente invención se añadieron a una solución de DMSO en las concentraciones siguientes: 100 μM, y 50 μM. En cada ensayo, se utilizó un control de DMSO. Tras 15 minutos a 30°C, la reacción enzimática se centrifugó (20.000 g durante 1 minuto) y se añadieron 70 μl del sobrenadante a una columna activada de ácido silícico en fase reversa (aproximadamente 0,5 ml de ácido silícico). La columna se eluyó con 2 ml de agua, y se utilizaron 0,5 ml de eluyente para el contejo de centelleo con el fin de determinar la cantidad de ¹⁴C atrapado en forma de ion bicarbonato-C14.

45

(Tabla pasa a página siguiente)

50

55

60

65

ES 2 279 790 T3

TABLA 1

Inhibición de la oxidación de los ácidos grasos mitocondriales utilizando palmitoil-CoA como sustrato. % del control a 2 concentraciones, y IC₅₀

Compuesto nº	100 µm (%)	50 µm (%)	IC ₅₀ (µm)
7	--	77	--
39	27	--	--
43	21	--	--
45	87	--	~
46	61	--	~20
47	70	--	~125
49	3	--	~125
52	95	--	--
54	81	--	~1
60	--	61	~8
62	--	62	--
64	41	--	--
68	--	68	--
70	12	--	--
72	8	--	--
74	12	--	--
76	26	--	--
78	42	--	--
80	22	--	--
82	22	--	--

Ejemplo 25

Estabilidad metabólica. Como medida de la actividad metabólica, se incubaron los compuestos de la presente invención con fracciones microsómicas S-9 de hígado humano. Tras 30 minutos a 37°C, se determinó la cantidad de fármaco parenteral restante utilizando LC-espectrometría de masas. Se determinaron los factores de respuesta para cada compuesto mediante el establecimiento de una curva estándar y utilizando un estándar interno durante el análisis de las muestras. La media de los cinco experimentos para el porcentaje de ranolazina restante en el punto temporal de 30 minutos fue del 57%. Los compuestos de la presente invención se sometieron a ensayo tal como se describe en el protocolo posteriormente, y se dividió el porcentaje de fármaco parenteral restante por el % medio de ranolazina restante (57%), proporcionando un factor de estabilidad metabólica. Un compuesto con un número de estabilidad superior a 1,2 presenta una mejor estabilidad que la ranolazina en el ensayo de hígado S-9.

El propósito del presente experimento es comparar los porcentajes restantes de los compuestos de la presente invención con el porcentaje restante de ranolazina tras 30 minutos de incubación con fracciones S9 de hígado humano.

Reactivos

Se utilizaron los reactivos siguientes: fosfato de potasio 0,5 M, pH 7,4 (tampón de incubación), mantenido a temperatura ambiente; MgCl₂ 0,05 M mantenido a 4°C; β-nicotinamida adenina dinucleótido fosfato, sal tetrasódica, forma reducida (NADPH), solución 0,02 M en agua (~16,6 mg/ml) de Sigma lote nº 79H7044 preparada el día de utilización, 1 mM de ranolazina o compuestos 43, 45, 47, 52, 70, 74, 76, 78 y 80 en ACN diluidos adicionalmente para obtener 100 µM en ACN al 10%; reserva de S9 humanas, 20 mg/ml, de Gentest.

ES 2 279 790 T3

Procedimiento

Se prepararon mezclas de incubación de la manera siguiente:

5

TABLA 2

Componente	Volumen por 0,25 ml de mezcla de incubación	Concentración final
compuestos CVT 10 µM	25 µl	10 µM
MgCl ₂	25 µl	0,005 M
NADPH	25 µl	0,002 M
S9	25 µl	2 mg/ml
Tampón de incubación	25 µl	0,05 M
Agua	125 µl	---

10 *se utilizó solvente orgánico (acetonitrilo) al 1% en la mezcla de incubación. Generalmente, se prepararon 30 incubaciones cada vez mediante premezcla de 0,75 ml de MgCl₂, 0,75 ml de tampón de incubación, 0,75 ml de NADPH, 3,75 ml de agua. A continuación, se pipetaron 200 µl/incubación, se añadieron 25 µl de compuesto sometido a ensayo, se mezcló y se inició la reacción mediante la adición de S-9.

15 20 Se combinaron todos los componentes con tampón de incubación y se repipetaron 200 µl/tubo + 25 µl del compuesto sometido a ensayo junto con 25 µl de S-9.

25 Tras 5 minutos de preincubación a 37°C, 0 y 30 minutos después de iniciar la reacción, se extrajo una alícuota de 50 µl de la mezcla de incubación y se añadió a 100 µl de acetonitrilo:metanol 9:1 que contenía el estándar interno.

30 La mezcla se centrifugó y se diluyó una alícuota de 100 µl del sobrenadante en 1 ml de solvente C (ácido fórmico al 0,1% en agua). Después, se analizaron muestras para el cambio entre la proporción entre compuesto y estándar interno en el tiempo cero y 30 minutos mediante LC/MS (se inyectaron 10 µl).

35 *Cálculos analíticos y de los datos*

40 Se analizaron muestras para los compuestos iniciales y el metabolito o metabolito mediante LC/MS utilizando un estándar interno y una columna ODS-C18 con un caudal de 0,25 ml/minuto. Mediante el procedimiento anterior se obtuvieron los factores de estabilidad relativa siguientes en comparación con la ranolazina para los compuestos de la presente invención que se ilustran en la Tabla 3.

