

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 311 858**

⑯ Int. Cl.:

C07D 417/12 (2006.01) **C07D 417/14** (2006.01)
C07D 277/68 (2006.01) **C07D 263/58** (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01) **C07D 491/10** (2006.01)
C07D 235/26 (2006.01) **C07D 401/12** (2006.01)
A61K 31/423 (2006.01) **A61K 31/428** (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01) **A61K 31/4535** (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **04779219 .7**

⑯ Fecha de presentación : **27.07.2004**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1660491**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **31.05.2006**

⑯ Título: **Derivados de benzimidazol, benzotiazol y benzoxazol y su uso como moduladores de LTA4H.**

⑯ Prioridad: **28.07.2003 US 490710 P**

⑯ Titular/es: **Janssen Pharmaceutica N.V.**
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

⑯ Fecha de publicación de la mención BOP: **16.02.2009**

⑯ Inventor/es: **Axe, Frank, U.;**
Bembenek, Scott, D.;
Butler, Christopher, R.;
Edwards, James, P.;
Fourie, Anne, M.;
Grice, Cheryl, A.;
Savall, Brad, M.;
Tays, Kevin, L. y
Wei, Jianmei

⑯ Fecha de la publicación del folleto de la patente: **16.02.2009**

⑯ Agente: **Carpintero López, Mario**

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de benzimidazol, benzotiazol y benzoxazol y su uso como moduladores de LTA4H.

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a inhibidores de la leucotrieno A4 hidrolasa (LTA4H) para el tratamiento de la inflamación. Más concretamente, esta invención se refiere a ciertos compuestos de benzoxazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo y 1H-benzoimidazol-2-ilo útiles como inhibidores selectivos de la enzima LTA4H para el tratamiento de dolencias inflamatorias.

10 **Antecedentes de la invención**

La inflamación es normalmente una respuesta aguda del sistema inmune a la invasión de microbios patógenos, 15 productos químicos, o daño físico. En algunos casos, sin embargo, la respuesta inflamatoria puede progresar a un estado crónico, y ser la causa de la enfermedad inflamatoria. El control terapéutico de esta inflamación crónica en varias enfermedades es una necesidad médica principal.

Los leucotrienos (LT) son metabolitos biológicamente activos del ácido araquidónico (B. Samuelsson, *Science* 1983, 220 (4597): 568-575) que se han implicado en dolencias inflamatorias, incluyendo asma (D. A. Munafó y col., *J. Clin. Invest.* 1994, 93 (3): 1042-1050), enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) (P. Sharon y W. F. Stenson, *Gastroenterology* 1984, 86 (3): 453-460), enfermedad obstructiva pulmonar crónica (COPD) (P. J. Barnes, *Respiration* 2001, 68 (5): 441-448), artritis (R. J. Griffiths y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1995, 92 (2): 517-521; F. Tsuji y col., *Life Sci.* 1998, 64(3):L51-L56), psoriasis (K. Ikai, *J. Dermatol. Sci.* 1999, 21(3):135-146; Y. I. Zhu y M. J. Stiller, *Skin Pharmacol. Appl. Skin Physio.* 2000, 13(5):235-245) y aterosclerosis (Friedrich, E. B. y col. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23, 1761-7 (2003); Subbarao, K. y col. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24, 369-75 (2004); Helgadottir, A. y col. *Nat Genet* 36,233-9 (2004); Jala, V. R. y col *Trends in Immun.* 25,315-322 (2004)). La síntesis de leucotrienos se inicia mediante la conversión de ácido araquidónico en un epóxido de leucotrieno intermedio inestable, A4 (LTA4), mediante la 5-lipoxigenasa (5-LO) (A. W. Ford-Hutchinson y col., *Annu. Rev. Biochem.* 1994, 63:383-347).

30 Esta enzima se expresa principalmente por células de origen mieloide, concretamente neutrófilos, eosinófilos, monocitos/macrófagos y mastocitos (G. K. Reid y col., *J. Biol. Chem.* 1990, 265(32):19818-19823). LTA4 puede tanto conjugarse con el glutatión mediante la leucotrieno C4 (LTC4) sintasa para producir cisteinil leucotrieno, LTC4, o hidrolizarse al diol, leucotrieno B4 (LTB4) (B. Samuelsson, *Science* 1983, 220(4597):568-575). LTC4 y sus metabolitos, LTD4 y LTE4, inducen la contracción de la musculatura lisa, broncoconstricción y permeabilidad vascular, 35 mientras que LTB4 es un potente quimioatractor y activador de neutrófilos.

La hidrólisis estereoespecífica de LTA4 a LTB4 está catalizada por la leucotrieno A4 hidrolasa (LTA4H), una enzima citosólica que contiene cinc. Esta enzima se expresa ubícuamente, con altos niveles en las células epiteliales del intestino delgado, pulmones, y aorta (B. Samuelsson y C. D. Funk, *J. Biol. Chem.* 1989, 264(33):19469-19472). 40 La expresión moderada de LTA4H se observa en leucocitos, más concretamente en los neutrófilos (T. Yokomizo y col., *J. Lipid Mediadores Cell Signaling* 1995, 12(2,3):321-332).

El leucotrieno B4 es un mediador pro-inflamatorio clave, capaz de reclutar células inflamatorias, tales como neutrófilos y eosinófilos, así como de activar neutrófilos (F. A. Fitzpatrick y col., *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1994, 714:64-74; 45 S. W. Crooks y R. A. Stockley, *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 1998, 30 (2): 173-178; A. Klein y col., *J. Immunol.* 2000, 164:427-276). LTB4 media su efecto pro-inflamatorio por enlace a receptores acoplados a la proteína G, receptor 1 del leucotrieno B4 (BLT1) y receptor 2 del leucotrieno B4 (BLT2) (T. Yokomizo y col., *Arch. Biochem. Biophys.* 2001, 385(2): 231-241). El primer receptor identificado, BLT1, se enlaza a LTB4 con alta afinidad, conduciendo a una señal intracelular y quimiotaxis. BLT1 se expresa en leucocitos periféricos, más concretamente neutrófilos, eosinófilos, macrófagos (Huang, W. W. y col. *J Exp Med* 188, 1063-74 (1998)) y monocitos (Yokomizo, T., Izumi, T. & Shimizu, T. *Life Sci* 68, 2207-12 (2001)). El receptor murino se expresa también en células T efectoras, y se ha demostrado recientemente que media en la migración dependiente de LTB4 de las células efectoras T CD8⁺ (Goodarzi, K., Goodarzi, M., Tager, A. M., Luster, A. D. & von Andrian, U. H. *Nat Immunol* 4, 965-73 (2003). Ott, V. L., Cambier, J. C., Kappler, J., Marrack, P. y Swanson, B. J. *Nat Immunol* 4, 974-81 (2003)), la quimiotaxis y adhesión 50 de las efectoras tempranas ayudantes CD4⁺ T tipo 1 (T_H1) y T_H2 a las células endoteliales, así como el reclutamiento de las efectoras tempranas CD4⁺ y CD8⁺ T en un modelo de asma animal (Tager, A. M. y col. *Nat Immunol* 4, 982-90 (2003)). El receptor LTB4 de BLT2 (S. Wang y col., *J. Biol. Chem.* 2000, 275(52):40686-40694; T. Yokomizo y col., *J. Exp. Med.* 2000, 192(3):421-431) comparte una homología del 42% en aminoácidos con BLT1, pero se expresa más ampliamente, incluyendo en tejidos periféricos tales como bazo, ovarios e hígado, así como en los leucocitos. BLT2 55 se enlaza con LTB4 con menor afinidad que BLT1, media la quimiotaxis a concentraciones mayores de LTB4, y se diferencia de BLT1 por su afinidad por algunos antagonistas. Mientras que los antagonistas del receptor LTB4 pueden diferir por su afinidad por BLT1 frente a BLT2, el bloqueo de la producción de LTB4 usando inhibidores de LTA4H se prevería que inhibiera los efectos corriente abajo mediados por ambos BLT1 y BLT2.

60 Los estudios han demostrado que la introducción de LTB4 exógeno en tejidos normales puede inducir síntomas inflamatorios (R. D. R. Camp y col., *Br. J. Pharmacol.* 1983, 80 (3): 497-502; R. Camp y col., *J. Invest. Dermatol.* 1984, 82 (2): 202-204). Se han observado niveles elevados de LTB4 en numerosas dolencias inflamatorias incluyendo IBD, COPD, psoriasis, artritis reumatoide (RA), fibrosis cística y asma (S. W. Crooks y R. A. Stockley, *Int. J. Biochem. Cell*

Biol. 1998, 30(2):173-178). Por tanto, se predice que la reducción de la producción de LTB4 mediante un inhibidor de la actividad de LTA4H tendría potencial terapéutico en un amplio intervalo de enfermedades.

Esta idea se apoya en un estudio con ratones deficientes en LTA4H que, a pesar de estar sanos, mostraron un influjo marcadamente disminuido de neutrófilos en inflamación del oído producida por ácido araquidónico y modelos de peritonitis inducida por zymosan (R. S. Byrum y col., J. Immunol. 1999, 163(12):6810-6819). Los inhibidores de LTA4H han mostrado ser eficaces agentes anti-inflamatorios en estudios preclínicos. Por ejemplo, la administración oral del inhibidor de LTA4H SC57461 produjo la inhibición de la producción de LTB4 inducida por ionóferos en sangre de ratón *ex vivo*, y en peritoneo de rata *in vivo* (J. K. Kachur y col., J. Pharm. Exp. Ther. 2002, 300(2):583-587). Ocho semanas de tratamiento con el mismo compuesto inhibidor mejoraron significativamente los síntomas de colitis en tití cabeciblanco (T. D. Penning, Curr. Pharm. Des. 2001, 7(3):163-179). La colitis espontánea que se desarrolla en dichos animales es muy similar a la IBD humana. Los resultados por tanto indican que los inhibidores de LTA4H tendrían utilidad terapéutica en estas y otras enfermedades inflamatorias humanas.

Los sucesos que desencadenan la respuesta inflamatoria incluyen la formación del mediador pro-inflamatorio leucotrieno B4. La hidrolasa LTA4H cataliza la formación de este mediador, y los inhibidores de LTA4H bloquean la producción del mediador pro-inflamatorio LTB4, proporcionando de esta forma la capacidad de evitar y/o tratar las dolencias mediadas por leucotrieno tales como inflamación. La respuesta inflamatoria se caracteriza por dolor, aumento de temperatura, enrojecimiento, hinchazón o función reducida, o por una combinación de dos o más de estos síntomas. Respecto del inicio y evolución de la inflamación, las dolencias inflamatorias o enfermedades o dolencias mediadas por inflamación incluyen, pero no se limitan a, inflamación aguda, inflamación alérgica, e inflamación crónica.

Ejemplos de manuales sobre el tema de la inflamación incluyen J. I. Gaillin y R. Snyderman, *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*, 3^a Edición, (Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, 1999); V. Stvrtinova, J. Jakubovsky e I. Hulin, "Inflammation and Fever", *Pathophysiology Principles of Diseases* (Textbook for Medical Students, Academic Press, 1995); Cecil y col., *Textbook Of Medicine*, 18^a Edición (W. B. Saunders Company, 1988); y Steadmans Medical Dictionary.

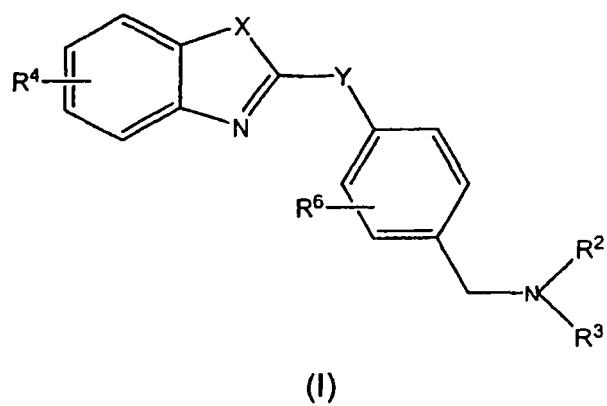
Se puede encontrar material sobre antecedentes y revisiones acerca de la inflamación y las dolencias relacionadas con la inflamación en artículos tales como los siguientes: C. Nathan, Points of control in inflammation, *Nature* 2002, 420:846-852; K. J. Tracey, The inflammatory reflex, *Nature* 2002, 420:853-859; L. M. Coussens y Z. Werb, Inflammation and cancer, *Nature* 2002, 420:860-867; P. Libby, Inflammation in atherosclerosis, *Nature* 2002, 420:868-874; C. Benoist y D. Mathis, Mast cells in autoimmune disease, *Nature* 2002, 420:875-878; H. L. Weiner y D. J. Selkoe, Inflammation and therapeutic vaccination in CNS diseases, *Nature* 2002, 420:879-884; J. Cohen, The immunopathogenesis of sepsis, *Nature* 2002, 420:885-891; D. Steinberg, Atherogenesis in perspective: Hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime, *Nature Medicine* 2002, 8(11):1211-1217. Las referencias citadas se incorporan por referencia en el presente documento.

La inflamación es debida a una o varias dolencias, o tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), aterosclerosis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa), o psoriasis, en las que cada una se caracteriza por inflamación excesiva o prolongada en alguna etapa de la enfermedad.

Los solicitantes han descubierto que los compuestos de benzooxazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo y 1H-benzoimidazol-2-ilo y derivados de los mismos; su uso como inhibidores de enzimas, tales como la enzima LTA4H, en la formación de mediadores pro-inflamatorios tales como el mediador LTB4; también su uso para el tratamiento de estados inflamatorios, y la preparación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la inflamación.

Resumen de la invención

Se proporcionan mediante la presente invención inhibidores de la enzima LTA4H, que tiene la siguiente fórmula general (I):



o un compuesto enantiómero, diasterómero, racémico, tautómero, hidrato, solvato, o una sal, éster o amida farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que

5 X se selecciona del grupo constituido por NR⁵, O, y S, siendo R⁵ uno de entre H y CH₃;

Y se selecciona del grupo constituido por CH₂, y O;

10 R⁴ se selecciona del grupo constituido por H, OCH₃, Cl, F, Br, I, OH, NH₂, CN, CF₃ y CH₃;

R⁶ es H o F;

15 R² se define como R² y R³ se define como R³, como sigue:

y R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo constituido por

20 A) H, alquilo C₁₋₇, alquenilo C₃₋₇, en el que el carbono de dicho alquenilo que está unido al miembro de nitrógeno sólo tiene enlaces simples, alquinilo C₃₋₇, en el que el carbono de dicho alquinilo que está unido al miembro de nitrógeno sólo tiene enlaces simples, cicloalquiloC₃₋₇ opcionalmente benzofusionado, cicloalqueniloC₅₋₇, -cicloalquilC₃₋₇alquilo C₁₋₇, -alquilC₁₋₇cicloalquiloC₃₋₇ y fenilo, en el que cada uno de los sustituyentes A) está independientemente sustituido con 0, 1, o 2 R^Q, y cada uno de dicho R^Q es un sustituyente en un miembro de carbono que es al menos un miembro de carbono eliminado del miembro de nitrógeno;

25 B) un sustituyente HetR^a;

C) -alquilC₁₋₇C(O)R^X, opcionalmente sustituido con CH₂R^{Ar} o CH₂R^{Ar'};

30 D) -alquilC₂₋₅C(O)R', en el que dos valencias permiten que miembros de carbono del alquilo C₂₋₅ de dicho -alquilC₂₋₅C(O)Rx sean parte de un carbociclo C₃₋₆ saturado;

E) -alquilC₂₋₅OH en el que dos valencias permiten que miembros de carbono del alquilo C₂₋₅ de dicho -alquilC₂₋₅OH sean parte de un carbocicloC₃₋₆ saturado;

35 F) -alquilC₀₋₄fenilo, en el que el fenilo de dicho -alquilC₀₋₄fenilo está fusionado con dos miembros de carbono adyacentes de dicho fenilo a R^f, o está benzofusionado;

G) -alquilC₀₋₄Ar⁶, en el que Ar⁶ es un heteroarilo de 6 miembros que tiene un punto de enlace a un miembro de carbono y que tiene uno o dos miembros de heteroátomo -N=; y benzofusionado;

40 H) -alquilC₀₋₄Ar⁵, en el que Ar⁵ es un heteroarilo de 5 miembros, que tiene un heteroátomo seleccionado del grupo constituido por O, S, y > NR^Y, y teniendo 0 ó 1 -N= miembro de heteroátomo adicional, conteniendo opcionalmente dos grupos carbonilo, y opcionalmente benzofusionado;

45 I) -alquilC₁₋₄Ar⁵, en el que Ar⁵ es un heteroarilo de 5 miembros contenido 3 ó 4 miembros de nitrógeno, opcionalmente sustituido con R^y, y teniendo como punto de enlace un emplazamiento permitido de valencia;

50 J) -alquilC₀₋₄Ar⁶⁻⁶, en el que Ar⁶⁻⁶ es un fenilo unido a alquilo C₀₋₄ fusionado en los emplazamientos permitidos de valencia de un heteroarilo de 6 miembros, en el que dicho heteroarilo de 6 miembros tiene uno o dos miembros de heteroátomo -N=;

55 K) -alquilC₀₋₄Ar⁶⁻⁵, en el que Ar⁶⁻⁵ es un fenilo unido a alquilo C₀₋₄ fusionado en los emplazamientos permitidos de valencia de un heteroarilo de 5 miembros, en el que dicho heteroarilo de 5 miembros tiene un miembro de heteroátomo seleccionado del grupo constituido por O, S, y > NR^Y, y dicho heteroarilo de 5 miembros tiene 0 ó 1 miembro de heteroátomo adicional que es -N=;

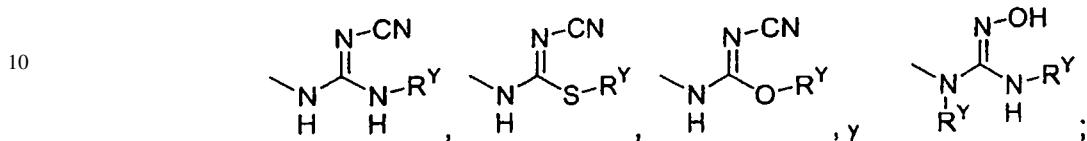
L) uno de 2-(4-etil-fenoxi)-benzotiazol, 2-(4-etil-fenoxi)-benzooxazol, y 2-(4-etil-fenoxi)-1H-benzoimidazol; y

M) alquiloSO₂C₁₋₄;

60 alternativamente, R² y R³ se toman conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de heterociclico que contiene al menos un miembro de heteroátomo que es dicho nitrógeno de unión, siendo dicho anillo de heterociclico seleccionado del grupo constituido por

65 i) un anillo heterocíclico de 4-7 miembros HetR^b, dicho anillo heterocíclico de 4-7 miembros HetR^b teniendo un miembro de heteroátomo que es dicho nitrógeno de unión, y siendo sustituido por 0, 1, ó 2 sustituyentes en los mismos u otros miembros de sustitución, siendo dichos sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por -R^Y, -CN, -C(O)R^Y, -alquilC₀₋₄CO₂R^Y, -alquilC₀₋₄C(O)CO₂R^Y, -alquilC₀₋₄OR^Y, -alquilC₀₋₄C

(O)NR^YR^Z, -alquilC₀₋₄NR^YC(O)R^Z, -C(O)NR^ZOR^Y, -alquilC₀₋₄NR^YC(O)CH₂OR^Y, -alquilC₀₋₄NR^YC(O)CH₂C(O)R^Y, -alquilC₀₋₄NR^YCO₂R^Y, -alquilC₀₋₄NR^YC(O)NR^YR^Z, -alquilC₀₋₄NR^YC(S)NR^YR^Z, -alquilC₀₋₄NR^YC(O)CO₂NR^Y, -NR^YR^Z, alquilC₀₋₄NR^WSO₂R^Y, 1,3-di-hidro-indol-2-ona-1-ilo, 1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona-1-ilo, tetrazol-5-ilo, 1-R^Y-1H-tetrazol-5-ilo, R^Y-triazolilo, 2-R^Y-2H-tetrazol-5-ilo, pirrolidina-2-tion-1-ilo, piperidina-2-tion-1-ilo, 5 -alquilC₀₋₄C(O)N(R^Y)(SO₂R^Y), -alquilC₀₋₄N(R^Y)(SO₂)NR^YR^Y, -alquilC₀₋₄N(R^Y)(SO₂)NR^YCO₂R^Y, halo



15

ii) un anillo heterocíclico de 5-7 miembros HetR^c, teniendo dicho anillo heterocíclico de 5-7 miembros HetR^b un miembro de heteroátomo adicional separado de dicho nitrógeno de unión por al menos un miembro de carbono, siendo dicho miembro de heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo constituido por O, S(=O)₀₋₂, y >NR^M, teniendo dicho heterocíclico de 5-7 miembros HetR^c 0 ó 1 miembro de carbonilo, y siendo sustituido por 0, 1, ó 2 sustituyentes en los mismos o diferentes miembros de carbono de sustitución, siendo dichos sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por -C(O) R^Y, -CO₂R^Y-alquilC₃₋₄CO₂R^Y y R^Z;

25 iii) uno de imidazolidin-1-ilo, 2-imidazolin-1-ilo, pirazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, 2H-tetrazol-2-ilo, 1H-tetrazol-1-ilo, pirrol-1-ilo, 2-pirrolin-1-ilo, y 3-pirrolin-1-ilo, en el que cada uno de dichos 2H-tetrazol-2-ilo y 1H-tetrazol-1-ilo está sustituido en el miembro de carbono con 0 ó 1 de -alquilC₀₋₄R^Z, -alquilC₀₋₄SR^Y, -alquilC₀₋₄CO₂R^Y, y sustituyente HetR^a; y

30 iv) uno de 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-2-ilo, indol-1-ilo, isoindol-2-ilo, indolin-1-ilo, benzimidazol-1-ilo, 2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona-8-ilo, 4-{{[(2-terc-butoxicarbonilamino-ciclobutano-carbonil)-amino]-metil}}-piperidin-1-ilo, 4-{{[(2-amino-ciclobutanocarbonil)-amino]-metil}}-piperidin-1-ilo, 9-ilo-terc-butil éster del ácido 3,9-diaza-espiro[5.5]undecano-3-carboxílico, 4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-ilo, y 4-oxo-1,3,8-triaza-espiro [4.5]dec-8-ilo;

35 en el que

el sustituyente HetR^a es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros que tiene un punto de enlace de miembro de carbono y conteniendo un miembro > NR^M como miembro de heteroátomo, y estando dicho miembro de heteroátomo separado de dicho punto de enlace de miembro de carbono por al menos 1 miembro de carbono adicional;

40 R^K se selecciona entre el grupo constituido por H, alquilC₁₋₄, -alquilC₀₋₄R^{Ar} cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 sustituyentes R^NR^L se selecciona entre el grupo constituido por -CO₂R^S y -C(O)NR^SR^{S'}; R^M se selecciona entre el grupo constituido por R^Z, indol-7-ilo, -SO₂R^Y, -alquilC₃₋₄CO₂R^Y, -CO₂R^Y, -C(O)NR^ZOR^Y, -C(O)R^Y, -C(O)alquilC₁₋₄OR^Y, -alquilC₀₋₄C(O)NR^SR^{S'}, alquilC₀₋₄C(O)CO₂R^Y, 1,3-dihidro-indol-2-ona-1-ilo, 1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona-1-ilo, tetrazol-5-ilo, 1-R^Y-1H-tetrazol-5-ilo, R^Y-triazolilo, 2-R^Y-2H-tetrazol-5-ilo y -alquilC₀₋₄C(O)N(R^Y)(SO₂R^Y), cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes R^N;