TABLA 3

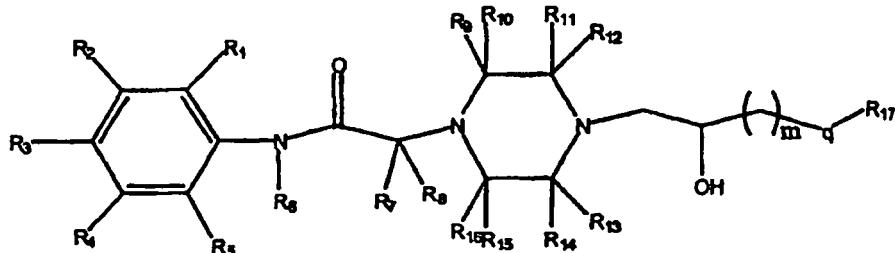
Compuesto nº	Factor de estabilidad de S9 hepáticas
43	0,6
45	0,8
46	1,1
47	1,5
52	0,5
70	0,1
74	1,0
76	0,8
78	0,6
80	0,5

65

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de piperazina sustituido que presenta la fórmula siguiente:

5



en la que

20

$m=1, 2 \text{ ó } 3;$

$q=\text{NH, O o S};$

25

$R^1, R^2, R^3, R^4 \text{ y } R^5$ se seleccionan independientemente cada uno de entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, NO_2 , CF_3 , CN, OR^{20} , SR^{20} , $\text{N}(\text{R}^{20})_2$, S(O)R^{22} , SO_2R^{22} , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$, $\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$, $\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, COR^{20} , CO_2R^{20} , $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, $\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$, alquilo C_{1-5} , alquenilo C_{2-15} , alquinilo C_{2-15} , heterociclico, arilo, y heteroarilo, en la que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo, NO_2 , CF_3 , CN, OR^{20} , SR^{20} , $\text{N}(\text{R}^{20})_2$, S(O)R^{22} y SO_2R^{22} , y en la que R^1 y R^2 , o R^2 y R^3 , o R^3 y R^4 , o R^4 y R^5 , conjuntamente con los carbonos a la que se encuentran unidos, pueden formar un anillo aromático de 6 elementos que se encuentra opcionalmente sustituido con alquilo, trifluoroalquilo, alcoxi o halógeno;

30

$R^6, R^7 \text{ y } R^8$ se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo que constituido por hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;

35

$R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}$ y R^{16} se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, CO_2R^{20} , $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, alquilo C_{1-4} o arilo, en los que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo, CF_3 , CN, OR^{20} , $\text{N}(\text{R}^{20})_2$, CO_2R^{20} , $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ o arilo, en la que R^9 y R^{10} pueden formar conjuntamente un carbonilo, o R^{11} y R^{12} pueden formar conjuntamente un carbonilo, o R^{13} y R^{14} pueden formar conjuntamente un carbonilo, o R^{15} y R^{16} pueden formar conjuntamente un carbonilo, con la condición de que R^{11} y R^{13} , o R^9 y R^{15} , o R^9 y R^{11} , o R^{11} y R^{15} , o R^9 y R^{13} pueden unirse para formar un anillo que incluye entre 1 y 3 átomos de carbono;

40

R^{17} es un heteroarilo que se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, NO_2 , CF_3 , CN, OR^{20} , SR^{20} , $\text{N}(\text{R}^{20})_2$, S(O)R^{22} , SO_2R^{22} , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$, $\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$, $\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, COR^{20} , CO_2R^{20} , $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, $\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$, alquilo C_{1-15} , alquenilo C_{2-15} , alquinilo C_{2-15} , heterociclico, arilo o heteroarilo, en la que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo, NO_2 , CF_3 , CN, OR^{20} , SR^{20} , $\text{N}(\text{R}^{20})_2$, S(O)R^{22} o SO_2R^{22} ;

50

R^{20} se selecciona de entre el grupo constituido por H, alquilo C_{1-15} , arilo o heteroarilo, en la que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo, alquilo, mono o dialquilamino, alquilo, CN, alquilo $-O-\text{C}_{1-6}$, o CF_3 ; y

55

R^{22} se selecciona de entre el grupo constituido por alquilo C_{1-15} , arilo o heteroarilo, en la que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo, alquilo, monoalquilamino, dialquilamino, alquilamida, arilamida, heteroarilamida, CN, alquilo $O-\text{C}_{1-6}$, CF_3 o heteroarilo.

60

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que $q=\text{NH u O}$;

65

$R^1, R^2, R^3, R^4 \text{ y } R^5$ se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, CF_3 , CN, OR^{20} , SR^{20} , $\text{N}(\text{R}^{20})_2$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$, CO_2R^{20} , $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , heterociclico, arilo o heteroarilo, en el que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo, NO_2 , CF_3 , CN, OR^{20} , SR^{20} , $\text{N}(\text{R}^{20})_2$, S(O)R^{22} o SO_2R^{22} ;

ES 2 279 790 T3

- R⁶, R⁷ y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno o alquilo C₁₋₃;
- 5 R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, CON(R²⁰)₂, alquilo C₁₋₄, o en el que R⁹ y R¹⁰ pueden formar conjuntamente un carbonilo, o R¹¹ y R¹² pueden formar conjuntamente un carbonilo, o R¹³ y R¹⁴ pueden formar conjuntamente un carbonilo, o R¹⁵ y R¹⁶ pueden formar conjuntamente un carbonilo;
- 10 R¹⁷ es un heteroarilo que se encuentra opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, NO₂, CF₃, CN, OR²⁰, SR²⁰, N(R²⁰)₂, S(O)R²², SO₂R²², SO₂N(R²⁰)₂, NR²⁰CO₂R²², NR²⁰CON(R²⁰)₂, CO₂R²⁰, CON(R²⁰)₂, NR²⁰SO₂R²², alquilo C₁₋₁₅, alquenilo C₂₋₁₅, alquinilo C₂₋₁₅, heterociclico, arilo o heteroarilo, en el que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo, NO₂, CF₃, CN, OR²⁰, SR²⁰, N(R²⁰)₂, S(O)R²² o SO₂R²²; y
- 15 15 R²⁰ se selecciona de entre el grupo constituido por H, alquilo C₁₋₁₅, arilo, o heteroarilo, en el que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo, alquilo, monoalquilamino, dialquilamino, alquilciano, alquilo -O-C₁₋₆ o CF₃.
- 20 20 3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, CF₃, OR²⁰, alquilo C₁₋₅, alquenilo C₂₋₅, o alquinilo C₂₋₅, en el que el sustituyente alquilo se encuentra opcionalmente sustituido con CF₃;
- 25 25 R⁶, R⁷ y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno o alquilo C₁₋₃;
- 30 30 R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, CON(R²⁰)₂ o alquilo C₁₋₄, en el que R⁹ y R¹⁰ pueden formar conjuntamente un carbonilo, o R¹¹ y R¹² pueden formar conjuntamente un carbonilo, o R¹³ y R¹⁴ pueden formar conjuntamente un carbonilo, o R¹⁵ y R¹⁶ pueden formar conjuntamente un carbonilo;
- 35 35 R¹⁷ es un heteroarilo que se encuentra opcionalmente sustituido con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, CF₃, OR²⁰, N(R²⁰)₂, CON(R²⁰)₂, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, arilo, o heteroarilo, en el que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo, CF₃, OR²⁰ o N(R²⁰)₂; y
- 40 40 R²⁰ se selecciona de entre el grupo constituido por H, alquilo C₁₋₈, arilo o heteroarilo, en el que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo, alquilo -O-C₁₋₃ o CF₃.
- 45 45 4. Composición según la reivindicación 1, en la que R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, CF₃, OR²⁰, alquilo C₁₋₃, alquenilo C₂₋₃, o alquinilo C₂₋₃, en los que el alquilo se encuentra opcionalmente sustituido con CF₃;
- 50 50 R⁶, R⁷ y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno o metilo;
- 55 55 R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno o alquilo C₁₋₂, en el que R⁹ y R¹⁰ pueden formar conjuntamente un carbonilo, o R¹¹ y R¹² pueden formar conjuntamente un carbonilo, o R¹³ y R¹⁴ pueden formar conjuntamente un carbonilo, o R¹⁵ y R¹⁶ pueden formar conjuntamente un carbonilo;
- 60 60 R¹⁷ es un heteroarilo que se encuentra opcionalmente sustituido con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, CF₃, OR²⁰, N(R²⁰)₂, CON(R²⁰)₂, alquilo C₁₋₅, alquenilo C₂₋₃, alquinilo C₂₋₃, arilo o heteroarilo, en el que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo, CF₃, OR²⁰ o N(R²⁰)₂; y
- 65 65 R²⁰ se selecciona de entre el grupo constituido por H, alquilo C₁₋₅, arilo o heteroarilo, en el que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo, -OMe o CF₃.
- 70 70 5. Composición según la reivindicación 1, en la que m=1;
- 75 75 R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, CF₃, OR²⁰ o alquilo C₁₋₃, en la que el sustituyente alquilo se encuentra opcionalmente sustituido con CF₃;
- 80 80 R⁶, R⁷ y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno o metilo;

ES 2 279 790 T3

R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno o metilo, en la que R⁹ y R¹⁰ pueden formar conjuntamente un carbonilo, o R¹¹ y R¹² pueden formar conjuntamente un carbonilo, o R¹³ y R¹⁴ pueden formar conjuntamente un carbonilo, o R¹⁵ y R¹⁶ pueden formar conjuntamente un carbonilo;

5 R¹⁷ es un heteroarilo que se encuentra opcionalmente sustituido con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, CF₃, OR²⁰, N(R²⁰)₂, CON(R²⁰)₂, alquilo C₁₋₃, arilo o heteroarilo, en la que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo constituido por halo, CF₃, OR²⁰ o N(R²⁰)₂; y

10 R²⁰ se selecciona de entre el grupo constituido por H, alquilo C₁₋₃ o arilo, en la que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 sustituyente seleccionado individualmente de entre el grupo constituido por halo, -OMe y CF₃.

15 6. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹⁷ es un heteroarilo que es un sistema de anillos fusionados de 6 y 5 elementos que contiene de 1 a 5 heteroátomos, cada uno seleccionado de entre el grupo constituido por N, O o S que se encuentra opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, NO₂, CF₃, CN, OR²⁰, SR²⁰, N(R²⁰)₂, S(O)R²², SO₂R²², SO₂N(R²⁰)₂, NR²⁰CO₂R²², NR²⁰CON(R²⁰)₂, COR²⁰, CO₂R²⁰, CON(R²⁰)₂, NR²⁰SO₂R²², alquilo C₁₋₁₅, alquenilo C₂₋₁₅, alquinilo C₂₋₁₅, heterociclico, arilo o heteroarilo, en el que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo constituido por halo, NO₂, CF₃, CN, OR²⁰, SR²⁰, N(R²⁰)₂, S(O)R²² o SO₂R²².

20 7. Composición según la reivindicación 6, en la que q=NH, O;

25 R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, CF₃, CN, OR²⁰, SR²⁰, N(R²⁰)₂, SO₂N(R²⁰)₂, CO₂R²⁰, CON(R²⁰)₂, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, heterociclico, arilo o heteroarilo, en el que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo, NO₂, CF₃, CN, OR²⁰, SR²⁰, N(R²⁰)₂, S(O)R²² o SO₂R²²;

30 R⁶, R⁷ y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

35 R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, CON(R²⁰)₂, alquilo C₁₋₄, o arilo, en la que los sustituyentes alquilo y arilo se sustituyen cada uno opcionalmente con 1 sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo, CF₃, OR²⁰, N(R²⁰)₂, CON(R²⁰)₂ o arilo, en la que R⁹ y R¹⁰ pueden formar conjuntamente un carbonilo, o R¹¹ y R¹² pueden formar conjuntamente un carbonilo, o R¹³ y R¹⁴ pueden formar conjuntamente un carbonilo, o R¹⁵ y R¹⁶ pueden formar conjuntamente un carbonilo, con la condición de que R¹¹ y R¹³, o R⁹ y R¹⁵, o R⁹ y R¹¹, o R¹¹ y R¹⁵, o R⁹ y R¹³ pueden unirse para formar un anillo;

40 R¹⁷ es un heteroarilo que es un sistema de anillos fusionados de 6 y 5 elementos que contiene entre 1 a 4 heteroátomos, cada uno seleccionado de entre el grupo constituido por N, O y S, que se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre hidrógeno, halo, NO₂, CF₃, CN, OR²⁰, SR²⁰, N(R²⁰)₂, S(O)R²², SO₂R²², SO₂N(R²⁰)₂, NR²⁰CO₂R²², NR²⁰CON(R²⁰)₂, CO₂R²⁰, CON(R²⁰)₂, NR²⁰SO₂R²², alquilo C₁₋₁₅, alquenilo C₂₋₁₅, alquinilo C₂₋₁₅, heterociclico, arilo o heteroarilo, en la que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo, NO₂, CF₃, CN, OR²⁰, SR²⁰, N(R²⁰)₂, S(O)R²² o SO₂R²²; y

45 50 R²⁰ se selecciona de entre el grupo constituido por H, alquilo C₁₋₁₅, arilo o heteroarilo, en la que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo, alquilo, monoalquilamino, dialquilamino, alquil-CN, alquilo -O-C₁₋₆ o CF₃.