45 R^N se selecciona del grupo constituido por OCH₃, Cl, F, Br, I, OH, NH₂, CN, CF₃, CH₃, OC(O)CH₃, y NO₂;

50 R^P se selecciona entre el grupo constituido por R^Y, -alquilC₂₋₄OR^Y, R^{Ar}, -alquilC₁₋₂CO₂R^Y, -alquilC₁₋₂CONR^SR^{S'}, indol-7-ilo, y -SO₂alquilo C₁₋₄; R^Q se selecciona entre el grupo constituido por flúor, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, triclorometilo, -CN, -alquiloC₁₋₄, -alquilC₀₋₄R^{Ar}, -alquilC₀₋₄R^{Ar}, -alquilC₀₋₄OR^Y, -alquilC₀₋₄CO₂R^Y, -alquilC₀₋₄NR^YR^Z, -alquilC₀₋₄NR^YCOR^Y, -alquilC₀₋₄NR^YCONR^YR^Z, -alquilC₀₋₄NR^YSO₂R^Y, y -alquilC₀₋₄SR^Y; R^S y R^{S'} se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por H, -alquiloC₁₋₄, y -alquilC₀₋₄fenilo; alternativamente, R^S y R^{S'} se toman junto con el miembro de nitrógeno al que R^S y R^{S'} están unidos para formar un anillo heterocíclico de 4-7 miembros que tiene 0 ó 1 miembro de heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo constituido por O, S, y > NR^Y, con la condición de que dicho miembro de heteroátomo adicional esté separado por al menos dos miembros de carbono de dicho miembro de nitrógeno a los que dichos R^S y R^{S'} están unidos, y con la condición de que cuando R^Y sea alquilC₀₋₄R^{Ar}, entonces R^{Ar} no está sustituido por R^L; R^w se selecciona entre el grupo constituido por R^Y y -cicloalquilo C₃₋₇;

55 R^x se selecciona entre el grupo constituido por -OR^Y, -NR^YR^Z, -alquiloC₁₋₄, y -alquilC₀₋₄R^{Ar};

60 R^Y se selecciona entre el grupo constituido por H, -alquiloC₁₋₄, -alquilC₀₋₄R^{Ar} y -alquilC₀₋₄R^{Ar}, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 sustituyentes R^N;

R^Z se selecciona entre el grupo constituido por R^Y, -alquilC₂₋₄OR^Y, -alquilC₁₋₂CO₂R^Y, -alquilC₁₋₂C(O)NR^SR^{S'}, y -alquilC₂₋₄NR^SR^{S'};

ES 2 311 858 T3

cuando R^Y y R^Z están unidos a un miembro de nitrógeno, R^Y y R^Z se seleccionan como se ha definido más arriba, o R^Y y R^Z se toman junto con el miembro de nitrógeno unido a R^Y y R^Z para formar un anillo heterocíclico de 4-7 miembros HetR^d que tiene 0 ó 1 miembros de heteroátomo adicionales seleccionados del grupo constituido por O, S, y $>\text{NR}^M$, dicho anillo heterocíclico de 4-7 miembros HetR^d que tiene 0 ó 1 miembros de carbonilo, y dicho anillo heterocíclico de 4-7 miembros HetR^d que tiene 0 ó 1 miembros de carbono de valencia permitida sustituidos con al menos uno de R^M , $-\text{CO}_2\text{H}$, y $-\text{alquilC}_{0-1}\text{OR}^Y$;

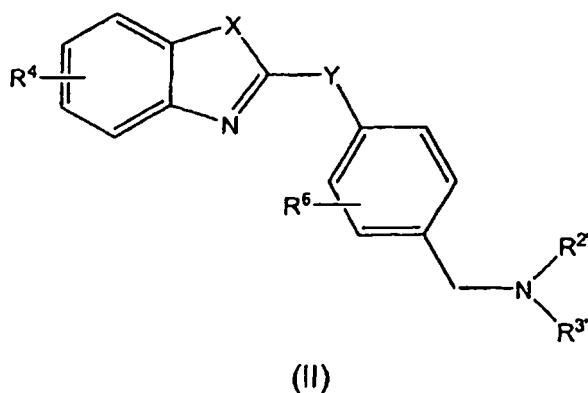
10 R^{Ar} es un resto con un punto de enlace de miembro de carbono y dicho resto se selecciona entre el grupo constituido por fenilo, piridilo, pirimidilo, y pirazinilo, en el que cada miembro de carbono con valencia permitida en cada uno de dichos restos está independientemente sustituido con al menos uno de 0, 1, 2 ó 3 R^N , y 0 ó 1 R^L ;

15 $R^{\text{Ar}'}$ es un anillo de 3-8 miembros, que tiene 0, 1 ó 2 miembros de heteroátomo seleccionados entre el grupo constituido por O, S, N, y $>\text{NR}^Y$, que tiene 0, 1, ó 2 enlaces insaturados, que tiene 0 ó 1 miembros de carbonilo, en el que cada miembro con valencia permitida en cada uno de dichos anillos está independientemente sustituido con 0, 1, o 2 R^k ; y

20 R^f es un resto de hidrocarburo lineal de 3- a 5-miembros que tiene 0 ó 1 enlaces carbono-carbono insaturados y que tiene 0 ó 1 miembros de carbonilo.

25 Las formas de realización de la presente invención comprenden nuevos compuestos que son inhibidores de la enzima LTA4H y tienen la siguiente fórmula general (II):

25



30

35

40

45 o un compuesto enantiómero, diasterómero, racémico, tautómero, hidrato, solvato, o sal, éster o amida farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que

50 R^4 , R^6 , X e Y se definen como en el compuesto de fórmula (1), $R^{2'}$ se define como R^2 en el compuesto de fórmula (I), y $R^{3'}$ se define como R^3 en el compuesto de fórmula(1), con la condición de que

(a) dichos $R^{2'}$ y $R^{3'}$ satisfacen además las siguientes condiciones:

55 (e1): dichos $R^{2'}$ y $R^{3'}$ no son ambos H, cuando Y es O, y X es S;

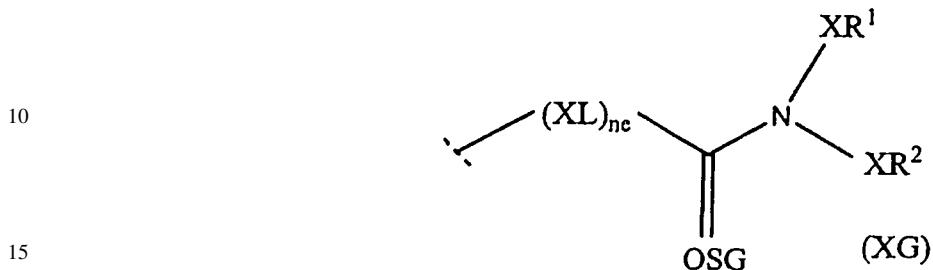
(e2): cuando Y es CH_2 , X es N, y dichos $R^{2'}$ y $R^{3'}$ son partes de un grupo amino primario o secundario, entonces dichos $R^{2'}$ y $R^{3'}$ no son seleccionados entre el grupo constituido por H y metilo, (por ejemplo, la selección en la que $R^{2'}$ es H y $R^{3'}$ metilo no se permite por tanto; la selección en la que $R^{2'}$ es metilo y $R^{3'}$ H no se permite por tanto; la selección en la que $R^{2'}$ es H y $R^{3'}$ H no se permite por tanto; pero la selección en la que $R^{2'}$ es metilo y $R^{3'}$ es metilo se permite por tanto);

(e3): dichos $R^{2'}$ y $R^{3'}$ tomados junto con el miembro de nitrógeno al que están unidos no forman un grupo piperazina, cuando X es O, e Y es uno de O y CH_2 ;

60 (e4): dichos $R^{2'}$ y $R^{3'}$ tomados junto con el miembro de nitrógeno al que están unidos no forman un grupo piperidina que está monosustituido con un grupo cíclico saturado de 6 miembros, cuando X es O, e Y es uno de O y CH_2 ; y

(e5): dichos R^{2'} y R^{3'} tomados junto con el miembro de nitrógeno al que están unidos no forman ni un grupo piperidina sustituido ni un grupo piperazina sustituido, en el que dicho grupo piperidina sustituido o dicho grupo piperazina sustituido está sustituido en la posición 4 con un sustituyente XG, dicho XG teniendo la estructura

5

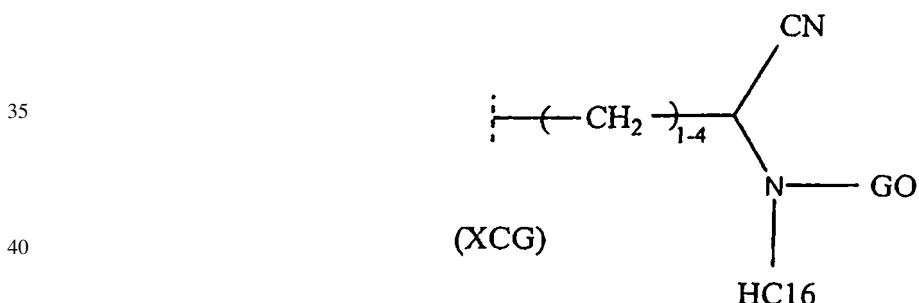


en la que n = 0, 1, y cuando n = 1 entonces XL es un alquiloC₁₋₄, OSG es O ó S, y XR¹ y XR² tomados junto con el miembro de nitrógeno al que están unidos forman uno de un grupo piperidina, un grupo piperazina, un grupo morfolina, un grupo tiomorfolina, y un grupo pirrolidina, o cada uno de XR¹ y XR² tomados independientemente son uno de H, alquiloC₁₋₆, arilo, aralquilo, cicloalquiloC₃₋₈, cicloalquilC₃₋₈-alquiloC₁₋₆, heteroalquilo, heteroarilalquilo-C₁₋₆, heterocicloalquilo y heterocicloalquil-alquiloC₁₋₆; en el que el arilo, aralquilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, alquiloC₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquiloC₁₋₆ halogenado, alcoxiC₁₋₆ halogenado, nitrógeno, ciano, amino, alquilC₁₋₄amino, di(alquilC₁₋₄)amino, heteroarilo o heterocicloalquilo; y

25

30

(b) además con la condición de que cuando X es S, e Y es O, entonces uno de R^{2'} y R^{3'} no es XCG cuando el otro es alquiloC₁₋₆, en el que XCG es el grupo



en la que HC₁₋₆ es uno de H, alquiloC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, alilo, y alcoxiC₁₋₆metilo, y GO es un grupo unido por un miembro de carbono que tiene un sustituyente =O formando un grupo amido (>N-C(O)-) con el miembro de nitrógeno al que dicho grupo GO está unido.

50

55

Las formas isoméricas de los compuestos de fórmulas (I) y (II), y de sus sales, amidas y ésteres farmacéuticamente aceptables, quedan contempladas en la presente invención, y la referencia en el presente documento a una de dichas formas isoméricas significa la referencia a al menos una de dichas formas isoméricas. Una persona normalmente experta en la técnica reconocerá que los compuestos de acuerdo con esta invención pueden aparecer, por ejemplo en una única forma isomérica mientras que otros compuestos pueden aparecer en forma de una mezcla regiosomérica.

Ya se indique explícitamente o no en alguna parte de la memoria y reivindicaciones escritas, se entiende que cada 60 asignación de miembro y sustituyente en el contexto de esta invención se realiza independientemente de cualquier otra asignación de miembro y sustituyente, a no ser que se indique otra cosa. A modo de un primer ejemplo de terminología sobre sustituyentes, si el sustituyente S¹_{ejemplo} es uno de S₁ y el sustituyente S²_{ejemplo} es uno de S₃ y S₄, entonces esas asignaciones hacen referencia a las formas de realización de esta invención proporcionadas de acuerdo a las elecciones S¹_{ejemplo} es S₁ y

65

S²_{ejemplo} es S₃; S¹_{ejemplo} es S₁ y S²_{ejemplo} es S₄; S¹_{ejemplo} es S₂ y S²_{ejemplo} es S₃; S¹_{ejemplo} es S₂ y S²_{ejemplo} es S₄; y equivalentes a cada una de dichas elecciones. La terminología abreviada "S¹_{ejemplo} es uno de S₁ y S₂, y S²_{ejemplo} es uno de S₃ y S₄" se usa en el presente documento de acuerdo con ello a efectos de brevedad, pero no constituye una limitación. El anterior primer ejemplo de terminología sobre sustituyentes, que se define en términos genéricos, se proporciona para ilustrar las diferentes asignaciones del sustituyente R descritas en el presente documento. La convención anterior dada en el presente documento para los sustituyentes se extiende, cuando sea aplicable, a miembros tales como X, Y, Z, y W, y al índice n.

Además, cuando se da más de una asignación a cualquier miembro o sustituyente, las formas de realización de esta invención comprenden las diferentes agrupaciones que se pueden realizar de las asignaciones relacionadas, tomadas independientemente, y a las equivalentes de las mismas. A modo de segundo ejemplo de terminología sobre sustituyentes, si se describe en el presente documento que el sustituyente uno de S_1 , S_2 , y S_3 , el listado anterior se refiere a formas de realización de esta invención en las que para el $S_{ejemplo}$ es S_1 ; $S_{ejemplo}$ es S_2 ; $S_{ejemplo}$ es S_3 ; $S_{ejemplo}$ es uno de S_1 y S_2 ; $S_{ejemplo}$ es uno de S_1 y S_3 ; $S_{ejemplo}$ es uno de S_2 y S_3 ; $S_{ejemplo}$ es uno de S_1 , S_2 y S_3 ; y $S_{ejemplo}$ es cualquier equivalente de cada una de estas elecciones. La terminología abreviada “ $S_{ejemplo}$ es uno de S_1 , S_2 y S_3 ” se usa en el presente documento de acuerdo con ello a efectos de brevedad, pero no constituye una limitación. El anterior segundo ejemplo de terminología sobre sustituyentes, que se define en términos genéricos, se proporciona para ilustrar las diferentes asignaciones del sustituyente R descritas en el presente documento. La convención anterior dada en el presente documento para los sustituyentes se extiende, cuando sea aplicable, a miembros tales como X, Y, Z, y W, y al índice n.

La nomenclatura “ C_{i-j} ” con $j > i$, cuando se aplica en el presente documento a un tipo de sustituyentes, se define para referirse a formas de realización de esta invención en las que todos y cada uno del número de miembros de carbono, desde i a j incluyendo i y j , se realiza de forma independiente. A modo de ejemplo, el término C_{1-3} se refiere independientemente a formas de realización que tienen un miembro de carbono (C_1), formas de realización que tienen dos miembros de carbono (C_2), y formas de realización que tienen tres miembros de carbono (C_3).

El término alquilo C_{n-m} se refiere a una cadena alifática, ya sea lineal o ramificada, con un número total N de miembros de carbono en la cadena que satisface $n \leq m$, con $m > n$.

Cuando cualquier variable que hace referencia a un sustituyente, miembro de compuesto o índice aparece más de una vez, significa que el intervalo completo de asignaciones se aplica en cada aparición, independientemente de la(s) asignación(ones) específicas a cualquier otra aparición de dicha variable.

De acuerdo con las anteriores consideraciones de interpretación acerca de asignaciones y nomenclatura, se entiende que la referencia explícita en el presente documento a un conjunto implica, donde sea químicamente significativo y a no ser que se indique otra cosa, referencia independiente a formas de realización de dicho conjunto, y referencia a todas y cada una de las posibles formas de realización de subconjuntos del conjunto explicitado.

La presente invención también presenta procedimientos para inhibir la actividad de la enzima LTA4H con dichos compuestos, y las composiciones farmacéuticas conteniendo dichos compuestos y los procedimientos para usar dichas composiciones en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de las dolencias mediadas por la actividad de la enzima LTA4H.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención incluyen al menos uno de los compuestos de la presente invención. Si se incluye más de uno de dichos compuestos en una composición, la cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad eficaz global. Así, inhibidores de la enzima LTA4H, compuestos y composiciones de acuerdo con la presente invención son útiles en la prevención, inhibición, o tratamiento de la inflamación.

La invención también presenta una composición farmacéutica para tratar o evitar una dolencia mediada por LTA4H en un sujeto, comprendiendo una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un modulador de LTA4H seleccionado entre los compuestos de las fórmulas, enantiómeros, diastereómeros, racematos del mismo, sales, amidas y ésteres del mismo farmacéuticamente aceptables. Además, la invención presenta una composición farmacéutica para inhibir la respuesta inflamatoria en un sujeto, comprendiendo una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un inhibidor de LTA4H seleccionado entre los compuestos de fórmula (II), enantiómeros, diastereómeros, racematos del mismo, sales, amidas y ésteres del mismo farmacéuticamente aceptables. La invención adicionalmente presenta una composición antiinflamatoria, comprendiendo una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto antiinflamatorio seleccionado entre los compuestos de fórmula (II), enantiómeros, diastereómeros, racematos del mismo, sales, amidas y ésteres del mismo farmacéuticamente aceptables.

La invención presenta el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto antiinflamatorio seleccionado entre los compuestos de fórmula (II), enantiómeros, diastereómeros, racematos del mismo, sales, amidas y ésteres del mismo farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir la inflamación en un sujeto. La invención también presenta el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un modulador de LTA4H seleccionado entre los compuestos de fórmula (II), enantiómeros, diastereómeros, racematos del mismo, sales, amidas y ésteres del mismo farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una dolencia mediada por LTA4H en un sujeto. Además, la invención presenta el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un inhibidor de LTA4H seleccionado entre los compuestos de fórmula (II), enantiómeros, diastereómeros, racematos del mismo, sales, amidas y ésteres del mismo farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento para inhibir la inflamación en un sujeto.

Esta invención presenta usos tal como se han descrito anteriormente para el tratamiento, prevención y/o inhibición de dolencias que se asocian y/o que producen inflamación, tales como una cualquiera o varias de las siguientes dolencias: asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), aterosclerosis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedades inflamatorias del intestino (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa), o psoriasis, que cada una se caracteriza por una inflamación excesiva o prolongada en algún estado de la enfermedad.

Rasgos adicionales y ventajas de la invención serán evidentes de la descripción detallada que sigue, incluyendo ejemplos, y de las reivindicaciones adjuntas.

Descripción detallada de la invención

5 La presente invención se dirige a compuestos de la fórmula (II), tal como se ha definido en el presente documento, enantiómeros, diastereómeros, racematos del mismo, sales, amidas y ésteres del mismo farmacéuticamente aceptables, composiciones farmacéuticas que contienen al menos uno de dichos compuestos, uso de dichos compuestos para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir dolencias tales como las mediadas por el LTA4H, y a los 10 procedimientos de fabricar dichas composiciones farmacéuticas.

Los siguientes términos se definen a continuación, y por su uso, en toda esta memoria descriptiva.

15 “Alquilo” incluye hidrocarburos de cadena lineal y ramificada, con al menos un hidrógeno retirado para formar un grupo radical. Los grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, 1-metilpropilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, hexilo, heptilo, octilo, y así sucesivamente. Alquilo no incluye cicloalquilo.

20 “Alquenilo” incluye radicales hidrocarburo de cadena lineal y ramificada como anteriormente con al menos un doble enlace carbono-carbono (sp^2). A no ser que se indique otra cosa mediante el prefijo que indique el número de 25 miembros de carbono, los alquenilos incluyen etanilo (o vinilo), prop-1-enilo, prop-2-enilo (o alilo), isopropenilo (o 1-metilvinilo), but-1-enilo, but-2-enilo, butadienilos, pentenilo, hexa-2,4-dienilo, y así sucesivamente.

25 “Alquinilo” incluye radicales hidrocarburo de cadena lineal y ramificada como anteriormente con al menos un triple enlace carbono-carbono (sp). A no ser que se indique otra cosa mediante el prefijo que indique el número de miembros de carbono los alquinilos incluyen etinilo, propinilos, butinilos, y pentinilos. Los radicales hidrocarburo que tienen una mezcla de dobles enlaces y triples enlaces, tales como 2-penten-4-inilo, se agrupan como alquinilos en el 30 presente documento.

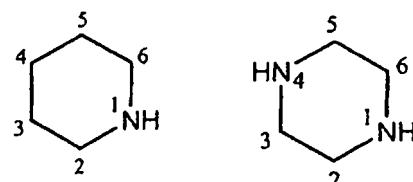
“Alcoxi” incluye un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con un oxígeno terminal enlazando el grupo 35 alquilo al resto de la molécula. Alcoxi incluye metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi, pentoxi y así sucesivamente. “Aminoalquilo”, “tioalquilo”, y “sulfonilalquilo” son análogos de alcoxi, sustituyendo el átomo de oxígeno terminal del alcoxi con, respectivamente, NH (o NR), S, y SO_2 .

35 A no ser que se indique otra cosa mediante el prefijo que indica el número de miembros de carbono, “cicloalquilo” incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, y así sucesivamente.

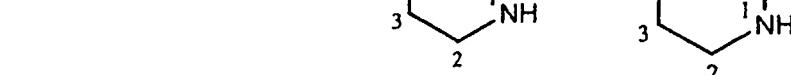
40 A no ser que se indique otra cosa mediante el prefijo que indica el número de miembros de la estructura cíclica, “heterociclico”, “heterocíclico” o “heterociclo” es un sistema de anillos de 3 a 8 miembros aromático, saturado o parcialmente aromático, simple o fusionado, que comprende átomos de carbono en el que los heteroátomos se seleccionan entre N, O, y S. Ejemplos de heterociclos incluyen tiazolilo, furilo, piranilo, isobenzofuranilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizinilo, isoindolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolilo, furazanilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidilo, piperazinilo, indolinilo, y morfolinilo. Por ejemplo, los radicales heterociclico o heterocíclico preferidos incluyen morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, piridilo, ciclohexilimino, cicloheptilimino, y más 45 preferiblemente, piperidilo.

Las posiciones de sustitución se establecen en los términos habituales. Por ejemplo, las posiciones de sustitución en los grupos piperidina y piperazina se numeran como sigue:

50



55



60

“Carbociclo” es un cicloalquilo o un cicloalquilo parcialmente saturado que no es benzo ().

65

“Arilo” incluye fenilo, naftilo, bifenililo, tetrahidronaftilo, y así sucesivamente, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Arilo también incluye grupos arilalquilo tales como bencilo, fenetilo, y fenilpropilo. Arilo incluye a un sistema de anillo contenido un anillo carbocíclico aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido, dicho sistema puede ser bicíclico, en puente, y/o fusionado. El sistema puede incluir anillos que sean aromáticos, o par-

ES 2 311 858 T3

cial o completamente saturados. Los ejemplos de sistemas de anillo incluyen indenilo, pentalenilo, 1-4-dihidronaftilo, indanilo, bencimidazolilo, benzotiofenilo, indolilo, benzofuranilo, isoquinolinilo, y así sucesivamente. Los ejemplos que ilustran heteroarilo son tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo.

5 "Halo" incluye flúor, cloro, bromo y yodo, y es preferiblemente flúor o cloro.

10 El término "carbonilo" se refiere a un resto $>\text{C}=\text{O}$, tal que cuando este término se caracteriza como parte de una cadena o estructura cíclica, el miembro de carbono del grupo carbonilo se toma como formando parte de uno de los miembros de carbono de dicha cadena o estructura cíclica.

Como en la nomenclatura química convencional, el grupo fenilo se denota en el presente documento como "fenilo" o como "Ph".

15 Se entiende que las sustituciones y combinaciones de sustituciones relacionadas en el presente documento, ya se declaren explícitamente o no, se refieren a sustituciones que son consistentes con la valencia del miembro que está siendo sustituido. Términos tales como "punto de valencia permitida", "miembro de valencia permitida" y variaciones morfológicas de los mismos se usan en el presente documento en este sentido. Por ejemplo, "valencia permitida" cuando se aplica a un miembro de carbono se refiere a la tetravalencia del C; se refiere a la trivalencia del N cuando 20 se aplica a un miembro de nitrógeno; y se refiere a los cuatro enlaces de un miembro de nitrógeno que se caracteriza convencionalmente mediante una carga eléctrica positiva. Las opciones de valencia permitida son parte de los conocimientos normales en la técnica.

25 "Paciente" o "sujeto" incluye mamíferos tales como seres humanos y animales (por ejemplo, perros, gatos, caballos, ratas, conejos, ratones, primates no humanos) con necesidad de observación, experimentación, tratamiento o prevención relacionada con la enfermedad o dolencia relevante. Preferiblemente, el paciente es un ser humano.