55 8. Composición según la reivindicación 6, en la que q=NH u O;

60 R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, CF₃, OR²⁰, alquilo C₁₋₅, alquenilo C₂₋₅, o alquinilo C₂₋₅, en la que el sustituyente alquilo se encuentra opcionalmente sustituido con CF₃, o en la que R¹ y R², o R² y R³, o R³ y R⁴, o R⁴ y R⁵ conjuntamente con los carbonos a los que se encuentran unidos pueden formar un anillo aromático de 6 elementos que se encuentra opcionalmente sustituido con alquilo, trifluoroalquilo, alcoxi o halógeno;

65 R⁶, R⁷ y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

65 R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, CON(R²⁰)₂, alquilo C₁₋₃, o arilo, en la que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo, N(R²⁰)₂ y arilo, o en la que R⁹ y R¹⁰

ES 2 279 790 T3

pueden formar conjuntamente un carbonilo, o R^{11} y R^{12} pueden formar conjuntamente un carbonilo, con la condición de que R^{11} y R^{13} , o R^9 y R^{15} , o R^9 y R^{11} , o R^{11} y R^{15} , o R^9 y R^{13} pueden unirse para formar un anillo;

R^{17} es un heteroarilo que es un sistema de anillos fusionados de 6 y 5 elementos que contiene de 1 a 3 heteroátomos

- 5 seleccionados de entre el grupo constituido por N, O o S, que se encuentra opcionalmente sustituido con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, CF_3 , OR^{20} , $N(R^{20})_2$, $CON(R^{20})_2$, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , arilo o heteroarilo, en la que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo constituido por halo, CF_3 , OR^{20} o $N(R^{20})_2$; y

10 R^{20} se selecciona de entre el grupo constituido por H, alquilo C_{1-8} , arilo o heteroarilo, en la que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo, alquilo - $O-C_{1-3}$ o CF_3 .

15 9. Compuesto según la reivindicación 6, en el que $q=NH$ u O;

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, CF_3 , OR^{20} , alquilo C_{1-3} , alquenilo C_{2-3} , o alquinilo C_{2-3} , en el que el sustituyente alquilo se encuentra opcionalmente sustituido con CF_3 ;

20 R^6 , R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno o metilo;

25 R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, $CON(R^{20})_2$, alquilo C_{1-3} , o arilo, en el que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo, $N(R^{20})_2$ o arilo, en el que R^9 y R^{10} pueden formar conjuntamente un carbonilo, con la condición de que R^{11} y R^{13} , o R^9 y R^{15} , o R^9 y R^{11} , o R^{11} y R^{15} , o R^9 y R^{13} pueden formar conjuntamente un anillo;

30 R^{17} es un heteroarilo que es un sistema de anillos fusionados de 6 y 5 elementos que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de entre el grupo constituido por N, O o S que se encuentra opcionalmente sustituido con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, CF_3 , OR^{20} , $N(R^{20})_2$, $CON(R^{20})_2$, alquilo C_{1-4} , arilo o heteroarilo, en el que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo, CF_3 o OR^{20} ; y

35 R^{20} se selecciona de entre el grupo constituido por H, alquilo C_{1-5} , arilo o heteroarilo, en el que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo, - OMe o CF_3 .

40 10. Compuesto según la reivindicación 6, en el que $q=NH$ u O;

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, CF_3 , OR^{20} o alquilo C_{1-3} , en el que el sustituyente alquilo se encuentra opcionalmente sustituido con CF_3 , y en el que R^2 y R^3 conjuntamente con los carbonos a los que se encuentran unidos pueden formar un anillo aromático de 6 elementos que se encuentra opcionalmente sustituido con alquilo, trifluoroalquilo, alcoxi o halógeno;

45 R^6 , R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno o metilo;

50 R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno o alquilo C_{1-2} , en el que el sustituyente alquilo se encuentra opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por $N(R^{20})_2$ o arilo, o en el que R^9 y R^{10} pueden formar conjuntamente un carbonilo;

55 R^{17} es un heteroarilo que es un sistema de anillos fusionados de 6 y 5 elementos que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de entre el grupo constituido por N, O o S que se encuentra opcionalmente sustituido con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, CF_3 , OR^{20} , $N(R^{20})_2$, $CON(R^{20})_2$, alquilo C_{1-3} , arilo o heteroarilo, en el que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo, CF_3 o OR^{20} ; y

60 R^{20} se selecciona de entre el grupo constituido por H, alquilo C_{1-3} o arilo, en el que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo, - OMe o CF_3 .

65 11. Composición según la reivindicación 10, en la que $q=O$; y

R^{17} es un heteroarilo que es un sistema de anillos fusionados de 6 y 5 elementos seleccionado de entre el grupo constituido por indol, benzotiazol, y benzoxazol, que se encuentra opcionalmente sustituido con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, CF_3 , OR^{20} , $N(R^{20})_2$, $CON(R^{20})_2$, alquilo C_{1-13} , arilo

ES 2 279 790 T3

o heteroarilo, en la que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo, CF₃ o OR²⁰.

12. Composición según la reivindicación 10, en la que q=O;

5 R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, CF₃, OR²⁰ o alquilo C₁₋₂, y en la que R² y R³ conjuntamente con los carbonos a los que se encuentran unidos pueden formar un anillo aromático de 6 elementos que se encuentra opcionalmente sustituido con alquilo, trifluoroalquilo, alcoxi o halógeno;

10 R⁶, R⁷ y R⁸ son, cada uno, hidrógeno;

R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno o alquilo C₁₋₂, o en la que R⁹ y R¹⁰ conjuntamente pueden formar un carbonilo;

15 R¹⁷ es un heteroarilo que es un sistema de anillos fusionados de 6 y 5 elementos seleccionado de entre el grupo constituido por indol, benzotiazol, y benzoxazol que se encuentra opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, CF₃, OR²⁰, N(R²⁰)₂, CON(R²⁰)₂, alquilo C₁₋₃ o arilo, en la que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo o CF₃; y

20 R²⁰ se selecciona de entre el grupo constituido por H o alquilo C₁₋₃.

13. Compuesto según la reivindicación 12, en el que R¹⁷ es benzotiazol que se encuentra opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, CF₃, OR²⁰, N(R²⁰)₂, CON(R²⁰)₂, alquilo C₁₋₃ o arilo, en el que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo o CF₃.

14. Compuesto según la reivindicación 12, en el que R¹⁷ es benzotiazol que se encuentra opcionalmente sustituido en la posición 2 con 1 sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por hidrógeno, metilo o fenilo.

15. Compuesto según la reivindicación 12, en el que R¹⁷ es benzotiazol 5-sustituido que se encuentra opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, CF₃, OR²⁰, N(R²⁰)₂, CON(R²⁰)₂, alquilo C₁₋₃ o arilo, en el que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo o CF₃.

35 R²⁰ se selecciona de entre el grupo constituido por H o metilo.

16. Compuesto según la reivindicación 12, en el que R¹⁷ es benzotiazol 5-sustituido que se encuentra opcionalmente sustituido en la posición 2 con 1 sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por hidrógeno, metilo o fenilo; y

40 R²⁰ se selecciona de entre el grupo constituido por H o metilo.

45 17. Compuesto según la reivindicación 12, en el que q=O;

R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, OR²⁰ o metilo;

50 R⁶, R⁷ y R⁸ son, cada uno, hidrógeno;

R¹¹ y R¹⁵ se seleccionan cada uno de entre el grupo constituido por hidrógeno o metilo; R⁹, R¹⁰, R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁶ son, cada uno, hidrógeno, y R⁹ y R¹⁰ pueden formar conjuntamente un carbonilo;

55 R¹⁷ es benzotiazol 5-sustituido que se encuentra sustituido en la posición 2 con metilo; y

R²⁰ es H.

60 18. Compuesto según la reivindicación 12, en el que q=O;

R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, OR²⁰ o metilo;

65 R⁶, R⁷ y R⁸ son cada uno hidrógeno;

R¹¹ y R¹⁵ se seleccionan cada uno de entre el grupo constituido por hidrógeno o metilo, R⁹, R¹⁰, R¹², R¹³, R¹⁴ o R¹⁶ son cada uno hidrógeno, y R⁹ y R¹⁰ pueden formar conjuntamente un carbonilo;

ES 2 279 790 T3

R¹⁷ es benzotiazol 5-sustituido que se encuentra sustituido en la posición 2 con fenilo; y

R²⁰ es H.

5 19. Compuesto según la reivindicación 12, en el que q=O;

R¹, R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, OR²⁰ o metilo, y en el que R² y R³ conjuntamente con los carbonos a los que se encuentran unidos pueden formar un anillo aromático de 6 elementos que se encuentra opcionalmente sustituido con alquilo, trifluoroalquilo, alcoxi o halógeno;

10 R⁶, R⁷ y R⁸ son cada uno hidrógeno;

R¹¹ y R¹⁵ se seleccionan cada uno de entre el grupo constituido por hidrógeno o metilo, R⁹, R¹⁰, R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁶ son cada uno hidrógeno, y R⁹ y R¹⁰ pueden formar conjuntamente un carbonilo;

15 R¹⁷ es benzotiazol 5-sustituido que se encuentra sustituido en la posición 2 con metilo; y

R²⁰ es H.

20 20. Compuesto según la reivindicación 6 ó 7 ú 8 ó 9 ó 10 u 11, o según la reivindicación 12 ó 13 ó 14 ó 15 ó 16, en el que R¹⁷ es benzotiazol 5-sustituido que se encuentra sustituido en la posición 2 con metilo.

25 21. Compuesto según la reivindicación 6 ó 7 ú 8 ó 9 ó 10 ú 11 ó 12 ó 13 ó 14 ó 15 ó 16, en el que R¹⁷ es benzotiazol 5-sustituido que se encuentra sustituido en la posición 2 con fenilo.

22. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹⁷ es un heteroarilo que es un sistema de anillos fusionados de 6 y 6 elementos que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno que se encuentra opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, NO₂, CF₃, CN, OR²⁰, SR²⁰, N(R²⁰)₂, S(O)R²², SO₂R²², SO₂N(R²⁰)₂, NR²⁰CO₂R²², NR²⁰CON(R²⁰)₂, COR²⁰, CO₂R²⁰, CON(R²⁰)₂, NR²⁰SO₂R²², alquilo C₁₋₁₅, alquenilo C₂₋₁₅, alquinilo C₂₋₁₅, heterociclico, arilo o heteroarilo, en el que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo constituido por halo, NO₂, CF₃, CN, OR²⁰, SR²⁰, N(R²⁰)₂, S(O)R²² o SO₂R²².

23. Compuesto según la reivindicación 22, en el que q=O;

35 R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, CF₃, CN, OR²⁰, SR²⁰, N(R²⁰)₂, SO₂N(R²⁰)₂, CO₂R²⁰, CON(R²⁰)₂, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, heterociclico, arilo o heteroarilo, en el que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo, NO₂, CF₃, CN, OR²⁰, SR²⁰, N(R²⁰)₂, S(O)R²² o SO₂R²²;

40 R⁶, R⁷ y R⁸ se seleccionan, cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

45 R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, CON(R²⁰)₂, alquilo C₁₋₄ o arilo, en el que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos cada uno con 1 sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo, CF₃, OR²⁰, N(R²⁰)₂, CON(R²⁰)₂ o arilo, en el que R⁹ y R¹⁰ pueden formar conjuntamente un carbonilo, o R¹¹ y R¹² pueden formar conjuntamente un carbonilo, o R¹³ y R¹⁴ pueden formar conjuntamente un carbonilo, o R¹⁵ y R¹⁶ pueden formar conjuntamente un carbonilo con la condición de que R¹¹ y R¹³, o R⁹ y R¹⁵, o R⁹ y R¹¹, o R¹¹ y R¹⁵, o R⁹ y R¹³ pueden unirse entre sí para formar un anillo;

50 R²⁰ se selecciona de entre el grupo constituido por H, alquilo C₁₋₁₅, arilo o heteroarilo, en el que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo, alquilo, monoalquilamino, dialquilamino, alquil-CN, alquilo -O-C₁₋₆, o CF₃; y.