30 "Composición" incluye un producto comprendiendo los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, incluyendo las cantidades eficaces, así como cualquier producto que sea el resultado directo o indirecto de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

35 "Cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" y los términos gramáticamente relacionados significan la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que desencadena la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o humano, deseado por un investigador, veterinario, médico u otro profesional sanitario, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

TABLA DE ACRÓNIMOS

| | Término | Acrónimo |
|----|---------------------------------------|----------|
| | Tetrahidrofurano | THF |
| 45 | N,N-Dimetilformamida | DMF |
| | N,N-Dimetilacetamida | DMA |
| | Dimetilsulfóxido | DMSO |
| 50 | terc-Butilcarbamolio | BOC |
| | Albúmina de suero bovino | BSA |
| | Cromatografía líquida de alta presión | HPLC |
| 55 | Cromatografía en capa fina | TLC |

Los compuestos de fórmula (II) comprenden compuestos que satisfacen una cualquiera de las combinaciones de definiciones dadas en el presente documento y equivalentes de las mismas.

60 Se entiende que algunos compuestos a los que se hace referencia en el presente documento son quirales y/o tienen centros geométricos isoméricos, por ejemplo isómeros E- y Z-. La presente invención abarca todos estos isómeros ópticos, incluyendo mezclas diastereoisoméricas y racémicas, e isómeros geométricos que tengan la actividad que caracteriza a los compuestos de esta invención. Además, algunos compuestos a los que se hace referencia en el presente documento pueden existir en formas tanto de solvato como no solvatadas. Se entiende que esta invención abarca todas estas formas de solvato y no solvatadas que posean la actividad que caracteriza a los compuestos de esta invención. Los compuestos de acuerdo con la presente invención que se hayan modificado para poderse detectar con alguna técnica analítica quedan también dentro del alcance de esta invención. Un ejemplo de este tipo de compuestos es

un compuesto isotópicamente marcado, tal como un compuesto isotópicamente marcado con ¹⁸F que se puede usar como sonda en técnicas de detección o de formación de imagen, tales como tomografía de emisión de positrones (PET) y tomografía computerizada de emisión de fotón único (SPECT). Otro ejemplo de este tipo de compuestos es un compuesto isotópicamente marcado tal como un compuesto marcado con deuterio y/o tritio que se puede usar en estudios de cinética de reacciones.

Se entiende que las sustituciones y combinaciones de sustituciones relacionadas en el presente documento, ya se declaren explícitamente o no, se refieren a sustituciones que son consistentes con la valencia del miembro que está siendo sustituido. Por ejemplo, una sustitución aplicada a miembro de carbono se refiere a la tetravalencia del C; se refiere a la trivalencia del N cuando se aplica a un miembro de nitrógeno; y se refiere a los cuatro enlaces de un miembro de nitrógeno que se caracteriza convencionalmente mediante una carga eléctrica positiva. Las opciones de valencia permitida son parte de los conocimientos normales en la técnica.

Las “sales, amidas o/y ésteres farmacéuticamente aceptable del mismo” se refiere a aquellas formas de sales, amidas o/y ésteres de los compuestos de la presente invención que serían evidentes para un químico farmacéutico, *es decir*, aquellas que no son tóxicas y que afectarían favorablemente las propiedades farmacológicas de dichos compuestos de la presente invención. Dichos compuestos que tienen propiedades farmacológicas favorables serán evidentes para los químicos farmacéuticos, *es decir*, las que no sean tóxicas y tengan dichas propiedades farmacológicas que proporcionen suficiente paladar, absorción, distribución, metabolismo y excreción. Otros factores, de naturaleza más práctica, que también son importantes en la selección son el coste de las materias primas, facilidad de cristalización, rendimiento, estabilidad, higroscopia y fluidez del fármaco a granel resultante.

Los ácidos y bases representativos que se pueden usar en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen los siguientes:

ácidos incluyendo ácido acético, ácido 2,2-dicloroláctico, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucohéptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido L-glutámico, α -oxo-glutárico ácido, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (\pm)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido (\pm)-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamónico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebálico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiociánico, ácido p-toluenosulfónico y ácido undecilénico; y

bases incluyendo amoniaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dieliamino)-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, piperazina, hidróxido de potasio, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, amina secundaria, hidróxido de sodio, trietanolamina, trometamina e hidróxido de cinc.

Véase, por ejemplo, S. M. Berge, y col., “Pharmaceutical Salts”, J. Pharm. Sci. 1977, 66:1-19, que se incorpora en el presente documento por referencia. Ejemplos de ésteres adecuados incluyen alquilo C₁₋₇, cicloalquiloC₅₋₇, fenilo, fenilo sustituido, y ésteres de fenilalquilo C₁₋₆. Los ésteres preferidos incluyen los ésteres de metilo.

La presente invención incluye en su ámbito profármacos de los compuestos de esta invención. En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que son fácilmente convertibles *in vivo* en el compuesto requerido. De esta forma, en los procedimientos de tratamiento de la presente invención, el término “administrar” debería abarcar el tratamiento de los diferentes trastornos descritos mediante el compuesto específicamente descrito o con un compuesto que puede que no esté específicamente descrito, pero que se convierta en el compuesto específico *in vivo* tras administración al paciente. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de profármacos adecuados se describen en, por ejemplo, “Design of Prodrugs”, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Formas de realización de esta invención, en las que X es O, están fabricados de acuerdo con los procedimientos sintéticos detallados en los Esquemas A-D y F-L, han demostrado actividad inhibidora de LTA4H, y se seleccionan entre el grupo constituido por:

| | | |
|----|---------|---|
| 60 | Ejemplo | Compuesto |
| | 250 | ácido 1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidina-4-carboxílico; |
| 65 | 251 | 1-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-pirrolidin-2-ona; |
| | 252 | 2-(2-fluoro-4-piperidin-1-ilmetil-fenoxi)-benzotiazol; |

ES 2 311 858 T3

| Ejemplo | Compuesto |
|---------|--|
| 253 | N-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-2-hidroxi-acetamida; |
| 5 254 | 1-(2-{{4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-ciclopropil-amino)-etil)-4-hidroxi-pirrolidin-2-ona; |
| 255 | N-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-N-metil-metanosulfonamida; |
| 10 256 | 2-{4-[4-(1h-tetrazol-5-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenoxi}-benzotiazol; |
| 257 | 1-{4-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-1-il}-2-hidroxi-etanona; |
| 15 258 | N-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-ilmetil}-metanosulfonamida; |
| 259 | 3-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-oxazolidin-2-ona; |
| 260 | 4-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-morfolin-3-ona; |
| 271 | 2-(4-piperidin-1-ilmetil-fenoxi)-benzooxazol; |
| 20 272 | [4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-ciclohexil-etyl-amina; |
| 273 | [4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-ciclopropil-propil-amina; |
| 25 274 | amida del ácido 1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidina-4-carboxílico; |
| 275 | 1'-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-[1,4'] bipiperidinil-2-ona; |
| 276 | {4-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperazin-1-il}-piridin-3-il-metanona; |
| 30 277 | terc-butil éster del ácido {1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-ilmetil}-carbámico; |
| 278 | metil éster del ácido {1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-ilmetil}-carbámico; |
| 35 279 | terc-butil éster del ácido N-{c-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-metilamino sulfonil}-carbámico, |
| 280 | clorhidrato de N-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-ilmetil}-sulfamida, |
| 40 281 | N-1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-ilmetil}-acetamida; |
| 282 | ácido {1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-acético; |
| 283 | {1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-ilmetil}-carbamoil)-metil éster del ácido acético; |
| 45 284 | terc-butil éster del ácido [2-({1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-ilmetil}-carbamoil)-ciclobutil]-carbámico; |
| 285 | diclorhidrato de la {1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-ilmetil}-amida del ácido 2-amino-ciclobutanocarboxílico; |
| 50 286 | 2-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenoxi)-benzotiazol; |
| 287 | 2-{{4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-etil-amino}-etanol; |
| 55 288 | 2-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-2-il}-etanol; |
| 289 | 1-{4-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperazin-1-il}-etanona; |
| 60 290 | 8-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona; |
| 291 | espiro[isobenzofuran-1(3h), 4'-piperidin]-3-ona, 1'-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil] |
| 292 | (R)-1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-pirrolidin-3-ol; |
| 65 293 | 2-[4-(2-metil-piperidin-1-ilmetil)-fenoxi]-benzotiazol; |

ES 2 311 858 T3

| Ejemplo | Compuesto |
|---------|--|
| 294 | [4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-dietil-amina; |
| 5 295 | [4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-butil-metil-amina; |
| 296 | 2-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-etanol; |
| 10 297 | 1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-ol; |
| 298 | {1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-metanol; |
| 299 | (R)-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-pirrolidin-2-il}-metanol; |
| 15 300 | 2-(4-azetidin-1-ilmetil-fenoxi)-benzotiazol; |
| 301 | 1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-[1,4]diazepan-5-ona; |
| 20 302 | {1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-3-il}-metanol; |
| 303 | amida del ácido 1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidina-3-carboxílico; |
| 304 | terc-butil éster del ácido 9-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-3,9-diaza-espiro[5.5]undecano-3-carboxílico; |
| 25 305 | 2-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-3-il}-etanol; |
| 357 | 2-(4-piperidin-1-ilmetil-fenoxi)-benzotiazol; |
| 30 358 | 1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-4-fenil-piperidin-4-ol; |
| 359 | 1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-ol; |
| 360 | {1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-metanol; |
| 35 361 | N-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-metanosulfonamida; |
| 362 | N-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-ilmetil}-2-hidroxi-acetamida; |
| 40 363 | metil éster del ácido {1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-carbámico; |
| 364 | {1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-ilmetil}-urea; |
| 45 365 | N-1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-ilmetil}-2,2,2-trifluoro-acetamida; |
| 366 | ácido {4-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperazin-1-il}-acético; |
| 367 | 2-[4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-fenoxi]-benzotiazol; |
| 50 368 | 1-{4-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperazin-1-il}-2,2,2-trifluoro-etanona; |
| 369 | 2-(4-morfolin-4-ilmetil-fenoxi)-benzotiazol; |
| 370 | fenil éster del ácido {1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-carbámico; |
| 55 371 | N-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-bencenosulfonamida; |
| 372 | etil éster del ácido 3-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencilamino]-propiónico; |
| 60 373 | ácido 3-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencilamino]-propiónico; |
| 434 | 1-{3-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencilamino]-propil}-pirrolidin-2-ona; |
| 435 | 1-(3-{{4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-metil-amino}-propil)-pirrolidin-2-ona; |
| 65 436 | 1-(3-{{4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-isopropil-amino}-propil)-pirrolidin-2-ona; |

ES 2 311 858 T3

| Ejemplo | Compuesto |
|---------|--|
| 437 | 1-(3-{{4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil}-etil}-amino)-propil)-pirrolidin-2-ona; |
| 5 438 | [4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-ciclopropil-amina; |
| 439 | N-1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-n 1-ciclopropil-propano-1,3-diamina; |
| 10 440 | N-(3-{{4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil}-ciclopropil-amino}-propil)-isobutiramida; |
| 441 | 1-(3-{{4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil}-ciclopropil-amino}-propil)-3-isopropil-urea; |
| 442 | 1-1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-3-isopropil-urea; |
| 15 443 | metil éster del ácido N-{{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}}-oxalámico; |
| 444 | N-{{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}}-isobutiramida; |
| 20 445 | {{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}}-amida del ácido tetrahidro-furan-2-carboxílico; |
| 446 | 1-{{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}}-4-hidroxi-pirrolidin-2-ona; |
| 447 | 1-{{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}}-4-hidroxi-pirrolidin-2-ona; |
| 25 448 | {{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}}-urea; |
| 449 | ácido N-{{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}}-oxalámico; |
| 450 | N-1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-2-hidroxi-acetamida; |
| 30 451 | N-{{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}}-2,2,2-trifluoro-acetamida; |
| 452 | 2-[4-(1,1-dioxo-116-tiomorfolin-4-il)metil]-fenoxi]-benzotiazol; |
| 35 453 | terc-butil éster del ácido N-{{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-aminosulfonil}}-carbámico; |
| 454 | N-{{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}}-acetamida; |
| 40 455 | N-{{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}}-N,N-dimetilsulfamida; |
| 456 | 1-{{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}}-3-etil-urea; |
| 457 | 1-{{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}}-3-etil-tiourea; |
| 458 | {{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}}-amida del ácido propano-1-sulfónico; |
| 459 | {{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}}-amida ácido propano-2-sulfónico; |
| 50 460 | N-{{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}}-sulfamida; |
| 461 | N-{{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}}-formamida; |
| 462 | etil éster del ácido {{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}}-carbámico; |
| 55 463 | N-{{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}}-propionamida; |
| 464 | N-{{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}}-butiramida; |
| 60 465 | 1-{{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}}-3-propil-urea; |
| 466 | propil éster del ácido {{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}}-carbámico; |
| 467 | 1-{{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}}-3-metil-urea; |
| 65 469 | 1-{{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}}-1,3-dimetil-urea; |

ES 2 311 858 T3

| Ejemplo | Compuesto |
|---------|---|
| 470 | 1-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-1-metil-urea; |
| 5 471 | N-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-N-metil-acetamida; |
| 472 | metil éster del ácido {1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-metil-carbámico; |
| 10 473 | metil éster del ácido N-1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-N-metil-oxalámico; |
| 474 | ácido N-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-N-metil-oxalámico; |
| 475 | guanidina, N-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-n'-hidroxi; |
| 15 476 | isopropil éster del ácido {1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-carbámico; |
| 477 | 3-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-1,1-dimetil-urea; |
| 478 | metil éster del ácido {1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-carbamoyl}-acético; |
| 20 479 | {1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-tiourea; |

Formas de realización adicionales de esta invención, en las que X es NR⁵, siendo R⁵ uno de H y CH₃, están 25 fabricados de acuerdo con los procedimientos sintéticos detallados en los Esquemas A-C, F, G y J-L, han demostrado actividad inhibidora de LTA4H, y se seleccionan entre el grupo constituido por:

Algunos de los compuestos preferidos encontrados en el contexto de la presente invención incluyen los siguientes:

| Ejemplo | Compuesto |
|---------|---|
| 30 271 | 2-(4-piperidin-1-ilmetil-fenoxi)-benzooxazol; |
| 250 | ácido 1-{4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidina-4-carboxílico; |
| 35 251 | 1-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-pirrolidin-2-ona; |
| 252 | 2-(2-fluoro-4-piperidin-1-ilmetil-fenoxi)-benzotiazol; |
| 40 253 | N-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-2-hidroxi-acetamida; |
| 254 | 1-(2-{[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-ciclopropil-amino)-etil)-4-hidroxi-pirrolidin-2-ona; |
| 255 | N-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-N-metil-metanosulfonamida; |
| 45 256 | 2-{4-[4-(1h-tetrazol-5-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenoxi}-benzotiazol; |
| 257 | 1-{4-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-1-il}-2-hidroxi-etanona; |
| 50 258 | N-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-ilmetil}-metanosulfonamida; |
| 259 | 3-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-oxazolidin-2-ona; |
| 260 | 4-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-morpholin-3-ona; |
| 55 357 | 2-(4-piperidin-1-ilmetil-fenoxi)-benzotiazol; |
| 358 | 1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-4-fenil-piperidin-4-ol; |
| 60 359 | 1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-ol; |
| 360 | {1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-metanol; |
| 361 | N-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-metanosulfonamida; |
| 65 362 | N-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-ilmetil}-2-hidroxi-acetamida; |
| 363 | metil éster del ácido {1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-carbámico; |

ES 2 311 858 T3

| Ejemplo | Compuesto |
|---------|--|
| 364 | {1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-ilmetil}-urea; |
| 5 365 | N-1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-ilmetil}-2,2,2-trifluoro-acetamida; |
| 366 | ácido {4-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperazin-1-il}-acético; |
| 10 367 | 2-[4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-fenoxi]-benzotiazol; |
| 368 | 1-{4-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperazin-1-il}-2,2,2-trifluoro-ethanona; |
| 369 | 2-(4-morfolin-4-ilmetil-fenoxi)-benzotiazol; |
| 15 370 | fenil éster del ácido {1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-carbámico; |
| 371 | N-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-bencenosulfonamida; |
| 372 | etil éster del ácido 3-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencilmámino]-propiónico; |
| 20 373 | ácido 3-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencilmámino]-propiónico; |
| 434 | 1-{3-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencilmámino]-propil}-pirrolidin-2-ona; |
| 25 435 | 1-(3-{[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-metil-amino}-propil)-pirrolidin-2-ona; |
| 436 | 1-(3-{[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-isopropil-amino}-propil)-pirrolidin-2-ona; |
| 437 | 1-(3-{[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-etil}-amino}-propil)-pirrolidin-2-ona; |
| 30 438 | [4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-ciclopropil-amina; |
| 439 | N-1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-n 1-ciclopropil-propano-1,3-diamina; |
| 35 440 | N-(3-{[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-ciclopropil-amino}-propil)-isobutiramida; |
| 441 | 1-(3-{[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-ciclopropil-amino}-propil)-3-isopropil-urea; |
| 442 | 1-1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-3-isopropil-urea; |
| 40 443 | metil éster del ácido N-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-oxalámico; |
| 444 | N-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-isobutiramida; |
| 445 | {1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-amida del ácido tetrahidro-furan-2-carboxílico; |
| 446 | 1-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-4-hidroxi-pirrolidin-2-ona; |
| 447 | 1-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-4-hidroxi-pirrolidin-2-ona; |
| 50 448 | {1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-urea; |
| 449 | ácido N-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-oxalámico; |
| 55 450 | N-1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-2-hidroxi-acetamida; |
| 451 | N-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-2,2,2-trifluoro-acetamida; |
| 452 | 2-[4-(1,1-dioxo-116-tiomorfolin-4-ilmetil)-fenoxi]-benzotiazol; |
| 60 453 | terc-butil éster del ácido N-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-aminosulfonil}-carbámico; |
| 454 | N-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-acetamida; |
| 65 455 | N-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-N,N-dimetilsulfamida; |

ES 2 311 858 T3

| Ejemplo | Compuesto |
|---------|---|
| 456 | 1-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-3-etil-urea; |
| 5 457 | 1-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-3-etil-tiourea; |
| 458 | {1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-amida del ácido propano-1-sulfónico; |
| 10 459 | {1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-amida ácido propano-2-sulfónico; |
| 460 | N-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-sulfamida; |
| 461 | N-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-formamida; |
| 15 462 | etil éster del ácido {1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-carbámico; |
| 463 | N-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-propionamida; |
| 20 464 | N-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-butiramida; |
| 465 | 1-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-3-propil-urea; |
| 466 | propil éster del ácido {1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-carbámico; |
| 25 467 | 1-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-3-metil-urea; |
| 469 | 1-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-1,3-dimetil-urea; |
| 470 | 1-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-1-metil-urea; |
| 30 471 | N-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-N-metil-acetamida; |
| 472 | metil éster del ácido {1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-metil-carbámico; |
| 35 473 | metil éster del ácido N-1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-N-metil-oxalámico; |
| 474 | ácido N-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-N-metil-oxalámico; |
| 475 | guanidina, N-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-n'-hidroxi; |
| 40 476 | isopropil éster del ácido {1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-carbámico; |
| 477 | 3-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-1,1-dimetil-urea; |
| 478 | metil éster del ácido {1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-ilcarbamoyl}-acético; |
| 479 | {1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-tiourea; |
| 488 | 2-(4-piperidin-1-ilmetil-fenoxi)-1H-benzoimidazol |
| 50 535 | ácido 1-[4-1H-benzoimidazol-2-iloxy)-bencil]-piperidina-4-carboxílico |

55 Los compuestos anteriores bien se pueden preparar tal como se detalla en el presente documento, o para los que no se acompaña una descripción explícita de cómo deben fabricarse, su preparación sigue variaciones de las preparaciones a modo de ejemplo descritas en el presente documento que se pueden implementar a la luz de la presente descripción junto con los conocimientos normales en la técnica.

60 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los esquemas de reacción descritos a continuación. Los esquemas representan dos hipótesis básicas para la síntesis del compuesto diana, ambos de forma lineal, comenzando por cualquiera de los extremos de la molécula. Las personas expertas en la técnica reconocerán que algunos compuestos se producen más ventajosamente según un esquema que según el otro.

65 Para obtener los diferentes compuestos en el presente documento, se pueden usar materiales de partida que lleven los sustituyentes finalmente deseados en el esquema de reacción con o sin protección, según sea apropiado. Los materiales de partida se pueden obtener de fuentes comerciales, o sintetizarse mediante procedimientos conocidos de una persona experta en la técnica. Alternativamente, puede ser necesario usar, en lugar del sustituyente finalmente

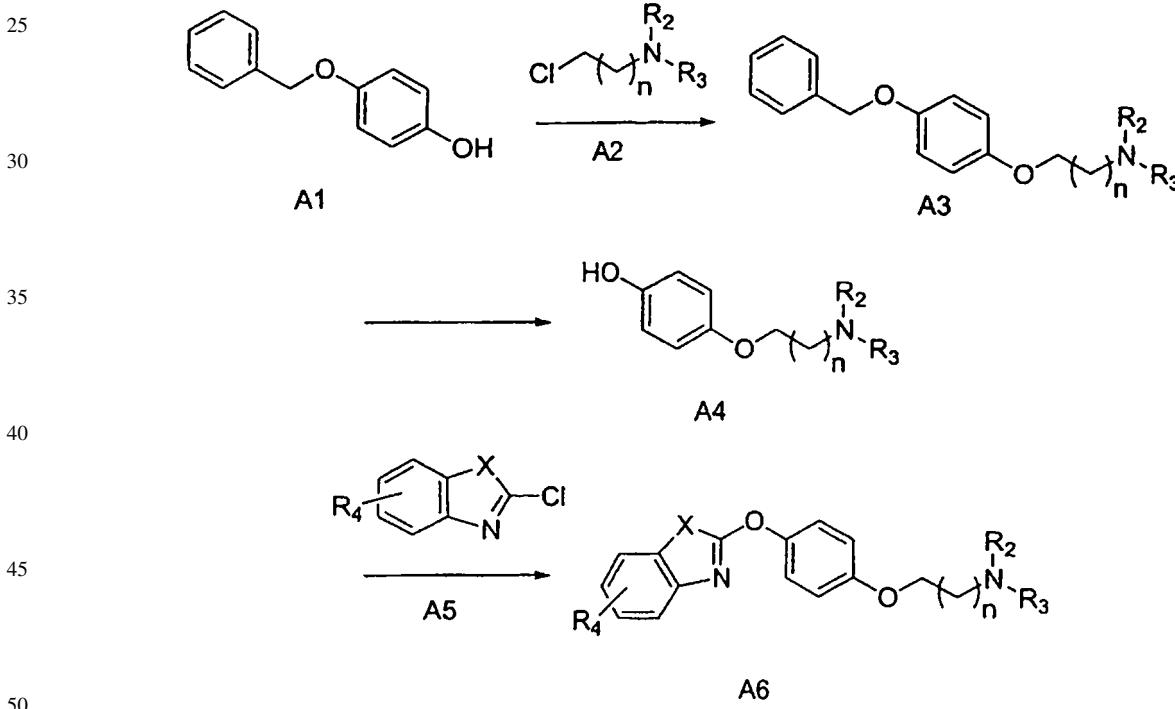
deseado, un grupo adecuado, que se puede arrastrar a través del esquema de reacción y sustituirse con el sustituyente deseado. Cualquier producto que contenga un centro quiral se puede resolver en sus enantiómeros mediante técnicas convencionales.

5 Formas de realización de los procedimientos mostrados en el presente documento incluyen, cuando sea químicamente significativo, una o más etapas tales como hidrólisis, halogenación, protección, y desprotección. Estas etapas se pueden implementar a la luz de las enseñanzas proporcionadas en el presente documento y las técnicas convencionales en la técnica.

10 Durante cualquiera de los procedimientos de preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos de cualquiera de las moléculas implicadas. Además, los compuestos de la invención se pueden modificar usando grupos protectores; dichos compuestos, precursores, o profármacos también están dentro del alcance de la invención. Esto se puede conseguir mediante grupos protectores convencionales, tales como los descritos en "Protective Groups in Organic Chemistry", ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T. W. Greene & P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3^a ed., John Wiley & Sons, 1999. Los grupos protectores se pueden eliminar en una etapa conveniente posterior usando procedimientos conocidos en la técnica.

20

Esquema A



55 Haciendo referencia al Esquema A, n es 1 ó 2 comercialmente disponible, 4-benciloxifenol, A1, se alquila con haluros de aminoalquilo, A2; varios cloruros de aminoalquilo están comercialmente disponibles. Las reacciones se pueden llevar a cabo en un amplio intervalo de temperaturas, incluyendo temperatura ambiente y temperaturas más elevadas, en presencia de una base inorgánica conocida por facilitar la alquilación de O-, tales como, pero sin limitarse a, K_2CO_3 , Cs_2CO_3 y sus mezclas (J. Med. Chem., 1997, 40, 1407-1416). Los solventes adecuados incluyen pero no se limitan a DMF. La eliminación del grupo bencilo en A3 se puede realizar usando condiciones de hidrogenación catalítica bien conocidas para las personas expertas en la técnica (Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a ed.; John Wiley & Sons: Nueva York, 1999). Los catalizadores adecuados incluyen pero no se limitan a Pd sobre carbono (Pd/C), en solventes tales como acetato de etilo, alcoholes y sus mezclas. Ejemplos de alcoholes incluyen pero no se limitan a CH_3OH , etanol, *i*-PrOH. Estas reacciones se llevan a cabo normalmente a temperatura ambiente. La eliminación del grupo bencilo en A3 en algunas formas de realización se puede realizar disolviendo reducciones metálicas o en condiciones de hidrogenación por transferencia a las temperaturas adecuadas. Por ejemplo, la disolución de reducciones metálicas se realiza típicamente a temperaturas inferiores a temperatura ambiente (-33°C). La reacción de A4 con el sistema de anillo bicíclico aromático, A5, adecuadamente protegido si es necesario, se puede realizar en un amplio intervalo de temperaturas incluyendo la temperatura ambiente y temperaturas más elevadas en presencia de

una base adecuada incluyendo pero sin limitarse a amina o base inorgánica como se ha definido más arriba. Las bases amina adecuadas incluyen pero no se limitan a trietilamina (TEA), N,N-diisopropiletilamina, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), bases amina enlazadas a resina y sus mezclas. Cuando X es oxígeno o azufre, los grupos protectores no son de aplicación. Los solventes adecuados incluyen pero no se limitan a DMF, CH₃CN, acetona y sus mezclas.

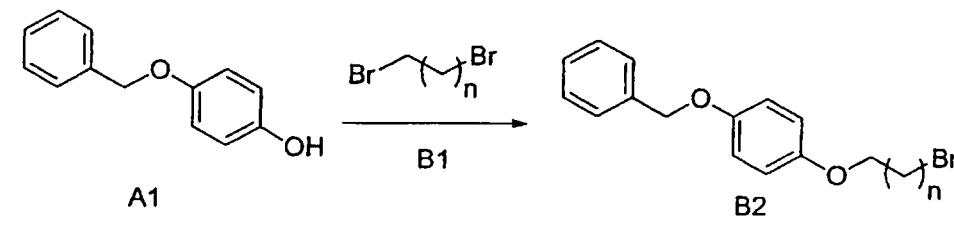
- 5 Cuando X es NR⁵, y R⁵ es un grupo protector adecuado basado en silicio, tal como SEM (trimetilsililetoximetilo), la eliminación del grupo protector basado en silicio en NR⁵ se puede realizar usando condiciones bien conocidas para las personas expertas en la técnica (Greene y col. citado más arriba). Las condiciones de reacción típicas incluyen pero no se limitan al uso de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF), en solventes adecuados tales como THF a temperaturas elevadas.

10

Esquema B

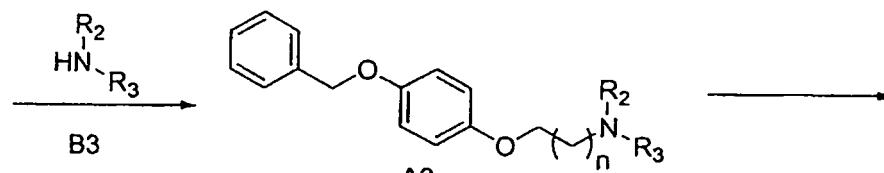
15

20



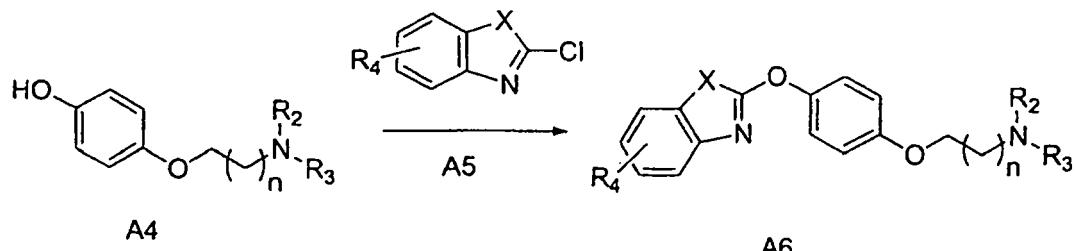
25

30



35

40



45

50

Haciendo referencia al Esquema B, 4-benciloxifenol comercialmente disponible, A1, se alquila con dihaloalcanos, preferiblemente dibromoalcanos tales como 1,2-dibromoetano y 1,3-dibromopropano, B1, ambos de los cuales están comercialmente disponibles, en un amplio intervalo de temperaturas prefiriendo las temperaturas elevadas (Zhou, Z.-L. y col., J. Med. Chem. 1999, 42:2993-3000). Las reacciones se realizan en presencia de una base inorgánica conocida por facilitar la O-alquilación tales como, pero sin limitarse a, K₂CO₃, Cs₂CO₃ y sus mezclas. Los solventes adecuados incluyen pero no se limitan a CH₃CN y DMF. Los compuestos de estructura B2 se tratan con aminas, B3, tanto en presencia como en ausencia de una base de amina adecuada tal como se ha descrito más arriba en un amplio intervalo de temperaturas prefiriéndose temperaturas elevadas. Los solventes adecuados incluyen CH₃CN, CH₂Cl₂ y DMF. La conversión adicional de los productos resultantes, de estructura A3, en compuestos de estructura A6, es tal como se ha detallado más arriba en el Esquema A.

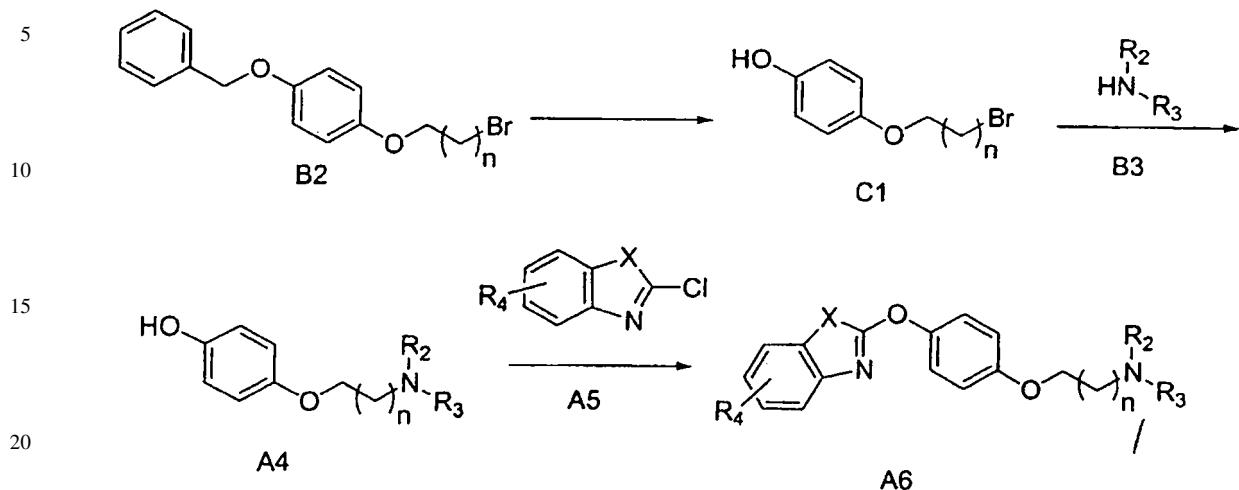
55

55 Los solventes adecuados incluyen pero no se limitan a CH₃CN, CH₂Cl₂ y DMF. Los compuestos de estructura B2 se tratan con aminas, B3, tanto en presencia como en ausencia de una base de amina adecuada tal como se ha descrito más arriba en un amplio intervalo de temperaturas prefiriéndose temperaturas elevadas. Los solventes adecuados incluyen CH₃CN, CH₂Cl₂ y DMF. La conversión adicional de los productos resultantes, de estructura A3, en compuestos de estructura A6, es tal como se ha detallado más arriba en el Esquema A.

60

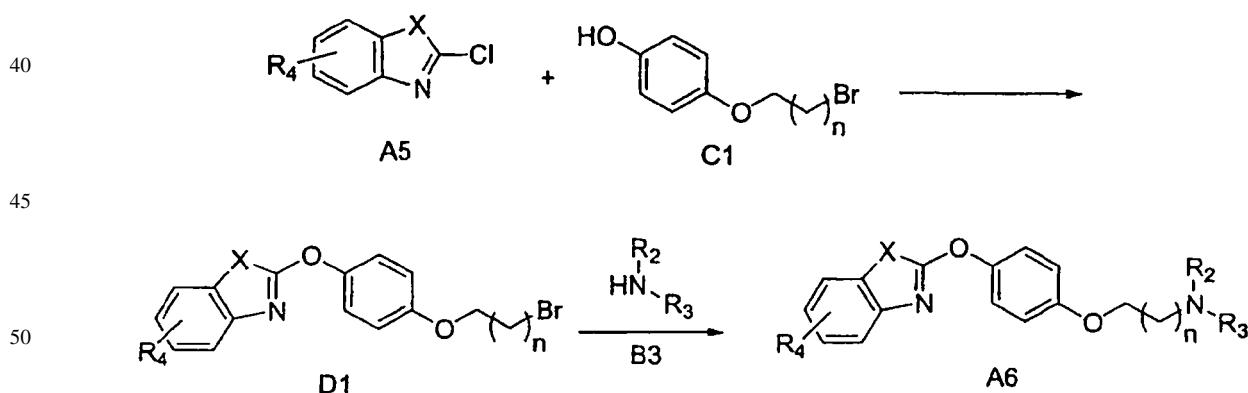
65

Esquema C



Haciendo referencia al Esquema C, el grupo bencilo de los compuestos de estructura B2 se puede eliminar usando 25 condiciones de hidrogenación catalítica bien conocidas para las personas expertas en la técnica (Greene y col., citado más arriba). Los catalizadores adecuados incluyen pero no se limitan a Pd/C, en solventes tales como THF y mezclas THF/etanol. Estas reacciones se llevan a cabo normalmente a temperatura ambiente. La eliminación del grupo bencilo de B2 se puede realizar en algunas formas de realización usando condiciones de hidrogenación por transferencia usando 30 solventes y temperaturas adecuados. Los compuestos de estructura general C1 se tratan con aminas de estructura B3 tanto en presencia como en ausencia de una base de amina adecuada tal como se ha descrito más arriba en un amplio intervalo de temperaturas prefiriéndose temperaturas elevadas. Los solventes adecuados incluyen pero no se limitan a CH_3CN , CH_2Cl_2 y DMF. La conversión adicional de los productos resultantes, A4, en compuestos A6, es tal como se ha detallado más arriba para el Esquema A.

Esquema D

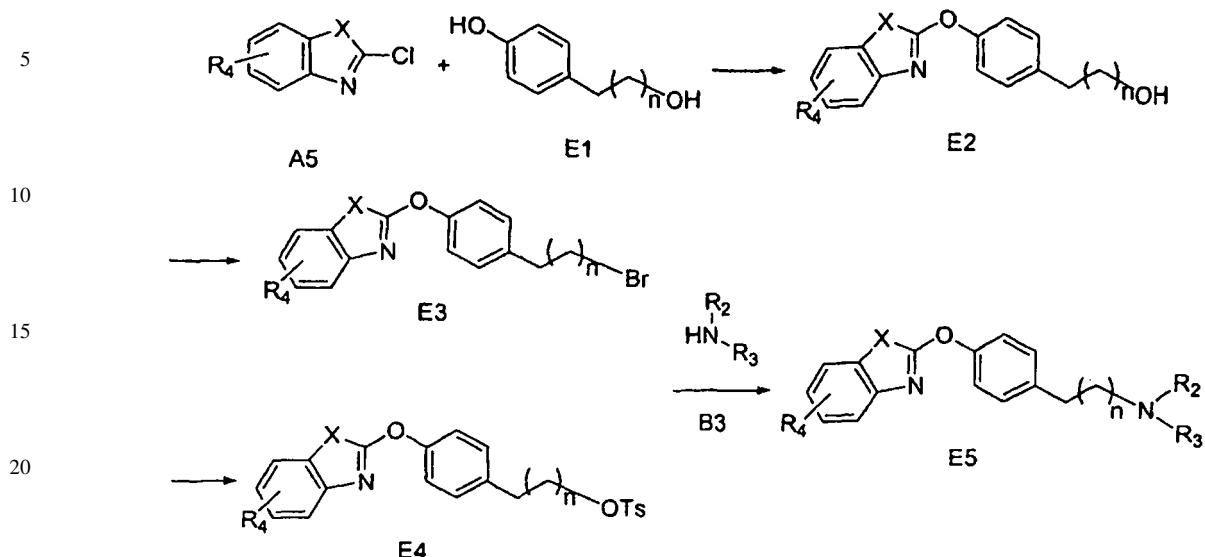


55 Haciendo referencia al Esquema D, los compuestos de estructura A6 también se pueden preparar por tratamiento de los compuestos de estructura C1 con compuestos aromáticos bicíclicos, A5, donde X = S y O, en presencia de una base inorgánica adecuada, como se ha definido más arriba, en un amplio intervalo de temperaturas prefiriéndose temperaturas elevadas. Los solventes adecuados incluyen pero no se limitan a DMF, CH₃CN y sus mezclas. La conversión de compuestos de estructura D1 en compuestos de estructura A6 se puede realizar por tratamiento con compuestos de estructura B3. Estas reacciones se pueden realizar tanto en presencia como en ausencia de una base de amina adecuada como se ha definido más arriba o de una base inorgánica tales como, pero sin limitarse a, K₂CO₃, Cs₂CO₃ y sus mezclas tal como se ha descrito más arriba, en un amplio intervalo de temperaturas prefiriéndose temperaturas elevadas. Los solventes adecuados incluyen pero no se limitan a CH₃CN y DMF.

60

65 Se prevé que cuando X es NR⁵, y R⁵ es un grupo protector adecuado basado en silicio, que la síntesis transcurra como se ha descrito más arriba. La eliminación del grupo protector basado en silicio al final de la secuencia sintética se prevé adicionalmente que se produzca usando condiciones como las descritas en los manuales tales como (Greene y col., citado más arriba).

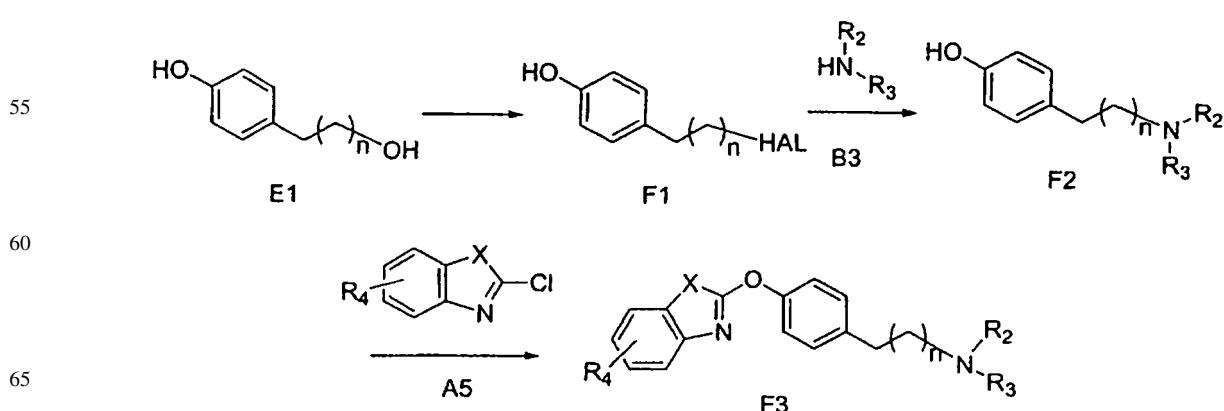
Esquema E



Haciendo referencia al Esquema E, el tratamiento de los compuestos de estructura E1 con compuestos bicíclicos aromáticos, A5, dónde X es S (¿y por qué no O también?), en presencia de una base inorgánica adecuada, como se ha definido más arriba, en un amplio intervalo de temperaturas prefiriéndose las temperaturas elevadas. Los solventes adecuados incluyen pero no se limitan a DMF, CH_3CN y sus mezclas. Los compuestos de estructura E2 se pueden convertir en los compuestos de estructura E3 usando condiciones convencionales de bromación incluyendo pero sin limitarse al uso de PBr_3 a temperaturas elevadas. Los solventes adecuados incluyen pero no se limitan a benceno. Los compuestos de estructura E2 también se pueden convertir en compuestos de estructura E4 usando condiciones convencionales de sulfonilación bien conocidas para las personas expertas en la técnica. Estas incluyen pero no se limitan al uso de TsCl para preparar tosilatos, como se denota en el esquema, en presencia de una base de amina a temperatura ambiente en CH_2Cl_2 . La conversión de compuestos de estructura E3 en compuestos de estructura E5 se puede realizar mediante tratamiento con compuestos de estructura B3. Estas reacciones se pueden llevar a cabo tanto en presencia como en ausencia de una base de amina adecuada tal como se ha descrito más arriba o de una base inorgánica tales como, pero sin limitarse a, K_2CO_3 , Cs_2CO_3 y sus mezclas en un amplio intervalo de temperaturas prefiriéndose temperaturas elevadas. Los solventes adecuados incluyen pero no se limitan a CH_3CN y DMF. Los compuestos de estructura E4 se pueden convertir en los compuestos de estructura E5 mediante tratamiento con compuestos de estructura B3. Estas reacciones se pueden llevar a cabo tanto en presencia como en ausencia de una base de amina adecuada tal como se ha descrito más arriba bajo un amplio intervalo de temperaturas. Los solventes adecuados incluyen pero no se limitan a CH_3CN y DMF.

45 Se prevé que cuando X es NR⁵, y R⁵ es un grupo protector adecuado basado en silicio, que la síntesis transcurra como se ha descrito más arriba. La eliminación del grupo protector basado en silicio al final de la secuencia sintética se prevé adicionalmente que se produzca usando condiciones como las descritas en los manuales tales como (Greene y col., citado más arriba).

Esquema F



Haciendo referencia al Esquema F, comercialmente disponible 4-(2-hidroxi-etil)-fenol y 4-(2-hidroxi-propil)-fenol se convierten en los correspondientes haluros de alquilo F1, donde HAL es cloruro o bromuro, usando condiciones típicas de cloración o bromación. Estas condiciones incluyen pero no se limitan a tratamiento con soluciones de HBr al 48% a temperaturas elevadas. Los bromofenoles resultantes de estructura F1 se pueden tratar a continuación con 5 aminas de estructura B3 tanto en presencia como en ausencia de una base de amina adecuada tal como se ha descrito más arriba en un amplio intervalo de temperaturas. Los solventes adecuados incluyen pero no se limitan a CH₃CN y DMF. La reacción de F2 con el sistema de anillo bicíclico aromático, A5, adecuadamente protegido si es necesario, se puede realizar en un amplio intervalo de temperaturas incluyendo la temperatura ambiente y temperaturas más 10 elevadas, en presencia de una base de amina o inorgánica adecuada como se ha definido más arriba. Los solventes adecuados incluyen pero no se limitan a DMF, CH₃CN, acetona y sus mezclas. Cuando X es O ó S, los grupos protectores no son aplicables. Cuando X es NR⁵, y R⁵ es un grupo protector adecuado basado en silicio, como SEM (trimetilsililetoximetilo), la eliminación del grupo protector basado en silicio de NR⁵ se puede llevar a cabo usando 15 condiciones bien conocidas de las personas expertas en la técnica (Greene y col., citado más arriba). Las condiciones de reacción típicas incluyen, pero no se limitan al uso de TBAF, en solventes adecuados tales como THF a temperaturas elevadas.