55 24. Compuesto según la reivindicación 22, en el que q=O;

60 R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, CF₃, OR²⁰, alquilo C₁₋₅, alquenilo C₂₋₅, o alquinilo C₂₋₅, en el que el sustituyente alquilo se encuentra opcionalmente sustituido con CF₃;

65 R⁶, R⁷ y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, CON(R²⁰)₂, alquilo C₁₋₃, o arilo, en el que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo, N(R²⁰)₂ y arilo, o en el que R⁹ y R¹⁰

ES 2 279 790 T3

pueden formar conjuntamente un carbonilo, o R^{11} y R^{12} pueden formar conjuntamente un carbonilo, con la condición de que R^{11} y R^{13} , o R^9 y R^{15} , o R^9 y R^{11} , o R^{11} y R^{15} , o R^9 y R^{13} pueden unirse para formar un anillo;

5 R^{17} es un heteroarilo que es un sistema de anillos fusionados de 6 y 6 elementos que contiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno que se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, CF_3 , OR^{20} , $N(R^{20})_2$, $CON(R^{20})_2$, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , arilo o heteroarilo, en el que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo constituido por halo, CF_3 , OR^{20} o $N(R^{20})_2$; y

10 R^{20} se selecciona de entre el grupo constituido por H, alquilo C_{1-8} , arilo o heteroarilo, en el que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo, alquilo $-O-C_{1-3}$, o CF_3 .

15 25. Compuesto según la reivindicación 22, en el que $q=O$;

19 R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, OR^{20} o metilo;

20 R^6, R^7 y R^8 son cada uno hidrógeno;

24 $R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}$ y R^{16} se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-2} , o R^9 y R^{10} pueden formar conjuntamente un carbonilo;

25 R^{17} es un heteroarilo que es un sistema de anillos fusionados de 6 y 6 elementos que contiene de 1 a 2 átomos de nitrógeno que se encuentra opcionalmente sustituido con metilo; y

29 R^{20} es H.

30 26. Compuesto según la reivindicación 22, en el que $q=O$;

34 R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno o metilo;

35 R^6, R^7 y R^8 son cada uno hidrógeno;

36 $R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}$ y R^{16} son cada uno hidrógeno; y

40 R^{17} es un heteroarilo que es un sistema de anillos fusionados de 6 y 6 elementos que contiene de 1 a 2 átomos de nitrógeno que se encuentra opcionalmente sustituido con metilo.

41 27. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^{17} es un anillo de 5 ó 6 elementos que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre el grupo constituido por N, S u O que se encuentra opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, NO_2 , CF_3 , CN, OR^{20} , SR^{20} , $N(R^{20})_2$, $S(O)R^{22}$, SO_2R^{22} , $SO_2N(R^{20})_2$, $NR^{20}CO_2R^{22}$, $NR^{20}CON(R^{20})_2$, COR^{20} , CO_2R^{20} , $CON(R^{20})_2$, $NR^{20}SO_2R^{22}$, alquilo C_{1-15} , alquenilo C_{2-15} , alquinilo C_{2-15} , heterociclico, arilo o heteroarilo, en el que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo constituido por halo, NO_2 , CF_3 , CN, OR^{20} , SR^{20} , $N(R^{20})_2$, $S(O)R^{22}$ o SO_2R^{22} .

45 28. Compuesto según la reivindicación 27, en el que $q=O$;

50 R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, CF_3 , CN, OR^{20} , SR^{20} , $N(R^{20})_2$, $SO_2N(R^{20})_2$, CO_2R^{20} , $CON(R^{20})_2$, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , heterociclico, arilo o heteroarilo, en el que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo, NO_2 , CF_3 , CN, OR^{20} , SR^{20} , $N(R^{20})_2$, $S(O)R^{22}$ o SO_2R^{22} ;

55 R^6, R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;

60 $R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}$ y R^{16} se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, $CON(R^{20})_2$, alquilo C_{1-4} , o arilo en el que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos cada uno con 1 sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo, CF_3 , OR^{20} , $N(R^{20})_2$, $CON(R^{20})_2$ o arilo, en el que R^9 y R^{10} conjuntamente pueden formar un carbonilo, o R^{11} y R^{12} pueden formar conjuntamente un carbonilo, o R^{13} y R^{14} pueden formar conjuntamente un carbonilo, o R^{15} y R^{16} pueden formar conjuntamente un carbonilo con la condición de que R^{11} y R^{13} , o R^9 y R^{15} , o R^9 y R^{11} , o R^{11} y R^{15} , o R^9 y R^{13} pueden unirse para formar un anillo;

ES 2 279 790 T3

5 R^{17} es un anillo de 5 ó 6 elementos que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre el grupo constituido por N, S u O que se encuentra opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, NO_2 , CF_3 , CN, OR^{20} , SR^{20} , $N(R^{20})_2$, $S(O)R^{22}$, SO_2R^{22} , $SO_2N(R^{20})_2$, $NR^{20}CO_2R^{22}$, $NR^{20}CON(R^{20})_2$, COR^{20} , CO_2R^{20} , $CON(R^{20})_2$, $NR^{20}SO_2R^{22}$, alquilo C_{1-15} , alquenilo C_{2-15} , alquinilo C_{2-15} , heterociclico, arilo o heteroarilo, en el que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo constituido por halo, NO_2 , CF_3 , CN, OR^{20} , SR^{20} , $N(R^{20})_2$, $S(O)R^{22}$ o SO_2R^{22} .

10 R^{20} se selecciona de entre el grupo constituido por H, alquilo C_{1-15} , arilo o heteroarilo, en el que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo, alquilo, monoalquilamino, dialquilamino, alquil-CN, alquilo -O- C_{1-6} o CF_3 ; y

15 R^{22} se selecciona de entre el grupo constituido por alquilo C_{1-15} , arilo o heteroarilo, en el que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo, alquilo, monoalquilamino, dialquilamino, alquilamida, arilamida, heteroarilamida, CN, alquilo O- C_{1-6} , CF_3 o heteroarilo.