Esquema G

20

25

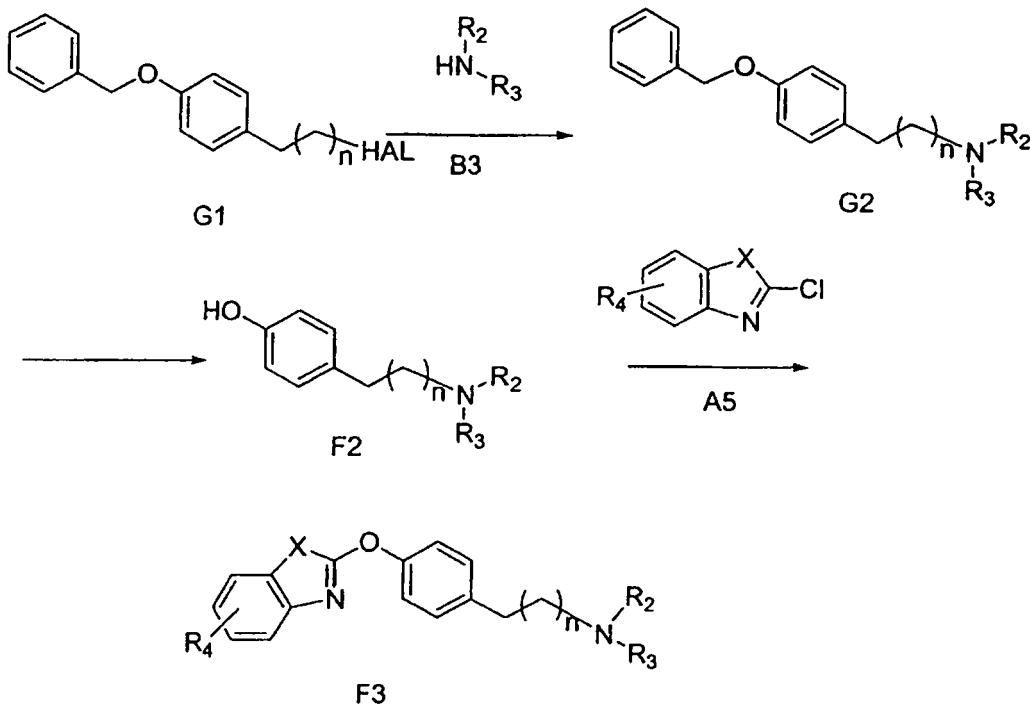
30

35

40

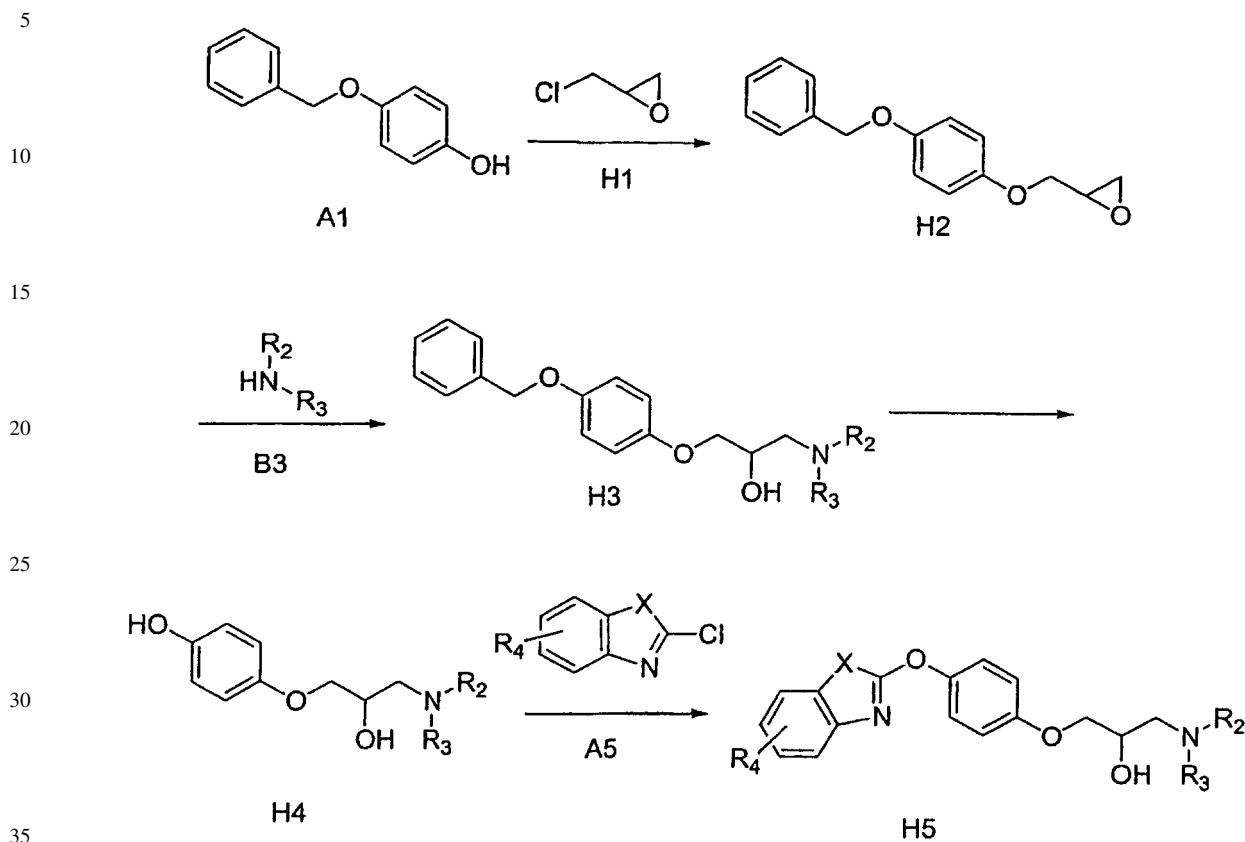
45

50



Haciendo referencia al Esquema G, G1, donde n es 0 ó 2 y HAL es bromuro o cloruro, son materiales comercialmente disponibles o se pueden obtener a partir de **, y G1, donde n es 1, se pretende que esté disponible usando 55 condiciones de alquilación convencionales partiendo de 4-(2-hidroxi-etil)-fenol y bromuro de bencilo. El grupo bencilo en G1 sirve como grupo protector. Se pueden emplear en esta secuencia otros grupos protectores conocidos de las personas expertas en la técnica. Los compuestos con la estructura general G2 se pueden obtener mediante tratamiento con aminas de la estructura general B3, tanto en presencia como en ausencia de una base de amina adecuada tal como se ha descrito más arriba en un amplio intervalo de temperaturas. Los solventes adecuados incluyen pero no se limitan a CH₃CN y DMF. La eliminación del bencilo se puede realizar usando condiciones de hidrogenación catalítica bien 60 conocidas para las personas expertas en la técnica (Greene y col., citado más arriba). Los catalizadores adecuados incluyen pero no se limitan a Pd/C, en solventes tales como acetato de etilo, alcoholes y sus mezclas. Ejemplos de alcoholes incluyen pero no se limitan a CH₃OH, etanol, i-PrOH. Estas reacciones se llevan a cabo típicamente a temperatura ambiente. La eliminación del grupo bencilo de G2 se puede realizar en algunas formas de realización usando 65 condiciones de hidrogenación por transferencia de hidrógeno a temperaturas adecuadas. La conversión adicional de los productos resultantes, F2, en los compuestos diana finales F3 es tal como se ha detallado más arriba para el Esquema F.

Esquema H

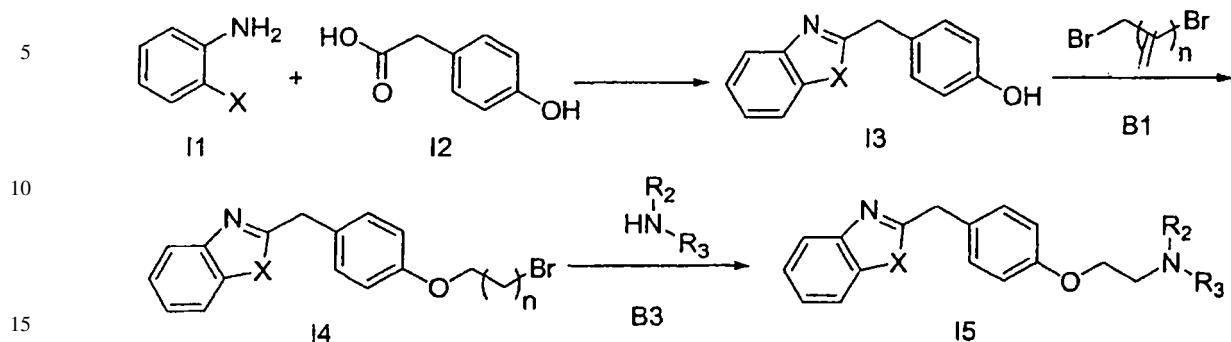


Haciendo referencia al Esquema H, 4-benciloxifenol comercialmente disponible, A1, se trata con epiclorhidrina, H1, ambos de los cuales están comercialmente disponibles. La reacción se puede llevar a cabo en un amplio intervalo de temperaturas, prefiriéndose temperaturas elevadas, en presencia de una base inorgánica tal como, pero sin limitarse a, K_2CO_3 , CS_2CO_3 y las mezclas de los mismos. Los solventes adecuados incluyen pero no se limitan a DMF. La conversión de compuestos de estructura H2 en compuestos de estructura H3 se puede realizar mediante tratamiento con aminas de estructura general B3 tanto en presencia como en ausencia de una base de amina adecuada tal como se ha descrito más arriba o de una base inorgánica tales como, pero sin limitarse a, K_2CO_3 , CS_2CO_3 y las mezclas de los mismos en un amplio intervalo de temperaturas prefiriéndose temperaturas elevadas. Los solventes adecuados incluyen pero no se limitan a CH_3CN y DMF. La eliminación del grupo bencilo de H3 se puede realizar usando condiciones de hidrogenación catalítica bien conocidas para las personas expertas en la técnica (Greene y col., citado más arriba). Los catalizadores adecuados incluyen pero no se limitan a Pd/C, en solventes tales como acetato de etilo, alcoholes y las mezclas de los mismos. Ejemplos de alcoholes incluyen pero no se limitan a etanol, CH_3OH , i-PrOH. Estas reacciones típicamente se llevan a cabo a temperatura ambiente. La eliminación del grupo bencilo de B2 se puede realizar en algunas formas de realización usando condiciones de hidrogenación por transferencia de hidrógeno usando solventes y temperaturas adecuados.

55 La conversión de compuestos de estructura H4 en los compuestos diana finales H5 se puede realizar mediante tratamiento con el sistema de anillos aromáticos bicíclicos, A5, donde X es O, en presencia de una base inorgánica adecuada, como se ha definido más arriba, en un amplio intervalo de temperaturas prefiriéndose temperaturas inferiores. Los solventes adecuados incluyen pero no se limitan a acetona.

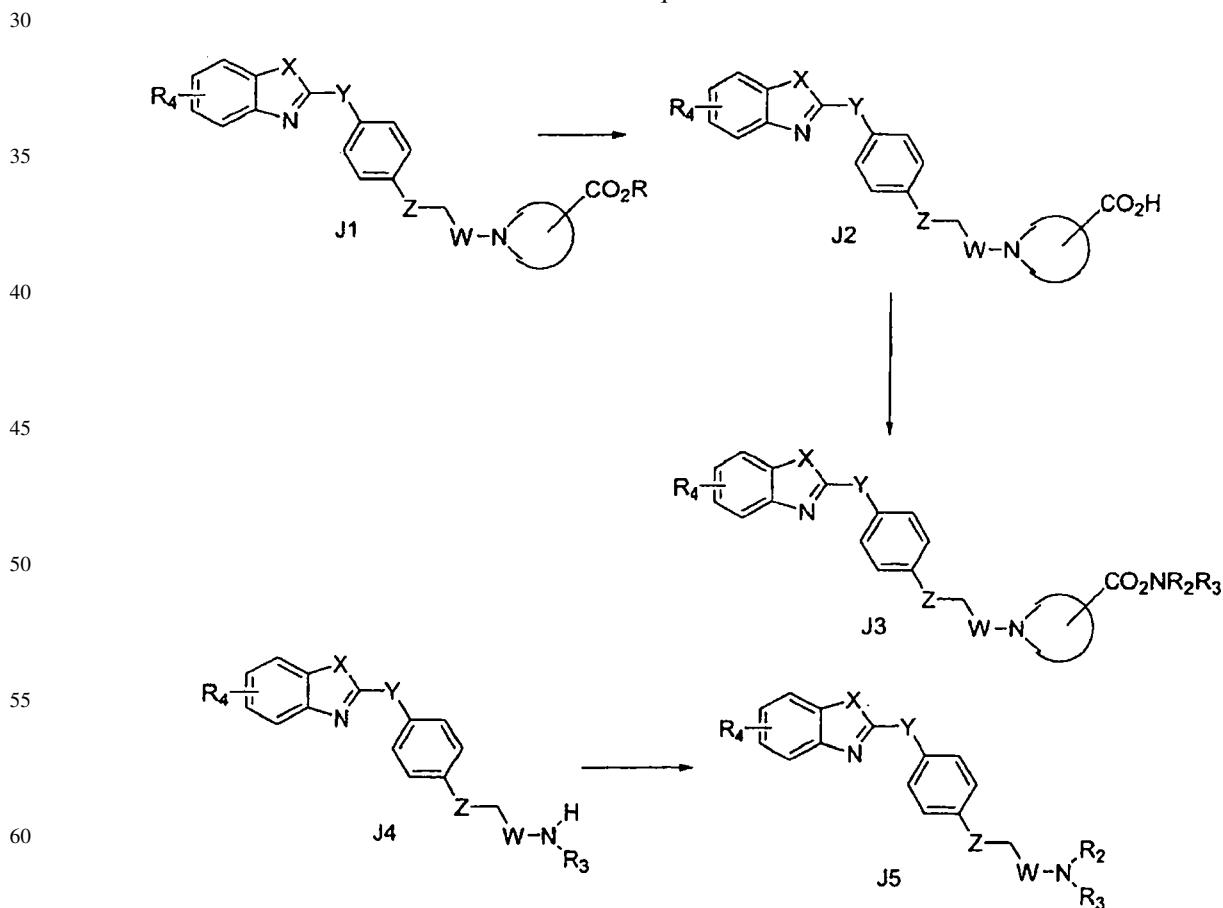
60 Se prevé que cuando X es NR⁵, y R⁵ es un grupo protector adecuado basado en silicio, la síntesis transcurra como se ha descrito más arriba. La eliminación del grupo protector basado en silicio al final de la secuencia sintética se prevé adicionalmente que se produzca usando condiciones como las descritas en los manuales tales como (Greene y col., citado más arriba).

Esquema I



Haciendo referencia al Esquema I, los compuestos de tipo 15 se preparan calentando ácido 4-hidroxifenil acético comercialmente disponible con, en el caso que X es S, 2-aminotiofenol. En el caso que X es O, se usa 2-aminofenol. Los dos materiales de partida se calientan en ausencia de solvente, y los fenoles resultantes, 13, se tratan con dihalocarbonos, preferiblemente dibromoalcanos tales como 1,2-dibromoetano y 1,3-dibromopropano, B1, ambos de los cuales están comercialmente disponibles, en un amplio intervalo de temperaturas prefiriéndose temperaturas elevadas (Zhou, Z.-L. y col., citado más arriba). Las reacciones se realizan en presencia de una base inorgánica conocida por facilitar la O-alkilación tales como, pero sin limitarse a, K_2CO_3 , Cs_2CO_3 y sus mezclas. Los solventes adecuados incluyen pero no se limitan a CH_3CN y DMF. Los compuestos de estructura 14 se tratan con aminas, B3, tanto en presencia como en ausencia de una base de amina adecuada tal como se ha descrito más arriba en un amplio intervalo de temperaturas prefiriéndose temperaturas elevadas. Los solventes adecuados incluyen CH_3CN , CH_2Cl_2 y DMF.

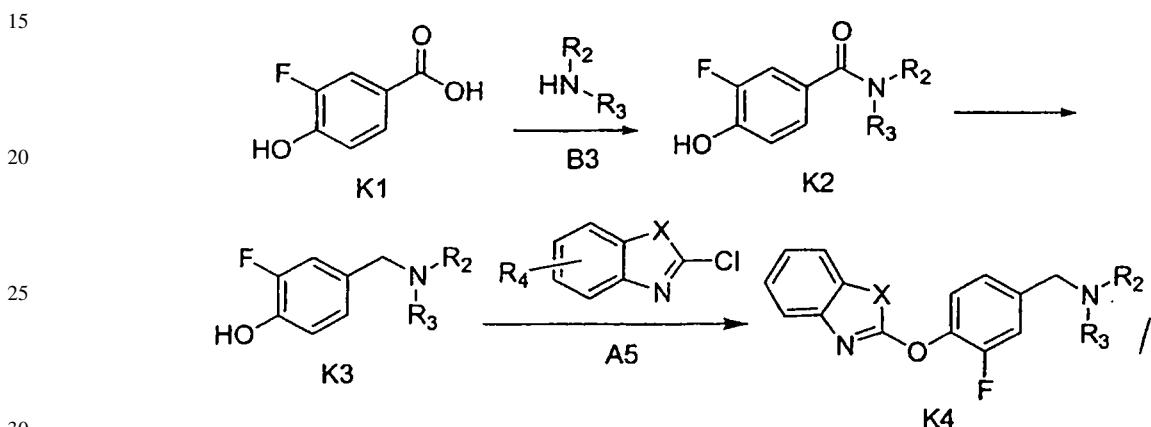
Esquema J



Haciendo referencia al Esquema J, los compuestos de la estructura J1 se pueden elaborar adicionalmente en los límites de las reivindicaciones para dar compuestos diana más funcionalizados. Por ejemplo, la hidrólisis usando procedimientos bien conocidos para las personas expertas en la técnica tales como pero sin limitarse al uso de soluciones acuosas de $LiOH$, KOH o $NaOH$, o soluciones acuosas de HCl o CH_3CO_2H , o el uso de $(CH_3)_3SiOK$. Además,

las personas expertas en la técnica reconocerán que algunos compuestos se producen más ventajosamente según un procedimiento comparado con otro, y que las sales de los compuestos deseados pueden resultar inicialmente. Los compuestos de la estructura J2 se pueden modificar adicionalmente para dar amidas usando procedimientos bien conocidos para las personas expertas en la técnica incluyendo pero sin limitarse al uso de $(COCl_2)_2$ para convertirlo al cloruro de ácido intermedio seguido por exposición a aminas de la estructura B3. Alternativamente, se pueden usar condiciones convencionales de formación de enlace de amida, incluyendo pero sin limitarse al uso de 1-(3dimetilaminopropil)-3-
5 etilcarbodiimida (EDCI), con o sin aditivos tales como HOBT, y aminas de la estructura B3. Los compuestos de la
10 estructura J4 se pueden modificar adicionalmente por aminación reductiva usando condiciones convencionales bien conocidas para las personas expertas en la técnica, incluyendo pero sin limitarse al uso de una amina de la estructura B3 y $NaBH(OAc)_3$ en un solvente apropiado tales como CH_2Cl_2 , $ClCH_2CH_2Cl$ o CF_3CH_2OH .

Esquema K



Haciendo referencia al Esquema K, ácido 3-fluoro-4-hidroxi-benzoico comercialmente disponible, K11, se convierte en las amidas K₂, con aminas de estructura B3, usando condiciones convencionales de acoplamiento de péptido bien conocidas para las personas expertas en la técnica tales como, pero sin limitarse a, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-
35 etilcarbodiimida (EDCI), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) y sus mezclas. Los solventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, CH_2Cl_2 y THF. Las amidas resultantes de estructura K₂ se reducen a las aminas de fórmula K3 en condiciones reductoras bien conocidas para las personas expertas en la técnica, incluyendo pero sin limitarse a, hidruro de aluminio y litio en un solvente apropiado tal como, pero sin limitarse a, THF. La conversión de bencilaminas K3 a los compuestos diana finales, K4, se puede realizar mediante tratamiento con el sistema de anillos aromáticos bicíclicos, A5, donde X es S ó O, en presencia de una base inorgánica adecuada en un amplio intervalo de temperaturas prefiriéndose temperaturas elevadas. Las bases inorgánicas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, K_2CO_3 , Cs_2CO_3 y sus mezclas. Los solventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetona y CH_3CN .

40 Se prevé que cuando X es NR^5 , y R^5 es un grupo protector adecuado basado en silicio, la síntesis transcurra como se ha descrito más arriba. La eliminación del grupo protector basado en silicio al final de la secuencia sintética se prevé adicionalmente que se produzca usando condiciones como las descritas en los manuales tales como (Greene y col., citado más arriba).

45

Haciendo referencia al Esquema L, se describe una forma de realización alternativa respecto a la preparación de compuestos de fórmula (I) donde n es 0. El material de partida L1, 4-hidroxibenzaldehído se convierte en los éteres de fórmula L2 mediante tratamiento con el sistema de anillos aromáticos bicíclicos, A5, donde X es S u O, en presencia de una base inorgánica adecuada en un amplio intervalo de temperaturas prefiriéndose temperaturas elevadas. Las bases inorgánicas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, K_2CO_3 , Cs_2CO_3 y sus mezclas. Los solventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetona y CH_3CN . Se prevé que cuando X es NR^5 , y R^5 es un grupo protector adecuado basado en silicio, que la síntesis transcurra como se ha descrito más arriba. La eliminación del grupo protector basado en silicio al final de la secuencia sintética se prevé adicionalmente que se produzca usando condiciones como las descritas en los manuales tales como (Greene y col., citado más arriba). Los aldehídos de fórmula L2 se convierten en las aminas de fórmula L3 bajo condiciones de afinación reductiva con aminas de fórmula B3. Los agentes reductores adecuados incluyen $Na(OAc)_3BH$ y $NaCNBH_3$, con o sin la adición de agentes activantes tales como ácido acético o $ZnCl_2$. Los solventes adecuados incluyen THF y metanol, y las temperaturas de reacción pueden oscilar entre 0°C y 70°C. Las condiciones de reacción preferidas son $Na(OAc)_3BH$ en THF a temperatura ambiente.

15 Las sales, ésteres, y amidas farmacéuticamente aceptable de los compuestos de acuerdo con la presente invención se refieren a aquellas formas de sal, éster, y amida de los compuestos de la presente invención que serían evidentes para al químico farmacéutico, es decir, aquellas que no sean tóxicas y que favorezcan las propiedades farmacocinéticas de dichos compuestos de la presente invención. Dichos compuestos que tienen favorables propiedades farmacocinéticas serán evidentes para el químico farmacéutico, es decir, aquellas que no sean tóxicas y que tengan tales propiedades farmacocinéticas que proporcionen suficiente palatabilidad, absorción, distribución, metabolismo y excreción. Otros factores, de naturaleza más práctica, que también son importantes en la selección, son el coste de las material primas, facilidad de cristalización, rendimiento, estabilidad, higroscopia y fluidez del fármaco a granel resultante.

20 25 Además, las sales aceptables de carboxilatos incluyen sodio, potasio, calcio y magnesio. Los ejemplos de sales catiónicas adecuadas incluyen bromhídrico, yodhídrico, clorhídrico, perclórico, sulfúrico, maleico, fumárico, mállico, tartárico, cítrico, benzoico, mandélico, metanosulfónico, hidroetanosulfónico, bencenosulfónico, oxálico, palmítico, 2-naftalenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclohexanosulfámico y sacárico.

30 35 40 45 Un conjunto más extenso de ejemplos de ácidos y bases que se pueden usar en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluye los siguientes: ácidos tales como acético ácido, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adipico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1 S)-canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido L-glutámico, ácido α -oxo-glutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (\pm)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-mállico, ácido malónico, ácido (\pm)-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1, 5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiociánico, ácido p-toluenosulfónico y ácido undecilénico; y bases tales como amoniaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietil)-morpholina, piperazina, hidróxido de potasio, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, aminas secundarias, hidróxido de sodio, trietanolamina, trometamina e hidróxido de cinc hidróxido. Véase, por ejemplo, S. M. Berge, y col., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977,66:1-19, que se incorpora en el presente documento por referencia.

50 55 Ejemplos de ésteres adecuados incluyen aquellos ésteres en los que uno o más sustituyentes carboxilo están sustituidos con p-metoxibenciloxicarbonilo, 2,4,6-trimetilbenciloxicarbonilo, 9-antriloxicarbonilo, $CH_3SCH_2COO^-$, tetrahidrofur-2-iloxicarbonilo, tetrahidropiran-2-iloxicarbonilo, fur-2-iloxicarbonilo, benzoilmoxicarbonilo, p-nitrobenziloxicarbonilo, 4-piridilmoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2,2,2-tribromoetoxicarbonilo, t-butiloxicarbonilo, t-amiloxicarbonilo, difenilmoxicarbonilo, trifenilmoxicarbonilo, adamantiloxicarbonilo, 2-benciloxifeniloxi-carbonilo, 4-metiltiofeniloxicarbonilo, o tetrahidropiran-2-iloxicarbonilo.

60 Los compuestos de la presente invención se pueden usar en la fabricación de medicamentos para tratar pacientes (humanos y otros mamíferos) con trastornos que implican la acción de la enzima LTA4H. Más concretamente, los compuestos de la presente invención se pueden usar en la fabricación de medicamentos para tratar las dolencias inflamatorias tales como enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) (tal como enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), artritis, psoriasis, asma, fibrosis cística, aterosclerosis, artritis reumatoide, y esclerosis múltiple.

65 La presente invención presenta composiciones farmacéuticas conteniendo dichos compuestos y procedimientos de uso de dichas composiciones en el tratamiento o prevención de dolencias mediadas por la actividad de la enzima LTA4H. De acuerdo con ello, la presente invención también contempla una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con esta invención, preferiblemente disperso en un vehículo farmacéuticamente

aceptable. El al menos un compuesto de acuerdo con esta invención está presente en dicha composición en una cantidad suficiente para inhibir la actividad de la enzima LTA4H. Mucho más concretamente, el al menos un compuesto de acuerdo con esta invención está presente en dicha composición en una cantidad anti-inflamatoria.

5 De acuerdo con lo mencionado, también se contempla en el presente documento una composición farmacéutica que comprende una cantidad anti-inflamatoria de al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención en un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición comprende una unidad de dosificación del al menos un compuesto de acuerdo con esta invención. En una práctica preferida, el al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención comprendido en la composición farmacéutica es capaz de inhibir la actividad de la enzima LTA4H en la 10 cantidad a la que el compuesto está presente en la composición farmacéutica, cuando dicha composición farmacéutica se introduce como dosis unitaria en un paciente o sujeto apropiado.

15 Los términos “dosis unitaria” y sus formas gramaticales equivalentes se usan en el presente documento para referirse a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias en pacientes humanos y otros animales, conteniendo cada unidad una cantidad farmacológica predeterminada eficaz del ingrediente activo calculado para producir el efecto farmacológico deseado. Las especificaciones de las formas de unidad de dosificación novedosas de esta invención se determinan por, y son directamente dependientes de, las propiedades del ingrediente activo y de las limitaciones inherentes a la técnica de fabricación de composiciones tales como un ingrediente activo para uso terapéutico 20 en seres humanos y otros animales.

25 20 Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar usando excipientes farmacéuticos convencionales y técnicas de composición. Son ejemplos de formas adecuadas de unidad de dosificación comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos envasados, gránulos, obleas, y similares, segregados múltiples de cualquier forma de unidad de dosificación, así como soluciones líquidas, y suspensiones. Las formas de dosificación oral pueden ser elixires, jarabes, cápsulas, comprimidos y similares. Ejemplos de vehículos sólidos incluyen aquellos materiales normalmente empleados en la fabricación de píldoras o comprimidos, tales como lactosa, almidón, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, manitol y similares, espesantes tales como tragacanto y metilcelulosa USP, SiO₂ finamente dividido, polivinilpirrolidona, estearato de magnesio, y similares. Los vehículos orales típicos incluyen etanol, glicerol, agua y similares. Todos los vehículos se pueden mezclar según necesidad con diluyentes inertes (por ejemplo, carbonatos de sodio y calcio, fosfatos de sodio y calcio, y lactosa), desintegrantes (por ejemplo, almidón de maíz y ácido algínico), diluyentes, agentes granulantes, lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, y talco), ligantes (por ejemplo, almidón y gelatina), espesantes (por ejemplo, parafina, ceras, y vaselina), agentes aromatizantes, agentes colorantes, conservantes, y similares por técnicas convencionales conocidas de las personas normalmente expertas en la técnica de preparar formas de dosificación. Los recubrimientos pueden estar presentes e incluyen, por ejemplo, monoestearato de glicerilo y/o diestearato de glicerilo. Las cápsulas para uso oral incluyen cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido, y cápsulas de gelatina blanda, en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o aceite, tal como aceite de cacahuate, parafina líquida o aceite de oliva.

35 40 Las formas de dosificación parenteral se pueden preparar usando agua u otro vehículo estéril. Para uso intramuscular, intraperitoneal, subcutáneo, e intravenoso, los compuestos de la invención generalmente se proporcionaran en soluciones acuosas o suspensiones estériles, tamponadas a un pH e isotonicidad apropiados. Los vehículos acuosos adecuados incluyen solución de Ringer, y solución isotónica de cloruro de sodio. Las suspensiones acuosas pueden incluir agentes suspensores tales como derivados de celulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, y goma tragacanto, y un agente mojante, tal como lecitina. Los conservantes adecuados para suspensiones acuosas incluyen p-hidroxibenzoato de etilo y n-propilo.

45 50 Los vehículos fisiológicamente aceptables son bien conocidos en la técnica. Ejemplos de vehículos líquidos son soluciones en los que los compuestos de acuerdo con la presente invención forman soluciones, emulsiones, y disoluciones. En las composiciones líquidas y sólidas pueden estar presentes antioxidantes compatibles, tales como metilparabeno y propilparabeno, así como endulzantes.

55 60 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden incluir emulsionantes adecuados normalmente usados en composiciones en emulsión. Dichos emulsionantes se describen en publicaciones convencionales tales como H. P. Fiedler, 1989, Lexikon der Hilfsstoffe fur Pharmazie, Kosmetik und agrenzende Gebiete, Cantor ed., Aulendorf, Alemania, y en Handbook of Pharmaceutical Excipients, 1986, American Pharmaceutical Association, Washington, DC, y la Pharmaceutical Society of Great Britain, Londres, UK, que se incorporan por referencia en el presente documento. También se pueden añadir agentes gelificantes a las composiciones de acuerdo con esta invención. Los derivados del ácido poliacrílico, tales como carbómeros, son ejemplos de agentes gelificantes, y mucho más concretamente, se usan normalmente varios tipos de carbopol, que se usan típicamente en cantidades entre aproximadamente el 0,2% y aproximadamente 2%. Las suspensiones se pueden preparar como crema, pomada, incluyendo una pomada sin agua, una emulsión agua-en-aceite, una emulsión aceite-en-agua, una emulsión en gel, o un gel.

65 Se anticipa que los compuestos de la invención se pueden administrar por rutas orales o parenterales, incluyendo administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, rectal, y tópica, así como inhalación. Para administración oral, los compuestos de la invención se proporcionarán generalmente en forma de comprimidos, cápsulas, o como solución o suspensión.

“Cantidad terapéuticamente eficaz” o “cantidad eficaz” y los términos gramaticalmente relacionados significan la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que desencadena la respuesta biológica o medicinal en un sujeto deseada por un investigador, veterinario, médico u otro personal médico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que está siendo tratado. “Sujeto” o “paciente” incluye mamíferos tales como seres humanos y animales (por ejemplo, perros, gatos, caballos, ratas, conejos, ratones, primates no humanos) necesitados de observación, experimento, tratamiento o prevención relacionada con la enfermedad o trastorno relevante. Preferiblemente, el paciente o sujeto es un ser humano.

Las dosis eficaces de los compuestos de la presente invención pueden determinarse por procedimientos convencionales. El nivel de dosificación específico requerido para cualquier paciente concreto dependerá de numerosos factores, incluyendo gravedad de la dolencia, ruta de administración, y el peso del paciente.

En general, se estima que la dosis diaria (ya se administre como dosis única o dosis divididas) estará en el intervalo entre aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 1000 mg por día, más usualmente entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 500 mg por día, y lo más usual entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 200 mg por día. Expresado como dosis por unidad de peso corporal, se preverá que una dosis típica esté comprendida entre aproximadamente 0,0001 mg/kg y aproximadamente 15 mg/kg, especialmente entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 7 mg/kg, y lo más especialmente entre aproximadamente 0,15 mg/kg y 2,5 mg/kg.

Los intervalos anticipados de dosis orales incluyen entre aproximadamente 0,01 y 500 mg/kg, diariamente, más preferiblemente entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 100 mg/kg, tomados en 1-4 dosis separadas. Algunos compuestos de la invención pueden dosificarse oralmente en el intervalo entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 50 mg/kg diariamente, mientras que otros se pueden dosificarse entre 0,05 y aproximadamente 20 mg/kg diariamente. Las dosis en infusión pueden oscilar entre aproximadamente 1,0 y aproximadamente $1,0 \times 10^4 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ de inhibidor, mezclado con un vehículo farmacéutico durante un periodo comprendido entre varios minutos y varios días. Para administración tópica, los compuestos de la presente invención se pueden mezclar con un vehículo farmacéutico a una concentración entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10% de fármaco a vehículo.

Se contempla también el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para tratar la inflamación en un paciente que tenga o sea susceptible a una dolencia inflamatoria. También se contempla el uso para tratar una dolencia mediada por LTA4H.

Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en el presente documento no están cualificadas con el término “aproximadamente”. Se entiende que, cuando se usa el término “aproximadamente” explícitamente o no, cada cantidad dada en el presente documento se debe entender referida al valor real dado, y también significa referirse a la aproximación de dicho valor dado que se infiera razonablemente basado en los conocimientos normales de la técnica, incluyendo aproximaciones debidas a las condiciones experimentales y/o de medida para dicho valor dado. Cuando se proporcione un rendimiento como porcentaje, dicho rendimiento se refiere a una masa de la entidad para la que se proporciona el rendimiento con respecto a la máxima cantidad de la misma entidad que podría obtenerse en las condiciones estequiométricas concretas. Las concentraciones que se proporcionan como porcentaje se refieren a relaciones ponderales, a no ser que se indique de otra forma.

Ejemplos

Con el fin de ilustrar la invención, se incluyen los siguientes ejemplos. Estos ejemplos no limitan la invención. Sólo se indican para sugerir un procedimiento de realizar la invención. Las personas expertas en la técnica pueden encontrar otros procedimientos de realizar la invención que sean obvios para ellos. Sin embargo, esos procedimientos se consideran están dentro del alcance de esta invención.

50 Procedimientos experimentales generales

Los espectros de RMN se obtuvieron en un espectrómetro Bruker modelo DPX400 (400 MHz) o bien DPX500 (500 MHz). El formato de los datos de ^1H RNM siguientes es: desplazamiento químico en ppm campo abajo del patrón de tetrametilsilano (multiplicidad, constante de acoplamiento J en Hz, integración).

55 Los espectros de masas se obtuvieron en un espectrómetro Agilent serie 1100 MSD usando ionización por electropulverización (ESI) en modo positivo o negativo según se indica. La “masa calculada” de una fórmula molecular es la masa monoisotópica del compuesto.

60 Los tiempos de retención de HPLC en fase invertida se recogen en minutos, usando los procedimientos y condiciones detalladas a continuación.

Instrumento: Gilson 215

65 Solvente: CH_3CN (ácido trifluoroacético al 0,05%, TFA)/ H_2O (TFA al 0,05%)

Caudal: 25 ml/min

ES 2 311 858 T3

Gradiente: 0 min a CH₃CN al 10%; 20 min rampa lineal hasta CH₃CN al 99%;

Columna: YMC-Pack ODS-A AA12505-1530WT SH-362-5 (S-5 μ m, 12 nM, 150x30 mm)

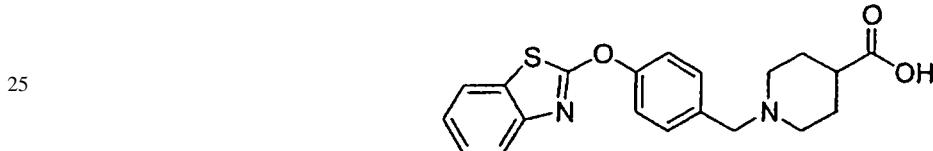
5 Temperatura: 25°C

Longitud de onda: detección doble a 220 y 254 nM

10 La cromatografía instantánea en columna se llevó a cabo usando sistemas ISCO Foxi 200 o ISCOOPTIX 10X empleando una de las siguientes columnas preempaquetadas comercialmente disponible: Biotage 40S (SiO₂ 40 g), Biotage 40M (SiO₂ 90 g), Biotage 40L (SiO₂ 120 g), Biotage 65M (SiO₂ 300 g) o ISCO Redisep (SiO₂, 10 g, 12 g, 35 g, 40 g, o 120 g).

15 Tal como se indica en el contexto de la descripción escrita, los compuestos de esta invención que se detallan en el presente documento para los que no se documenta preparación explícita se pueden preparar mediante procedimientos análogos a los descritos en el presente documento a la luz del conocimiento de una persona experta en la técnica y a las enseñanzas que se proporcionan en el presente documento.

20 Ejemplo 250



30 *Ácido 1-[4-(benzotiazol-2-oxo)-bencil]-piperidina-4-carboxílico*

A. *Etil éster del ácido 1-(4-benciloxi-bencil)-piperidina-4-carboxílico*. Una mezcla de cloruro de 4-benciloxibenzoilo (15,2 g, 65,3 mmol), etil éster del ácido isomípecótico (15 ml, 97 mmol), y K₂CO₃ (13,5 g, 97,6 mmol) en CH₃CN (300 ml) se agitó a reflujo durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El solvente se eliminó a presión reducida para dar un aceite dorado transparente. Este material se diluyó con iPrOH (100 ml), y la mezcla se filtró. El sólido se secó al aire para dar un sólido blanco (19,7 g, rendimiento del 85%). TLC (SiO₂, acetona al 15%/CH₂Cl₂): R_f = 0,32. MS (ESI): masa calculada para C₂₂H₂₇NO₃, 353,2; m/z encontrada, 354,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 7,44 (d, J = 7,1, 2H), 7,39 (t, J = 7,1, 2H), 7,33 (d, J = 7,2, 1H), 7,18 (d, J = 8,2, 2H), 6,94 (2H, J = 8,6, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,04 (q, J = 7,09, 2H), 2,72 (d, J = 11,5, 2H), 2,32-2,18 (m, 1H), 1,94 (t, J = 11,6, 2H), 1,76 (d, J = 10,2, 2H), 1,59-1,48 (m, 2H), 1,17 (t, J = 7,1, 3H).

B. *etil éster del ácido 1-(4-hidroxi-bencil)-piperidina-4-carboxílico*. El etil éster del ácido 1-(4-benciloxi-bencil)-piperidina-4-carboxílico (10,0 g, 28,3 mmol) se disolvió en etanol/acetato de etilo 1:1 (150 ml). A esta solución se añadió Pd sobre carbono (10% en peso, 503 mg) en forma de suspensión en etanol (5,0 ml). La suspensión resultante se llevó a un hidrogenador Parr a 40 psi (2,76 x 10⁵ N/m²) de H₂ y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de tierra de diatomeas, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un aceite dorado transparente. El aceite se purificó en SiO₂ (90 g; acetona al 50%/CH₂Cl₂) para dar un sólido blanco (2,0 g, rendimiento del 27%). TLC (SiO₂, acetona al 50%/CH₂Cl₂): R_f = 0,32. MS (ESI): masa calculada para C₁₅H₂₁NO₃, 263,2; m/z encontrada, 264,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 9,25 (s, 1H), 7,05 (d, J = 8,4, 2H), 6,68 (d, J = 8,4, 2H), 4,04 (q, J = 7,1, 2H), 3,34 (s, 2H), 2,71 (d, J = 11,5, 2H), 2,32-2,18 (m, 1H), 1,92 (t, J = 11,6, 2H), 1,76 (d, J = 10,2, 2H), 1,59-1,48 (m, 2H), 1,17 (t, J = 7,1, 3H).

C. *Etil éster del ácido 1-[4-(benzotiazol-2-oxo)-bencil]-piperidina-4-carboxílico*. A una solución en agitación de etil éster del ácido 1-(4-hidroxi-bencil)-piperidina-4-carboxílico (508 mg, 1,93 mmol) en CH₃CN (15 ml), se añadió K₂CO₃ (564 mg, 4,1 mmol) y 2-clorobenzotiazol (0,50 ml, 4,0 mmol). La suspensión se calentó hasta 80°C y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y a continuación se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó en SiO₂ (12 g; acetona al 0-15%/CH₂Cl₂) para dar un aceite incoloro y pegajoso (717 mg, rendimiento del 94%). TLC (SiO₂, acetona al 15%/CH₂Cl₂): R_f = 0,5. MS (ESI): masa calculada para C₂₂H₂₄N₂O₃S, 396,2; m/z encontrada, 397,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 7,92 (d, J = 8,0, 1H), 7,68 (d, J = 8,0, 1H), 7,48-7,33 (m, 5H), 7,33 (t, J = 7,1, 1H), 4,06 (q, J = 7,1, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,76 (d, J = 11,5, 2H), 2,34-2,22 (m, 1H), 2,02 (t, J = 11,6, 2H), 1,80 (d, J = 10,2, 2H), 1,64-1,54 (m, 2H), 1,18 (t, J = 7,1, 3H).

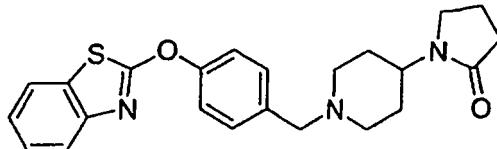
65 D. *Ácido 1-[4-(benzotiazol-2-oxo)-bencil]-piperidina-4-carboxílico*. A una solución en agitación de etil éster del ácido 1-[4-(benzotiazol-2-oxo)-bencil]-piperidina-4-carboxílico (663 mg, 1,7 mmol) en 25% iPrOH/H₂O (20 ml) se añadió hidróxido de potasio (206 mg, 3,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, y la solución se trató hasta pH 5,5 con HCl 1 M. La solución resultante se extrajo con iPrOH al 10%/CHCl₃ (3 x 50

ml). Los extractos combinados (MgSO_4), se filtraron, y concentraron bajo presión reducida para dar un sólido blanco (561 mg, rendimiento del 91%). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ON}_2\text{O}_3\text{S}$, 368,1; m/z encontrada, 369,3 [$\text{M}+\text{H}$]⁺, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7,92 (d, J = 7,6, 1H), 7,69 (d, J = 7,6, 1H), 7,48-7,34 (m, 5H), 7,33 (t, J = 7,1, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,76 (d, J = 11,4, 2H), 2,22-2,11 (m, 1H), 2,02 (t, J = 11,2, 2H), 1,80 (d, J = 13,2, 2H), 1,62-1,48 (m, 2H), 1,18 (t, J = 7,1, 3H).

Ejemplo 251

10

15



1-[1-[4-(Benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il]-pirrolidin-2-ona

20 A. *4-(Benzotiazol-2-iloxy)-benzaldehído*. A una mezcla de 4-hidroxibenzaldehído (1 g, 8,2 mmol) y 2-clorobenzotiazol (2,03 ml, 16,4 mmol) en CH_3CN (100 ml) se añadió Cs_2CO_3 (5,5 g, 17,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 24 h. La mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de tierra de diatomeas y concentró bajo presión reducida para dar el producto bruto como un aceite naranja. El aceite se trituró con hexanos/ CH_2Cl_2 (100 ml) y se decantó la capa de solvente y se concentró bajo presión reducida para dar un aceite naranja que se purificó adicionalmente en SiO_2 (120 g; acetato de etilo 0-50%/hexanos) para dar un sólido blanco (853 mg, rendimiento del 41%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl_3): 10,1 (s, 1H), 7,97-7,78 (m, 2H), 7,78-7,70 (m, 2H), 7,60-7,50 (m, 2H), 7,48-7,38 (m, 1H), 7,36-7,30 (m, 1H).

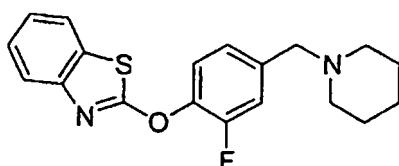
25 B. *1-[1-f4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona*. Una mezcla de 4-(benzoazol-2-iloxy)-benzaldehído (500 mg, 1,9 mmol), clorhidrato de 1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona (440 mg, 2,2 mmol), Et_3N (300 μl , 2,2 mmol) y tamices moleculares (500 mg, triturado, 4A) en $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla resultante se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (830 mg, 3,92 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, se filtró a través de tierra de diatomeas, se aclaró con CH_2Cl_2 (50 ml) y concentró bajo presión reducida para dar el producto bruto como un aceite amarillo. El producto bruto se purificó en SiO_2 (40 g; acetona al 0-100%/ CH_2Cl_2) para dar un aceite transparente que cristalizó en reposo (287 mg, rendimiento del 36%). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, 407,5; m/z encontrada, 408,3 [$\text{M}+\text{H}$]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,76 (d, J = 8,0, 1H), 7,69 (d, J = 8,0, 1H), 7,41-7,30 (m, 3H), 7,35-7,27 (m, 3H), 4,46-3,98 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,36 (t, J = 6,9, 2H), 2,97 (d, J = 11,7, 2H), 2,40 (t, J = 8,1, 2H), 2,17-1,97 (m, 4H), 1,81-1,62 (m, 4H).

40

Ejemplo 252

45

50



2-(2-Fluoro-4-piperidin-1-ilmetil-fenoxy)-benzotiazol

55 A. *(3-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-piperidin-1-il-metanona*. Una solución de ácido 3-fluoro-4-hidroxibenzoico (5,0 g, 32 mmol), piperidina (5 ml, 51 mmol), y EDCI (9,3 g, 49 mmol) en H_2Cl_2 (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se añadió a CH_2Cl_2 (200 ml) y se lavó con HCl 1 M (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO_4), y concentraron bajo presión reducida para dar un aceite dorado transparente. El aceite se purificó en SiO_2 (120 g; acetona al 0-10%/ CH_2Cl_2) para dar un sólido blanco (2,4 g, rendimiento del 34%). TLC (SiO_2 , acetona al 15%/ CH_2Cl_2): R_f = 0,35. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{FNO}_2$, 223,1; m/z encontrada, 224,3 [$\text{M}+\text{H}$]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 10,26 (s, 1H), 7,18 (d, J = 11,6, 1H), 7,00 (d, J = 8,3, 1H), 6,98 (t, J = 8,5, 1H), 3,42 (br s, 4H), 1,65-1,45 (m, 6H).

60 B. *2-Fluoro-4-piperidin-1-ilmetil-fenol*. Una solución de hidruro de aluminio y litio (1,9 g, 50 mmol) en THF (40 ml) se agitó a 5°C. A la mezcla se añadió (3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-piperidin-1-il-metanona (2,3 g, 10,4 mmol) en THF (10 ml) durante 15 min y a continuación la mezcla se calentó hasta 0°C. Tras 20 h la mezcla se enfrió hasta 5°C y se añadió NH_4Cl saturado (200 ml) seguido por CH_2Cl_2 (200 ml). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), y

se concentró bajo presión reducida para dar un sólido blanco (812 mg, rendimiento del 37%). TLC (SiO₂, acetona): R_f = 0,22. MS (ESI): masa calculada para C₁₂H₁₆FNO, 209,1; m/z encontrada, 210,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 6,58 (d, J = 13,4, 1H), 6,48 (d, J = 8,2, 1H), 6,40 (t, J = 9,9, 1H), 3,14 (s, 2H), 2,24 (br s, 4H), 1,54-1,30 (m, 6H).

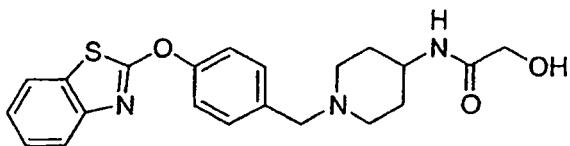
5 C. 2-(2-Fluoro-4-piperidin-1-ilmetil-fenoxy)-benzotiazol. A una solución en agitación de 2-fluoro-4-piperidin-1-ilmetil-fenol (152 mg, 0,73 mmol) en CH₃CN (10 ml), se añadió K₂CO₃ (201 mg, 1,5 mmol) y 2-clorobenzotiazol (0,14 ml, 1,1 mmol). La suspensión se calentó hasta 80°C y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y a continuación se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó en SiO₂ (12 g; acetona al 0-50%/CH₂Cl₂) para dar un aceite dorado transparente (142 mg, rendimiento del 57%). TLC (SiO₂, acetona al 50%/CH₂Cl₂): R_f = 0,44. MS (ESI): masa calculada para C₁₉H₁₉FN₂OS, 342,1; m/z encontrada, 343,3 [M+H]⁺, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 7,95 (d, J = 7,9, 1H), 7,69 (d, J = 7,5, 1H), 7,56 (t, J = 8,2, 1H), 7,47-7,32 (m, 3H), 7,44 (d, J = 15,4, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,36 (s, 4H), 1,63-1,37 (m, 6H).

15

Ejemplo 253

20

25



30 N-(1-[4-(Benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il)-hidroxi-acetamida

30 A. *terc*-butil éster del ácido{1-[4-(Benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-carbámico. Una mezcla de 4-(benzotiazol-2-iloxy)-benzaldehído (ejemplo 251, etapa A, 500 mg, 1,9 mmol), *terc*-butil éster del ácido piperidin-4-il-carbámico (785 mg, 3,9 mmol) y tamices moleculares (500 mg, triturado, 4A) en CICH₂CH₂Cl (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. A la mezcla de reacción resultante se añadió NaBH(OAc)₃ en porciones durante 1,5 h (4 x 207 mg, 3,9 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, se filtró a través de tierra de diatomeas y se aclaró con CH₂Cl₂ (50 ml). El filtrado se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (1 x 25 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró bajo presión reducida para dar el producto bruto como un aceite amarillo claro. El producto bruto se purificó en SiO₂ (40 g; NH₃ 2 M al 0-5% en CH₃OH/CH₂Cl₂) para dar una espuma blanca (504 mg, rendimiento del 59%). MS (ESI): masa calculada para C₂₄H₂₉N₃O₃S, 439,6; m/z encontrada, 440,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,74 (d, J = 8,0, 1H), 7,67 (d, J = 8,0, 1H), 7,42-7,36 (m, 3H), 7,32-7,24 (m, 3H), 4,44 (brs, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,82-2,76 (m, 2H), 2,16-2,06 (m, 2H), 1,96-1,88 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,48-1,38 (m, 2H).

45 B. 1-[4-Benzotiazol-2-iloxy]-bencil]-piperidin-4-ilamina. A una solución de *terc*-butil éster del ácido {1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-carbámico (200 mg, 0,45 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) a 0°C se añadió HCl 4 N en dioxano (1,8 ml, 7,2 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El producto deseado se aisló mediante filtración y se aclaró con Et₂O (50 ml) para dar un polvo blanco (187 mg, rendimiento del 100%). MS (ESI): masa calculada para C₁₉H₂₁N₃OS, 339,5; m/z encontrada, 340,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,68-7,64 (m, 1H), 7,58-7,52 (m, 2H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,52-3,46 (m, 2H), 3,36-3,28 (m, 1H), 3,08-2,99 (m, 2H), 2,16-2,08 (m, 2H), 1,92-1,80 (m, 2H).