29. Compuesto según la reivindicación 27, en el que q=O;

20 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, CF_3 , OR^{20} , alquilo C_{1-5} , alquenilo C_{2-5} , o alquinilo C_{2-5} , en el que el sustituyente alquilo se encuentra opcionalmente sustituido con CF_3 ;

25 R^6 , R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;

30 R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, $CON(R^{20})_2$, alquilo C_{1-3} o arilo, en el que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo, $N(R^{20})_2$ y arilo, o en el que R^9 y R^{10} pueden formar conjuntamente un carbonilo, o R^{11} y R^{12} pueden formar conjuntamente un carbonilo, con la condición de que R^{11} y R^{13} , o R^9 y R^{15} y R^9 y R^{11} , o R^{11} y R^{15} , o R^9 y R^{13} pueden unirse para formar un anillo;

35 R^{17} es un anillo de 5 ó 6 elementos que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre N, S u O que se encuentra opcionalmente sustituido con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, CF_3 , OR^{20} , $N(R^{20})_2$, $CON(R^{20})_2$, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , arilo o heteroarilo, en el que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo constituido por halo, CF_3 , OR^{20} o $N(R^{20})_2$; y

40 R^{20} se selecciona de entre el grupo constituido por H, alquil C_{1-8} , arilo o heteroarilo, en el que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo, alquilo -O- C_{1-3} o CF_3 .

45 30. Compuesto según la reivindicación 29, en el que R^{17} es un anillo de 6 elementos que incluye de 1 a 2 átomos de nitrógeno que se encuentra opcionalmente sustituido con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, CF_3 , OR^{20} , $N(R^{20})_2$, $CON(R^{20})_2$, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , arilo o heteroarilo, en el que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo constituido por halo, CF_3 , OR^{20} o $N(R^{20})_2$.

50 31. Compuesto según la reivindicación 30, en el que q=O;

55 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, OR^{20} o metilo;

55 R^6 , R^7 y R^8 son cada uno hidrógeno;

55 R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-2} , o R^9 y R^{10} pueden formar conjuntamente un carbonilo;

60 R^{17} es un anillo de 6 elementos que contiene 1 a 2 átomos de nitrógeno que se encuentra opcionalmente sustituido con metilo; y

65 R^{20} es H.

32. Compuesto según la reivindicación 30, en el que q=O;

65 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno o metilo;

ES 2 279 790 T3

R^6 , R^7 y R^8 son cada uno hidrógeno;

$R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}$ y R^{16} son cada uno hidrógeno; y

R^{17} es un anillo de 6 elementos que contiene 1 átomo de nitrógeno que se encuentra opcionalmente sustituido con metilo.

33. Composición según la reivindicación 10, en la que q=NH; y

10 R¹⁷ es un heteroarilo que es un sistema fusionado de 6 y 5 elementos que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de entre el grupo constituido por N, O o S que se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, CF₃, OR²⁰, N(R²⁰)₂, CON(R²⁰)₂, alquilo C₁₋₃, arilo o heteroarilo, en la que los sustituyentes alquilo y arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo, CF₃, OR²⁰ o N(R²⁰)₂.

34. Composición según la reivindicación 10, en la que q=NH;

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, CF_3 , OR^{20} o alquilo C_{1-2} ;

R^6 , R^7 y R^8 son cada uno hidrógeno;

$R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}$ y R^{16} se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno o alquilo C_{1-2} , o en los que R^9 y R^{10} pueden formar conjuntamente un carbonilo;

25 R¹⁷ es un heteroarilo que es un sistema de anillos fusionados de 6 y 5 elementos seleccionado de entre el grupo
constituido por benzotiazol, y benzoxazol que se encuentra opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado
de entre el grupo constituido por hidrógeno, CF₃, OR²⁰, alquilo C₁₋₃, o arilo, en los que los sustituyentes alquilo y
30 arilo se encuentran opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halo
o CF₃; y

R^{20} se selecciona de entre el grupo constituido por H o alquilo C_{1-3} .

35. Composición según la reivindicación 10, en la que q=NH;

³⁵ R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno o metilo.

B^6 , B^7 y B^8 son cada uno hidrógeno:

R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son cada uno hidrógeno; y

R^{17} es un heteroarilo que es un sistema de anillos fusionados de 6 y 5 elementos seleccionado de entre el grupo constituido por benzotiazol y benzoazol que se encuentra opcionalmente sustituido con metilo.