55 C. {1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-ilcarbamoil}-metil éster del ácido acético. A una solución de diclorhidrato de {1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-ilamina (413 mg, 1,0 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) a temperatura ambiente se añadió TEA (0,70 ml, 5,0 mmol), seguido por cloruro de acetoxiacetilo (0,16 ml, 1,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se disolvió en CH₂Cl₂ (100 ml), se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (1 x 25 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró bajo presión reducida para dar el producto bruto como un sólido color crema. El producto bruto se purificó en SiO₂ (40 g; CH₃OH al 0-10%/CH₂Cl₂) para dar un sólido blanco (410 mg, rendimiento del 93%). MS (ESI): masa calculada para C₂₃H₂₅N₃O₄S, 439,2; m/z encontrada, 440,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,72 (d, J = 7,8, 1H), 7,65 (d, J = 8,1, 1H), 7,40-7,35 (m, 3H), 7,32-7,23 (m, 3H), 6,11 (d, J = 8,3, 1H), 4,53, (s, 2H), 3,93-3,82 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,83 (d, J = 11,9, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,14 (t, J = 11,9, 2H), 1,93 (d, J = 12,1, 2H), 1,56-1,45 (m, 2H).

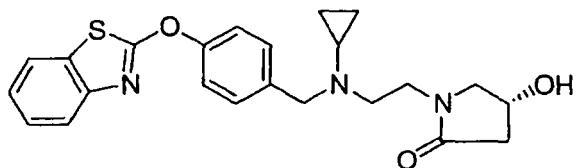
60 D. N-(1-[4-(Benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il)-2-hidroxi-acetamida. A una solución de {1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-ilcarbamoil}-metil éster del ácido acético (368 mg, 0,84 mmol) en THF (30 ml), CH₃OH (10 ml) y H₂O (10 ml) se añadió hidróxido de litio (80,2 mg, 3,34 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (30 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida para dar el producto bruto como un sólido color crema. El producto

bruto se purificó en SiO_2 (40 g; CH_3OH al 0-10%/ CH_2Cl_2) para dar un sólido blanco (297mg, rendimiento del 82%). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$, 397,2; m/z encontrada, 398,3 [$\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,72 (d, J = 7,8, 1H), 7,65 (d, J = 8,1, 1H), 7,40-7,35 (m, 3H), 7,31-7,23 (m, 3H), 6,83 (d, J = 8,1, 1H), 5,33 (br s, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,87-3,75 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,85 (d, J = 11,4, 2H), 2,14 (t, J = 10,9, 2H), 1,92 (d, J = 12,6, 2H), 1,56-1,43 (m, 2H).

Ejemplo 254

10

15

20 *1-(2-[[4-(Benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-ciclopropil-amino]-etil)-4-hidroxi-pirrolidin-2-ona*

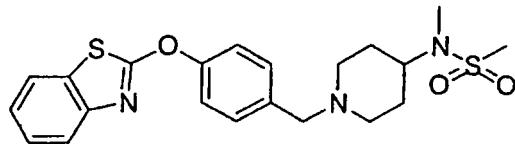
A. *4-(Benzotiazol-2-iloxi)-bencil-ciclopropil-amina*. Una mezcla de 4-(benzotiazol-2-iloxi)-benzaldehído (5,0 g, 19,6 mmol), ciclopropilamina (3,35 g, 58,7 mmol) en $\text{CICH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (80 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. A la mezcla de reacción resultante se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ en porciones durante 1,5 h (4 x 2,1 g, 39,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, se filtró a través de tierra de diatomeas y se aclaró con CH_2Cl_2 (500 ml). El filtrado se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (1 x 250 ml), se secó (Na_2SO_4) y concentró bajo presión reducida para dar el producto bruto como un aceite amarillo claro. El producto bruto se purificó en SiO_2 (330 g; CH_3OH al 0-5%/ CH_2Cl_2) para dar un sólido blanco (3,95 g, rendimiento del 68%). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}$, 296,1; m/z encontrada, 297,3 [$\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,72 (d, J = 8,1, 1H), 7,63 (d, J = 8,1, 1H), 7,40-7,33 (m, 3H), 7,32-7,27 (m, 2H), 7,24 (t, J = 8,1, 1H), 3,85 (s, 2H), 2,19-2,12 (m, 1H), 1,86 (br s, 1H), 0,48-0,35 (m, 4H).

B. *Terc-butil éster del ácido (2-[[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-ciclopropil-amino]-etil)-carbámico*. A una solución de [4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-ciclopropil-amina (2,96 g, 10 mmol) en CH_3CN (40 ml) a temperatura ambiente se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (3,48 ml, 20 mmol), seguido por *terc*-butil éster del ácido (2-bromo-etyl)-carbámico (3,36 g, 15 mmol). La mezcla resultante se calentó a 60°C durante toda la noche. La mezcla se enfrió y disolvió en CH_2Cl_2 (200 ml), se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (1 x 25 ml) y H_2O (2 x 25 ml), se secaron (Na_2SO_4) y concentraron bajo presión reducida para dar el producto bruto como un sólido amarillo claro. El producto bruto se purificó en SiO_2 (120 g; acetato de etilo al 0-50%/hexanos) para dar un sólido blanco (3,44 g, rendimiento del 78%). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$, 439,2; m/z encontrada, 440,4 [$\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,73 (d, J = 8,1, 1H), 7,64 (d, J = 8,1, 1H), 7,39-7,22 (m, 6H), 4,75 (br s, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,25 (dd, J = 5,8, 6,1, 2H), 2,65 (t, J = 6,3, 2H), 1,82-1,75 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 0,54-0,48 (m, 2H), 0,43-0,37 (m, 2H).

C. *N1-[4-(Benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-N1-ciclopropil-etano-1,2-diamina*. A una solución de *terc*-butil éster del ácido (2-[[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-ciclopropil-amino]-etil)-carbámico en CH_2Cl_2 (16 ml) a 0°C se añadió ácido trifluoroacético en dioxano (4 ml) gota a gota. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró bajo presión reducida para dar el producto bruto como un aceite amarillo claro. El aceite se disolvió en CH_2Cl_2 (100 ml), se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (1 x 25 ml), se secó (Na_2SO_4) y concentró bajo presión reducida para dar el producto como un aceite transparente. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{OS}$, 339,1; m/z encontrada, 340,4 [$\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,71 (d, J = 8,1, 1H), 7,61 (d, J = 8,1, 1H), 7,37-7,18 (m, 6H), 3,75 (s, 2H), 2,76 (t, J = 6,3, 2H), 2,60 (t, J = 6,3, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,79-1,73 (m, 1H), 0,51-0,45 (m, 2H), 0,42-0,37 (m, 2H).

D. *1-(2-[[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-ciclopropil-amino]-etil)-4-hidroxi-pirrolidin-2-ona*. A una solución de *N1*-[4-(Benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-*N1*-ciclopropil-etano-1,2-diamina (1,5 g, 4,4 mmol) en CH_3CN (18 ml) a temperatura ambiente se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (1,5 ml, 6,63 mmol), seguido por etil éster del ácido 4-(R)-bromo-3-hidroxi-butírico (1,11 g, 5,3 mmol). La mezcla resultante se calentó a 60°C durante la noche. La mezcla se enfrió y disolvió en CH_3Cl_2 (100 ml), se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (1 x 10 ml) y H_2O (2 x 10 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo presión reducida para dar el producto bruto como un aceite marrón claro. El producto bruto se purificó en HPLC de fase invertida (0-99%, TFA al 0,05% en $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$) para dar un aceite transparente (435 mg, rendimiento del 18,3%). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$, 423,2; m/z encontrada, 424,3 [$\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,64 (d, J = 8,1, 1H), 7,58-7,54 (m, 2H), 7,49 (d, J = 8,1, 1H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,26 (t, J = 7,6, 1H), 7,16 (t, J = 7,6, 1H), 4,48 (dd, J = 8,8, 12,9, 2H), 4,32 (t, J = 5,8, 1H), 3,84-3,75 (m, 1H), 3,64-3,56 (m, 2H), 3,38 (t, J = 6,3, 2H), 3,24 (t, J = 10,9, 1H), 2,73-2,66 (m, 1H), 2,59 (dd, J = 6,3, 11,1, 1H), 2,15 (d, J = 17,2, 1H), 0,79 (d, J = 6,6, 4H).

Ejemplo 255

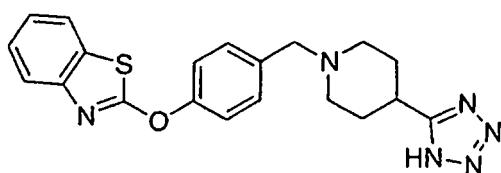
10 *N*-1-[4-(Benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il]-N-metil-metanosulfonamida

A. *Terc-butil éster del ácido {1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-metil-carbámico*. Una mezcla de 4-(benzotiazol-2-iloxi)-benzaldehído (4,4 g, 17,2 mmol), *terc-butil éster del ácido metil-piperidin-4-il-carbámico* (4,06 g, 18,9 mmol) en $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (172 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. A la mezcla de reacción resultante se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ en porciones durante 1,5 h (4 x 1,82 g, 34,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, se filtró a través de tierra de diatomeas y se aclaró con CH_2Cl_2 (300 ml). El filtrado se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (1 x 50 ml), se secó (Na_2SO_4) y concentró bajo presión reducida para dar el producto bruto como un aceite amarillo claro. El producto bruto se purificó en SiO_2 (330 g; acetato de etilo al 0-100%/hexanos) para dar una espuma amarillo claro (3,75 g, rendimiento del 48%). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$, 453,2; m/z encontrada, 454,5 [$\text{M}+\text{H}$]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,73 (d, J = 8,1, 1H), 7,66 (d, J = 8,1, 1H), 7,41-7,35 (m, 3H), 7,33-7,23 (m, 3H), 4,13-3,94 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,93 (d, J = 11,6, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,08 (t, J = 11,6, 2H), 1,81-1,69 (m, 2H), 1,65-1,57 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

B. *{1-[4-(Benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-metil-amina*. A una solución de *terc-butil éster del ácido {1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-metil-carbámico* (3,7 g, 8,2 mmol) en CH_2Cl_2 (41 ml) a 0°C se añadió HCl 4 N en dioxano (8,2 ml, 32,6 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El producto deseado se aisló mediante filtración y se lavó con Et_2O (150 ml) para dar un polvo blanco (3,38 g, rendimiento del 97%). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{OS}$, 353,2; m/z encontrada, 354,4 [$\text{M}+\text{H}$]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,92 (br s, 1H), 7,72 (d, J = 8,1, 1H), 7,63 (d, J = 8,1, 1H), 7,39-7,33 (m, 3H), 7,30-7,21 (m, 3H), 3,49 (s, 2H), 2,98-2,86 (m, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,08-1,98 (m, 4H), 1,84-1,71 (m, 2H).

C. *N*-[4-(Benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il-N-metil-metanosulfonamida. A una solución de diclorhidrato de {1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-metil-amina (354 mg, 1,0 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) a temperatura ambiente se añadió TEA (0,70 ml, 5,0 mmol), seguido por cloruro de metanosulfonilo (0,12 ml, 1,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se disolvió en CH_2Cl_2 (100 ml), se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (1 x 25 ml), se secó (Na_2SO_4) y concentró bajo presión reducida para dar el producto bruto como un sólido amarillo claro. El producto bruto se purificó en SiO_2 (40 g; CH_3OH al 0-10%/ CH_2Cl_2) para dar un sólido blanco (378 mg, rendimiento del 88%). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$, 431,1; m/z encontrada, 432,4 [$\text{M}+\text{H}$]⁺. ¹H RMN(400 MHz, CDCl_3): 7,73 (d, J = 8,1, 1H), 7,66 (d, J = 8,1, 1H), 7,41-7,35 (m, 3H), 7,33-7,23 (m, 3H), 3,80-3,70 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,96 (d, J = 11,6, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,08 (t, J = 11,6, 2H), 1,89-1,77 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 2H).

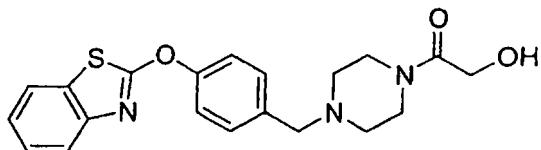
45 Ejemplo 256



55 2-{4-[4-(1H-Tetrazol-5-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenoxi}-benzotiazol

Una solución de 4-(benzotiazol-2-iloxi)-benzaldehído (ejemplo 251 etapa A, 620 mg, 2,4 mmol), clorhidrato de 4-(1H-tetrazol-5-il)-piperidina (565 mg, 3,0 mmol), y Et_3N (0,43 ml, 3,1 mmol) en THF al 30%/ CH_2Cl_2 (35 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla en agitación se añadió $\text{Na}(\text{AcO})_3\text{BH}$ (787 mg, 3,7 mmol). Tras 20 h la mezcla de reacción se añadió a iPrOH al 10%/ H_2O (50 ml) y la capa orgánica se separó y se secó (MgSO_4). El solvente se eliminó a presión reducida para dar un aceite amarillo pegajoso. Este material se diluyó con etanol (10 ml), se calentó a 80°C, y se filtró en caliente. Al filtrado se añadió Et_2O (10 ml) y el matraz se enfrió sobre hielo. Se formó un sólido y se filtró para dar un sólido blanco (48 mg, rendimiento del 5%). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{OS}$, 392,1; m/z encontrada, 393,4 [$\text{M}+\text{H}$]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7,95 (d, J = 7,9, 1H), 7,70 (d, J = 7,9, 1H), 7,53-7,35 (m, 5H), 7,33 (t, J = 7,9, 1H), 3,59 (s, 2H), 3,09-3,00 (m, 1H), 2,91 (d, J = 10,8, 2H), 2,22 (t, J = 9,8, 2H), 1,85-1,72 (m, 2H).

Ejemplo 257

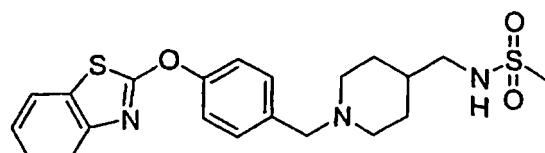
10 *1-[4-(Benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperazin-1-il]-2-hidroxi-etanona*

15 A. *Terc-butil éster del ácido 4-[4-(Benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperazina-1-carboxílico.* Una mezcla de 4-(benzotiazol-2-iloxy)-benzaldehído (2,5 g, 9,8 mmol), terc-butil éster-2-ona del ácido piperazina-1-carboxílico (3,7 g, 19,6 mmol) y tamices moleculares (2,5 g, triturado, 4A) en $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. A la mezcla de reacción resultante se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ en porciones durante 1,5 h (4 x 504 mg, 19,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, se filtró a través de tierra de diatomeas y se aclaró con CH_2Cl_2 (200 ml). El filtrado se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (1 x 50 ml), se secó (Na_2SO_4) y concentró bajo presión reducida para dar el producto bruto como un semisólido amarillo. El producto bruto se purificó en SiO_2 (120 g; acetona al 0-100%/ CH_2Cl_2) para dar un sólido color crema (1,72 g, rendimiento del 42%). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$, 425,5; m/z encontrada, 426,4 [$\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,74 (d, $J = 8,2$, 1H), 7,67 (d, $J = 8,2$, 1H), 7,42-7,37 (m, 3H), 7,4-7,25 (m, 3H), 3,53 (s, 2H), 3,45 (br t, $J = 4,9$, 4H), 2,41 (br t, $J = 4,5$, 4H), 1,46 (s, 9H).

25 B. *2-(4-Piperazin-1-ilmetil-fenoxy)-benzotiazol.* Una solución de terc-butil éster del ácido 4-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperazina-1-carboxílico (1,7 g, 4,0 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) a 0°C se añadió HCl 4 N en dioxano (5 ml, 20 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró bajo presión reducida para dar el producto bruto como un sólido blanco. El producto bruto se trituró con Et_2O (50 ml) y se aisló mediante filtración para dar el producto deseado como un polvo blanco (1,37 g, rendimiento del 87%). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$, 325,4; m/z encontrada, 326,3 [$\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,81 (d, $J = 8,0$, 1H), 7,77-7,72 (m, 2H), 7,62 (d, $J = 8,2$, 1H), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,62 (br s, 8H).

35 C. *1-[4-(4-(Benzotiazol-2-iloxy)-bencil)-piperidin-1-il]-2-hidroxi-etanona.* A una mezcla de ácido glicólico (47 mg, 0,62 mmol) y HOBT (1,25 ml, 0,62 mmol, 0,5 M en DMF) en CH_2Cl_2 (25 ml) se añadió 2-(4-piperazin-1-ilmetil-fenoxy)-benzotiazol (150 mg, 0,42 mmol) seguido por EDCI (150 mg, 0,79 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, se diluyó con CH_2Cl_2 (50 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (1 x 20 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y concentró bajo presión reducida para dar el producto bruto como un aceite amarillo claro. El producto bruto se purificó en SiO_2 (40 g; NH_3 2 M 0-3% en $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) para dar una espuma blanca (93 mg, rendimiento del 59%). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$, 383,5; m/z encontrada, 384,4 [$\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,74 (d, $J = 8,0$, 1H), 7,68 (d, $J = 8,0$, 1H), 7,45-7,25 (m, 6H), 4,16 (d, $J = 4,1$, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,64-3,61 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,32-3,25 (m, 2H), 2,53-2,44 (m, 4H).

45 Ejemplo 258

55 *N-[1-[4-(Benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-ilmetil]-metanosulfonamida*

60 A. *Terc-butil éster del ácido {1-[4-(Benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-ilmetil-carbámico.* Una mezcla de 4-(benzotiazol-2-iloxy)-benzaldehído (1,0 g, 3,9 mmol), terc-butil éster del ácido piperidin-4-ilmetil-carbámico (1,3 g, 5,9 mmol) y tamices moleculares (1,0 g, triturado, 4A) en $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. A la mezcla resultante se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ en porciones durante 1,5 h (4 x 412 mg, 7,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, se filtró a través de tierra de diatomeas y se aclaró con CH_2Cl_2 (100 ml). El filtrado se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (1 x 50 ml), se secó (Na_2SO_4) y concentró bajo presión reducida para dar el producto bruto como un semisólido amarillo. El producto bruto se purificó en SiO_2 (40 g; acetona al 0-100%/ CH_2Cl_2) para dar una espuma blanca (890 mg, rendimiento del 50%). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$, 453,6; m/z encontrada, 454,4 [$\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,74 (d, $J = 8,0$, 1H), 7,67 (d, $J = 8,0$, 1H), 7,41-7,36 (m, 3H), 7,32-7,24 (m, 3H), 4,59 (br s, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,06-3,00 (m, 2H), 2,94-2,88 (m, 2H), 1,97 (t, $J = 11,4$, 2H), 1,68 (d, $J = 11,4$, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,22-1,33 (m, 2H).

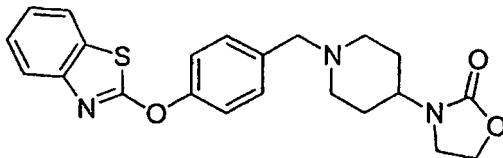
5 **B. C-[1-[4-(Benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il]-metilamina.** A una solución de terc-butil éster del ácido {1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-ilmetil}-carbámico (866 mg, 1,9 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) a 0°C se añadió HCl 4 N en dioxano (2,4 ml, 9,5 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y se concentró bajo presión reducida para dar el producto bruto como un sólido blanco. El producto bruto se trituró con Et_2O (50 ml) y se aisló mediante filtración para dar el producto deseado como un polvo blanco (813 mg, rendimiento del 100%). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{OS}$, 353,5; m/z encontrada, 354,4 [$\text{M}+\text{H}$]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,80 (d, J = 8,0, 1H), 7,69 (d, J = 8,6, 2H), 7,60 (d, J = 8,0, 1H), 7,51 (d, J = 8,6, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,78 (br d, J = 12,7, 1H), 2H), 3,13-3,04 (m, 2H), 2,89 (d, J = 6,6, 2H), 2,08-1,92 (m, 3H), 1,68-1,56 (m, 2H).

10 10 **C. N-[1-[4-(Benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-ilmetil]-metanosulfonamida.** A una mezcla de C-[1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il]-metilamina (150 mg, 0,39 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se añadió Et_3N (400 μl , 2,86 mmol). La mezcla resultante se enfrió hasta 0°C y se añadió $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ con una jeringuilla. (41 μl , 0,52 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, se diluyó con CH_2Cl_2 (10 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (1 x 5 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y concentró bajo presión reducida para dar el producto bruto como un sólido blanco. El producto bruto se purificó en SiO_2 (10 g; NH_3 2 M al 0-3% en $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) para dar un sólido blanco (112 mg, rendimiento del 67%). MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$, 431,6; m/z encontrada, 432,4 [$\text{M}+\text{H}$]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,74 (d, J = 8,0, 1H), 7,67 (d, J = 8,0, 1H), 7,42-7,36 (m, 3H), 7,33-7,25 (m, 3H), 4,25 (br t, J = 6,6, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,04 (d, J = 6,6, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,91-2,84 (m, 2H), 1,98 (t, J = 11,7, 2H), 1,74 (br d, J = 12,7, 2H), 1,60-1,48 (m, 2H), 1,36-1,24 (m, 2H).

Ejemplo 259

25

30



3-[1-[4-(Benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il]-oxazolidin-2-ona

35

40 **A. Sal de clorhidrato de 3-piperidin-4-il-oxazolidin-2-ona.** A una solución de 1-bencil-4-piperidinona (10,3 g, 54 mmol) y etanolamina (13,2 ml, 218 mmol) en CH_3OH (20 ml) se añadió cianoborohidruro de sodio (10,2 g, 163 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (5 ml) y la reacción se agitó a 23°C durante 3 días. La mezcla se enfrió hasta 0°C y se añadió lentamente HCl 12N hasta que se detuvo la emisión de gas y la mezcla resultante se agitó durante 3 h más. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El aceite bruto se redisolvió en H_2O (50 ml), la solución se basificó por adición de NaOH 10 N. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (8 x 70 ml). Los extractos combinados de CH_2Cl_2 se secaron y concentraron bajo presión reducida para dar el producto bruto (12,0 g, 95%). Una solución de 2-(1-bencil-piperidin-4-ilamino)-etanol (3,6 g, 15,3 mmol) en $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (5 ml) se trató con carbonildiimidazol (CDI) (2,6 g, 16 mmol) y la mezcla se agitó a 23°C durante 30 min. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (100 ml), se lavó con H_2O (1 x 50 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO_3 (1 x 50 ml), se secó, y concentró bajo presión reducida para dar 2,85 g (65%) de 3-(1-bencil-piperidin-4-il)-oxazolidin-2-ona. A una solución de 3-(1-bencil-piperidin-4-il)-oxazolidin-2-ona (2,3 g, 8,8 mmol) en $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (40 ml) se añadió cloruro de α -cloroetil acetilo (1,5 g, 10,6 mmol) y la mezcla se calentó hasta 100°C durante 90 min. La mezcla se enfrió hasta 23°C y se concentró bajo presión reducida. El residuo bruto se disolvió en CH_3OH y se calentó a refluo durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta 0°C y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1,89 g, 99%). MS (ESI): masa exacta calculada para $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$, 170,1; m/z encontrada, 171,2 [$\text{M}+\text{H}$]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8,97 (br s, 2H), 4,27 (dd, J = 9,1, 7,8, 2H), 3,80 (tt, J = 11,8, 4,2, 1H), 3,49 (dd, J = 8,0, 6,6, 1H), 3,30 (br d, J = 12,7, 2H), 2,97 (dt, J = 12,6, 2,3, 2H), 1,90 (ddd, J = 16,6, 13,0, 4,1, 2H), 1,86-1,75 (m, 2H).