constituido por benzotiazol, y benzoxazol que se encuentra opcion

36. Compuesto seleccionado de entre el grupo constituido por:

N-(2,6-dimetilfenil)-2-(4-{2-hidroxi-3-[2-(3-trifluorometilfenil)-benzoxazol-5-iloxi]-propil}-piperacín-1-il)acetamida, 2-{4-[3-(benzotiazol-2-iloxi)-2-hidroxipropil]-piperacín-1-il}-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida, N-(2,6-dimetilfenil)-2-[4-{2-hidroxi-3-(2-metil-benzotiazol-5-iloxi)-propil}-piperacín-1-il]acetamida, amida de ácido 4-(3-[4-(2,6-dimetilfenilcarbamoi)-metil]-piperacín-1-il)-2-hidroxipropoxi)-1H-indol-2-carboxílico, 2-{4-[3-(benzotiazol-6-iloxi)-2-hidroxipropil]-piperacín-1-il}-N-(2,6-dimetilfenil)-acetamida, N-(2,6-dimetilfenil)-2-[4-{2-hidroxi-3-(2-metil-benzotiazol-6-iloxi)-propil}-piperacín-1-il]acetamida, N-(2,6-dimetilfenil)-2-[4-{2-hidroxi-3-(2-metil-benzotiazol-5-iloxi)-propil}-3,5-dimetil-piperazina-1-il]acetamida, 2-[4-{2-hidroxi-3-(2-metil-benzotiazol-5-iloxi)-propil}-piperacín-1-il]-N-(4-hidroxifenil)acetamida, N-(2,6-dimetilfenil)-2-[4-{2-hidroxi-3-(2-fenil-benzotiazol-5-iloxi)-propil}-piperacín-1-il]acetamida, N-(2,6-dimetilfenil)-2-[4-{2-hidroxi-3-(2-fenil-benzoxazol-5-iloxi)-propil}-piperacín-1-il]acetamida, N-(2,6-dimetilfenil)-2-[4-{2-hidroxi-3-(2-fenil-benzotiazol-7-iloxi)-propil}-piperacín-1-il]acetamida, N-(2,6-dimetilfenil)-2-[4-{2-hidroxi-3-(2-metil-benzotiazol-5-iloxi)-propil}-2-oxo-piperacín-1-il]acetamida, N-(2,6-dimetilfenil)-2-[4-{2-hidroxi-3-(2-metil-benzoxazol-5-iloxi)-propil}-piperacín-1-il]acetamida, N-(2,6-dimetilfenil)-2-[4-{2-hidroxi-3-[2-(4-trifluorometilfenil)-benzoxazol-5-iloxi]-propil}-piperacín-1-il]acetamida, N-(2,6-dimetilfenil)-2-[4-{2-hidroxi-3-(quinoxalín-2-iloxi)-propil}-piperacín-1-il]acetamida, N-(2,6-dimetilfenil)-2-[4-{2-hidroxi-3-(piridín-3-iloxi)-propil}-piperacín-1-il]acetamida, N-(2,6-dimetilfenil)-2-[4-{2-hidroxi-3-(quinolín-4-iloxi)-propil}-piperacín-1-il]-acetamida, N-(2,6-dimetilfenil)-2-[4-{2-hidroxi-3-(isoquinolín-5-iloxi)-propil}-piperacín-1-il]-acetamida, N-(2,6-dimetilfenil)-2-[4-{2-hidroxi-3-(quinolín-6-iloxi)-propil}-piperacín-1-il]-acetamida, N-(2,6-dimetilfenil)-2-[4-{2-hidroxi-3-(2-metilquinolín-7-iloxi)-propil}-piperacín-1-il]acetamida, 2-[4-{3-(benzotiazol-2-ilamino)-2-hidroxipropil}piperazinil]-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida, 2-[4-{3-(benzoxazol-2-ilamino)-2-hidroxipropil}piperazinil]-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida, 2-[4-[(2S)-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]-2,5-dimetilpiperazinil]-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida, 2-[4-[(2R)-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]-2,6-dimetilpiperazinil]-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida.

ES 2 279 790 T3

perazinil]-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida, 2-[4-[(2S)-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]-3,3-dimetilpiperazinil]-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida, 2-{(3S)-4-[(2S)-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]-3-metilpiperazinil}-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida, 2-{(2R)-4-[(2S)-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]-2-metilpiperazinil}-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida, 2-[4-[(2R)-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]-3-metilpiperazinil]-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida, 2-[4-[(2S)-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]-2,6-dimetilpiperazinil]-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida, 2-[4-[(2S)-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]-2-metilpiperazinil]-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida, 2-[4-[(2S)-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil](1,4-diazaperhidroepinil)]-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida, 2-[4-[2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil]-N-(4-hidroxyfenil)acetamida, 2-[4-[(2S)-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]-2,6-dimetilpiperazinil]-N-(4-carboxamidofenil)acetamida, 2-{(3S)-4-[(2S)-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]-3-metilpiperazinil}-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida, 2-[4-[(2R)-2-hidroxi-3-(2-fenilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil]-N-(2,6-dimetil-4-hidroxifenil)acetamida, 2-[5-[(2S)-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida, 2-[4-[(2S)-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil]-N-(4-sulfamoilfenil)acetamida, 2-[{(3S)-4-[(2S)-2-hidroxi-3-(2-fenilbenzoxazol-5-iloxi)propil]-3-metilpiperazinil}-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida, 2-[4-[2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil]-N-naftilacetamida, N-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-2-[4-[2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil]acetamida, 2-[4-[2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil]-N-fenilacetamida, 2-[4-[2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil]-N-(3,4,5-triclorofenil)acetamida, 2-[4-[(2S)-2-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propil]piperazinil]-N-(3,4,5-triclorofenil)acetamida, 2-[4-[2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil]-N-(3,4,5-triclorofenil)acetamida, 2-[4-[(2S)-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil]-N-(3,4,5-triclorofenil)acetamida, 2-[4-[(2S)-2-hidroxi-3-(2-fenilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil]-N-(3,5-diclorofenil)acetamida, 2-[4-[2-hidroxi-3-(2-fenilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil]-N-(3,4-diclorofenil)acetamida, 2-[4-[2-hidroxi-3-(2-fenilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil]-N-[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]acetamida, 2-[4-[2-hidroxi-3-(2-fenilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil]-N-[3,5-diclorofenil]acetamida, y 2-[4-[2-hidroxi-3-(2-((1E)buta-1,3-dienil)benzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil]-N-[4-cloro-2-metoxi-5-metilfenil]acetamida.

37. Procedimiento de tratamiento que comprende administrar un cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la reivindicación 1 a un mamífero que necesita un tratamiento seleccionado de entre el grupo constituido por proteger los músculos esqueléticos frente a daños resultantes de traumatismos, proteger los músculos esqueléticos tras una enfermedad muscular o sistémica, tratar estados de choque, conservar tejidos y órganos de un donante utilizados en trasplantes, o tratar enfermedades cardiovasculares.

38. Procedimiento según la reivindicación 37, en el que la enfermedad cardiovascular se selecciona de entre el grupo constituido por arritmias auriculares y ventriculares, angina de Prinzmetal (variante), angina estable, angina inducida por el ejercicio, enfermedad cardíaca congestiva o infarto de miocardio.

39. Procedimiento según la reivindicación 37 ó 38, en el que la cantidad terapéuticamente efectiva se encuentra en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 100 mg/kg de peso del mamífero.

40. Procedimiento según la reivindicación 37 ó 38, en el que el mamífero es un ser humano.

41. Composición farmacéutica de materia que comprende la composición según la reivindicación 1 y uno o más excipientes farmacéuticos.

42. Composición farmacéutica de materia según la reivindicación 41, en la que la composición farmacéutica se encuentra en la forma de una solución.

43. Composición farmacéutica de materia según la reivindicación 41, en la que la composición farmacéutica se encuentra en una forma seleccionada de entre el grupo constituido por un comprimido o una cápsula.