55

60 **B. [4-Benzotiazol-2-iloxi]-fenil]-metanol.** A una mezcla de alcohol 4-hidroxibencílico (12 g, 97 mmol) en CH_3CN (200 ml) contenido K_2CO_3 (22 g, 159 mmol) se añadió 2-clorobenzotiazol (22 g, 130 mmol) y la mezcla se calentó hasta refluo durante 72 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar el producto bruto como un aceite dorado. El aceite bruto se purificó en SiO_2 (300 g; 5% acetona/ CH_2Cl_2) para dar un aceite transparente e incoloro. (15 g, rendimiento del 60%). MS (ESI): masa exacta calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$, 257,1; m/z encontrada, 258,3 [$\text{M}+\text{H}$]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7,92 (d, J = 7,4, 1H), 7,69 (d, J = 8,0, 1H), 7,50-7,31 (m, 5H), 7,32 (t, J = 7,5, 1H), 5,32 (t, J = 5,7, 1H), 4,55 (d, J = 5,7, 2H).

65

65 **C. 2-(4-Clorometil-fenoxi)-benzotiazol.** A una mezcla de [4-(benzotiazol-2-iloxi)-fenil]-metanol (11 g, 43 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) contenido trietilamina (9 ml, 65 mmol) a 5°C se añadió gota a gota durante 15 minutes cloruro de tionilo (4 ml g, 55 mmol). Se retiró el baño de hielo y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. La mezcla se lavó una vez con K_2CO_3 saturado (100 ml), se secó (MgSO_4), y se concentró bajo presión reducida para dar un aceite negro. El aceite bruto se purificó en SiO_2 (300 g; 100% CH_2Cl_2) para dar un aceite naranja transparente. (10 g, rendimiento del 84%). MS (ESI): masa exacta calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClNOS}$, 275,0; m/z

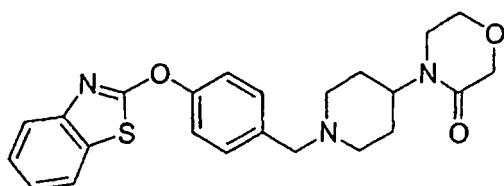
ES 2 311 858 T3

encontrada, 276,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 7,95 (d, J = 7,3, 1H), 7,70 (d, J = 7,6, 1H), 7,59 (d, J = 8,6, 2H), 7,47 (d, J = 8,6, 2H), 7,37 (t, J = 7,4, 1H), 7,33 (t, J = 7,5, 1H), 4,84 (s, 2H).

5 D. *[(Benzotiazol-2-iloxi)-bencil-piperidin-4-il]-oxazolidin-2-ona*. A una mezcla de 2-(4-clorometil-fenoxi)-benzotiazol (640 mg, 2,4 mmol) en CH₃CN (15 ml) conteniendo K₂CO₃ (544 mg, 3,9 mmol) se añadió sal de clorhidrato de 3-piperidin-4-il-oxazolidin-2-ona (355 mg, 1,7 mmol) y la mezcla se calentó hasta 60°C durante 24 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el producto bruto como un aceite dorado. El aceite bruto se purificó en SiO₂ (12 g; acetona) para dar un sólido blanco. (591 mg, rendimiento del 84%). MS (ESI): masa calculada para C₂₂H₂₃N₃O₃S, 409,2; m/z encontrada, 410,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 7,94 (d, J = 8,7, 1H), 7,70 (d, J = 7,5, 1H), 7,48-7,37 (m, 5H), 7,33 (d, J = 8,0, 1H), 4,25 (t, J = 7,7, 2H), 3,60-3,42 (m, 5H), 2,85 (d, J = 11,5, 2H), 2,04 (t, J = 11,4, 2H), 1,78-1,58 (m, 4H).

Ejemplo 260

15

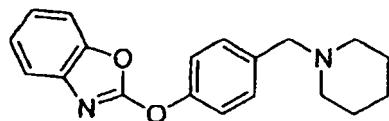


25 4-[1-[4-(Benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il]-oxazolidin-3-ona

A. *4-Piperidin-4-il-morfolin-3-ona*. A una solución de 1-bencil-4-piperidinona (10,3 g, 54 mmol) y etanolamina (13,2 ml, 218 mmol) en CH₃OH (20 ml) se añadió cianoborohidruro de sodio (10,2 g, 163 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 3 días. La mezcla se enfrió hasta 0°C y se añadió lentamente HCl 12 N hasta que cesó el desprendimiento de gases y la mezcla resultante se agitó durante 3 h más. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El aceite bruto se redissolvió en H₂O (50 ml), y la solución se basificó por adición de 10 N NaOH. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (8 x 70 ml). Los extractos combinados de CH₂Cl₂ se secaron y concentraron bajo presión reducida para dar 12,0 g (rendimiento del 95%) de producto bruto. Una solución a 0°C de 2-(1-bencil-piperidin-4-ilamino)-etanol (2,13 g, 9,1 mmol) en etanol (11 ml) y H₂O (5 ml) se trató simultáneamente con cloruro de cloroacetilo (1,8 ml, 22,7 mmol) y solución acuosa de NaOH al 35% y la mezcla se agitó por debajo de 20°C durante 3 h. La reacción se diluyó con H₂O (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos combinados de las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron, y concentraron para dar 1,83 g (rendimiento del 66%) de 4-(1-bencil-piperidin-4-il)-morfolin-3-ona. A una solución de 4-(1-bencil-piperidin-4-il)-morfolin-3-ona (1,1 g, 3,9 mmol) en ClCH₂CH₂Cl (20 ml) se añadió cloruro de α -cloroetil acetilo (660 mg, 4,6 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 100°C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta 23°C y concentraron bajo presión reducida. El material bruto resultante se purificó en SiO₂ (12 g, amoniaco 2 M 0-10% en CH₃OH/CH₂Cl₂) para dar 282 mg (rendimiento del 53%) de 4-piperidin-4-il-morfolin-3-ona. MS (ESI): masa exacta calculada para C₈H₁₄N₂O₂, 184,1; m/z encontrada, 185,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 3,72 (s, 2H), 2,94 (t, J = 6,6, 2H), 2,55 (t, J = 3,6, 2H), 2,46 (tt, J = 10,3, 3,7, 1H), 1,92 (dd, J = 12, 3,2, 3, 2H), 1,82-1,70 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,40-1,02 (m, 4H).

B. *4-[1-[4-(Benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il]-morfolin-3-ona*. El compuesto del título se preparó de acuerdo con el ejemplo 259, etapa D. MS (ESI): masa exacta calculada para C₂₄H₂₇N₃O₃S₁, 423,16; m/z encontrada, 424,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,77 (dd, J = 8,1, 0,6, 1H), 7,70 (dd, J = 7,9, 0,7, 1H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,36-7,28 (m, 4H), 4,57 (tt, J = 12,1, 4,2, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,90 (t, J = 4,9, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,34 (t, J = 5,1, 2H), 3,01 (br d, J = 11,6, 2H), 2,18 (ddd, J = 11,7, 11,7, 2,2, 2H), 1,79 (dd, J = 12,1, 12,1, 12,0, 3,8, 2H), 1,72-1,65 (m, 2H).

55 Ejemplo 271



2-(4-Piperidin-1-ilmetil-fenoxi)-benzooxazol

A. *4-Piperidin-1-ilmetil-fenol*. Una mezcla de 4-hidroxibenzaldehído (10 g, 82 mmol), tamices moleculares (10 g, triturado, 4A) en ClCH₂CH₂Cl (150 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. A la mezcla resultante se añadió NaBH(OAc)₃ en porciones durante 1,5 h (7 v 5 g, 164 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente

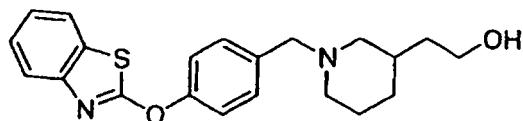
durante 24 h. La mezcla resultante se diluyó con CH_2Cl_2 (300 ml), se filtró a través de tierra de diatomeas y se aclaró con más CH_2Cl_2 (100 ml). El filtrado se lavó con solución saturada acuosa de NaHCO_3 (3 x 150 ml) y se extrajo con isopropanol al 25%/CHCl₃, se secó (Na₂SO₄) y se concentró bajo presión reducida para dar el producto bruto como un semisólido amarillo. El producto bruto se purificó en SiO₂ (120 g; acetona al 0-100%/CH₂Cl₂) para dar un sólido amarillo (3,08 g mg, rendimiento del 48%). MS (ESI): masa calculada para C₁₂H₁₇NO, 191,1; m/z encontrada, 192,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,18 (d, J = 8,4, 2H), 6,75 (d, J = 8,4, 2H), 3,83 (s, 2H), 2,81 (br, 4H), 1,77 (quint, J = 5,7, 4H), 1,54 (br s, 2H).

A. 2-(4-Piperidin-1-ilmetil-fenoxy)-benzooxazol. El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 13, etapa B, usando 4-piperidin-1-ilmetil-fenol. MS (ESI): masa calculada para C₁₉H₂₀N₂O₂S, 308,2; m/z encontrada, 309,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 7,64 (d, J = 3,1, 1H), 7,52 (d, J = 8,9, 1H), 7,3 (q, J = 8,3, 2H), 7,34-7,26 (m, 2H), 3,45 (s, 2H), 2,33 (br s, 4H), 1,57-1,46 (m, 4H), 1,57-1,46 (m, 4H), 1,44 (m, 4H), 1,44-1,32 (m, 2H), 1H), 7,68-7,56 (m, 5H), 7,53 (t, J = 7,1, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,51-3,45 (m, 4H), 2,60-2,50 (m, 4H), 1,66 (t, J = 5,3, 4H), 1,58 (s, 9H), 1,54 (t, J = 5,4, 4H).

15

Ejemplo 305

20



25

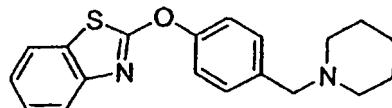
2-{1-[4-(Benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-3-il}-etanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 259, etapa D usando 2-piperidin-3-il-etanol. MS (ESI): masa calculada para C₂₁H₂₄N₂O₂S, 368,2; m/z encontrada, 369,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 7,71 (d, J = 8,4, 1H), 7,47 (d, J = 7,9, 1H), 7,25-7,15 (m, 5H), 7,10 (t, J = 8,1, 1H), 4,12 (t, J = 5, 1,1H), 3,33-3,15 (m, 4H), 2,58-2,42 (m, 2H), 1,67 (t, J = 9,6, 1H), 1,53-1,33 (m, 4H), 1,30-1,00 (m, 3H), 0,70-0,58 (m, 1H).

35

Ejemplo 357

40



45

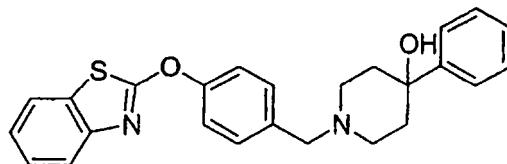
2-(4-Piperidin-1-ilmetil-fenoxy)-benzotiazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 251, etapa B usando piperidina. MS (ESI): masa calculada para C₁₉H₂₀ON₂OS, 324,4; m/z encontrada, 325,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,75 (d, J = 8,2, 1H), 7,73 (d, J = 8,2, 1H), 7,36-7,42 (m, 3H), 7,24-7,32 (m, 3H), 3,49 (s, 2H), 2,39 (br s, 3H), 1,56-1,64 (m, 5H), 1,40-1,48 (m, 2H).

50

Ejemplo 358

55



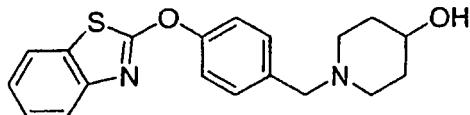
60

1-[4-(Benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-4-fenil-piperidin-4-ol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 251, etapa B usando 4-fenil-piperidin-4-ol. MS (ESI): masa calculada para C₂₅H₂₄N₂O₂S, 416,5; m/z encontrada, 417,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,75 (d, J = 8,0, 1H), 7,66 (d, J = 8,0, 1H), 7,55-7,51 (m, 2H), 7,47-7,25 (m, 9H), 3,63 (s, 2H), 2,85-2,77 (m, 2H), 2,50 (dt, J = 11,8, 2,5, 2H), 2,18 (dt, J = 13,0, 4,4, 2H), 1,80-1,74 (m, 2H), 1,55 (br s, 1H).

Ejemplo 359

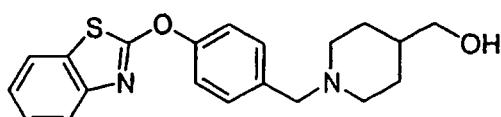
5

10 *1-[4-(Benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-ol*

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 251, etapa B usando 4-piperidinol. MS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{22}ON_2O_2S$, 340,4; m/z encontrada, 341,3 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7,74 (d, J = 8,0, 1H), 7,67 (d, J = 8,0, 1H), 7,42-7,36 (m, 3H), 7,32-7,24 (m, 3H), 3,68-3,64 (m, 1H), 3,46 (s, 2H), 2,81-2,25 (m, 2H), 2,20-2,15 (m, 2H), 1,95-1,90 (m, 2H), 1,67-1,58 (m, 3H).

Ejemplo 360

20



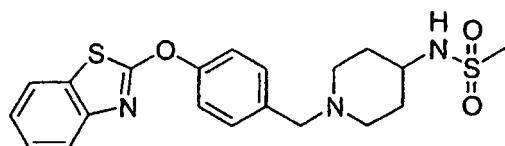
25

{1-[4-(Benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 251, etapa B usando piperidin-4-il-metanol. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{22}N_2O_2S$, 354,5; m/z encontrada, 355,3 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7,74 (d, J = 8,0, 1H), 7,67 (d, J = 8,0, 1H), 7,42-7,37 (m, 3H), 7,32-7,25 (m, 3H), 3,54 (s, 2H), 3,51 (d; J = 6,5, 2H), 2,97-2,90 (m, 2H), 2,01 (dt, J = 11,6, 2,4, 3H), 1,73 (d, J = 12,1, 2H), 1,58-1,47 (m, 1H), 1,37-1,26 (m, 2H).

35 Ejemplo 361

40



45

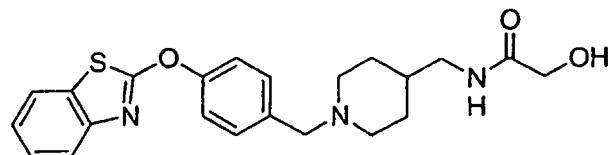
N-{1-[4-(Benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-metanosulfonamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 253, etapa A y B seguido por Ejemplo 258 etapa C. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{23}N_3O_3S_2$, 417,6; m/z encontrada, 418,3 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7,74 (d, J = 8,0, 1H), 7,68 (d, J = 8,0, 1H), 7,42-7,36 (m, 3H), 7,35-7,25 (m, 3H), 4,32-4,5 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,43-3,32 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,87-2,80 (m, 2H), 2,18-2,10 (m, 2H), 2,04-1,96 (m, 2H), 1,64-1,54 (m, 2H).

55 Ejemplo 362

55

60



N-{1-[4-(Benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-ilmetil}-2-hidroxi-acetamida

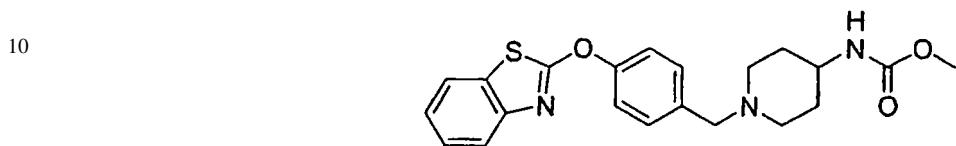
65

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 258, etapa A y B seguido por Ejemplo 253 etapa C usando ácido glicólico. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{25}N_3O_3S$, 411,5; m/z encontrada, 412,4 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7,74 (d, J = 8,2, 1H), 7,67 (d, J = 8,2, 1H), 7,42-7,37 (m, 3H), 7,32-7,25

ES 2 311 858 T3

(m, 3H), 4,11 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,24 (t, $J = 6,3$, 2H), 2,88-2,94 (m, 2H), 2,20 (d, $J = 11,5,1$ H), 2,02-1,92 (m, 2H), 1,72-1,65 (m, 2H), 1,62-1,50 (m, 2H), 1,36-1. 26 (m, 2H).

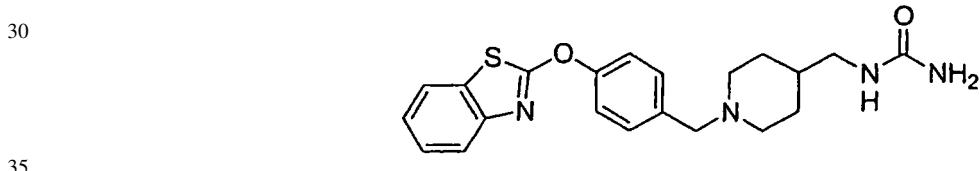
5 Ejemplo 363



Metil éster del ácido 1-[4-(benzotiazol-2-oxi)-bencil]-piperidin-4-il]-carbámico

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 253, etapa A y B seguido por Ejemplo 258 etapa C usando isocianato de metilo. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}N_3O_3S$, 397,5; m/z encontrada, 398,3 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7,74 (d, $J = 8,0$, 1H), 7,67 (d, $J = 8,0$, 1H), 7,42-7,36 (m, 3H), 7,32-7,24 (m, 3H), 4,57 (br s, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 2,85-2,79 (m, 2H), 2,18-2,09 (m, 2H), 1,98-1,90 (m, 2H), 1,51-1,40 (m, 2H).

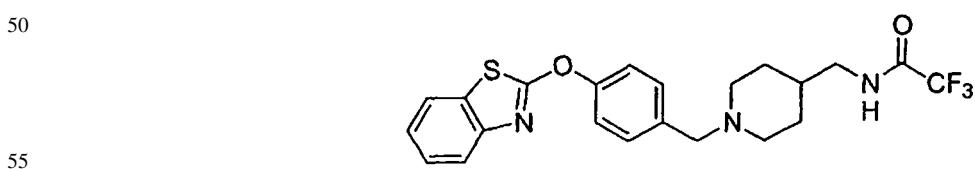
25 Ejemplo 364



1-[4-(Benzotiazol-2-oxi)-bencil]-piperidin-4-ilmetil}-urea

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 258, etapa A, B y C usando isocianato de trimetilsililo. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{24}N_4O_2S$, 396,5; m/z encontrada, 397,4 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7,74 (d, $J = 8,0$, 1H), 7,67 (d, $J = 8,0$, 1H), 7,42-7,36 (m, 3H), 7,32-7,24 (m, 3H), 4,64 (br s, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,07 (br t, $J = 6,3$, 2H), 2,94-2,88 (m, 2H), 1,86-2,01 (m, 2H), 1,72-1,66 (m, 2H), 1,56-1,44 (s, 1H), 1,24-1. 23 (m, 2H).

45 Ejemplo 365



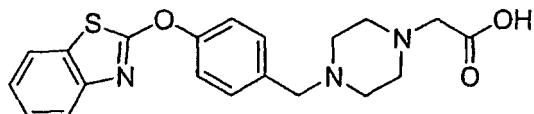
N-[1-[4-(Benzotiazol-2-oxi)-bencil]-piperidin-4-ilmetil]-2,2,2-trifluoro-acetamida

60 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 258, etapa A y B y ejemplo 257, etapa C usando ácido trifluoroacético. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{22}F_3N_3O_2S$, 449,5; m/z encontrada, 450,4 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7,74 (d, $J = 8,0$, 1H), 7,67 (d, $J = 8,0$, 1H), 7,42-7,36 (m, 3H), 7,32-7,24 (m, 3H), 6,41 (br s, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,28 (t, $J = 6,46$, 2H), 2,92 (d, $J = 11,5$, 2H), 2,02-1,94 (m, 2H), 1,74-1,54 (m, 3H), 1,38-1. 27 (m, 2H).

65

Ejemplo 366

5

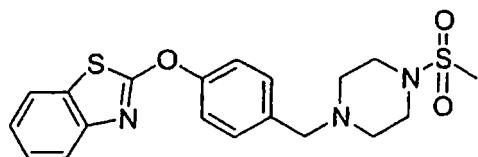
10 *{4-[4-(Benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperazin-1-il}-acético ácido*

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 259, etapa C y D y ejemplo 250, etapa D usando piperazin-1-il-acético ácido. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{21}N_3O_3S$, 383,5; m/z encontrada, 384,4 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,77 (d, $J = 8,0$, 1H), 7,62 (d, $J = 8,0$, 1H), 7,50-7,46 (m, 2H), 7,42-7,26 (m, 4H), 6,67 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,34 (br s, 4H), 2,77 (br s, 4H).

Ejemplo 367

20

25



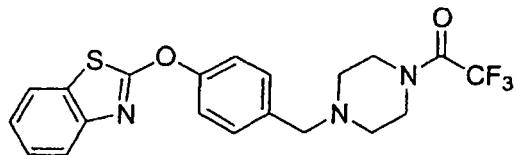
2-[4-(4-Metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-fenoxi]-benzotiazol

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 257, etapa A y B y ejemplo 258 etapa C. MS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{21}N_3O_3S_2$, 403,53; m/z encontrada, 404,3 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7,74 (d, $J = 8,0$, 1H), 7,68 (d, $J = 8,0$, 1H), 7,42-7,36 (m, 3H), 7,35-7,26 (m, 3H), 3,57 (s, 2H), 3,26 (br t, $J = 4,7$, 4H), 2,79 (s, 3H), 2,58 (br t, $J = 4,7$, 4H).

35

Ejemplo 368

40



45

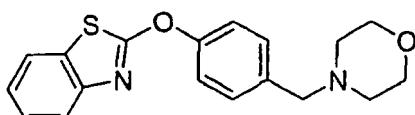
1-{4-[4-(Benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperazin-1-il}-2,2,2-trifluoro-etanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 257, etapa A, B y C usando ácido trifluoroacético. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{18}F_3N_3O_2S$, 421,44; m/z encontrada, 422,4 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7,74 (d, $J = 8,0$, 1H), 7,68 (d, $J = 8,0$, 1H), 7,42-7,27 (m, 6H), 3,74-3,70 (m, 2H), 3,65-3,60 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,56-2,50 (m, 4H).

55

Ejemplo 369

60

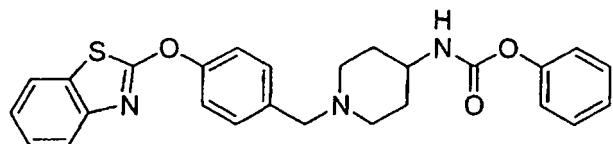


2-(4-Morfolin-4-ilmetil-fenoxi)-benzotiazol

65 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 259, etapa C y D usando morfolina. MS (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{18}N_2O_2S$, 326,42; m/z encontrada, 327,4 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7,74 (d, $J = 7,7$, 1H), 7,67 (d, $J = 7,7$, 1H), 7,42-7,37 (m, 3H), 7,33-7,25 (m, 3H), 3,72 (t, $J = 3,7$, 4H), 3,52 (s, 2H), 2,46 (br s, 4H).

Ejemplo 370

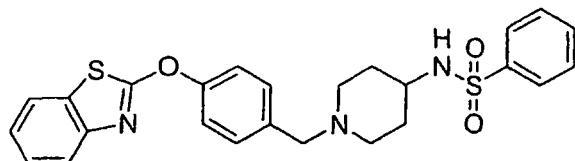
5

10 *Éster del ácido {1-[4-(Benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-carbámico fenil*

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 253, etapa A y B seguido por ejemplo 258 etapa C usando isocianato de fenilo. MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{25}N_3O_3S$, 459,57; m/z encontrada, 460,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,74 (d, J = 8,0, 1H), 7,67 (d, J = 8,0, 1H), 7,42-7,10 (m, 11H), 4,95 (brd, J = 7,8, 1H), 3,67-3,58 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,88-2,82 (m, 2H), 2,21-2,06 (m, 2H), 2,03-1,99 (m, 2H), 1,61-1,44 (m, 2H).

20 Ejemplo 371

25



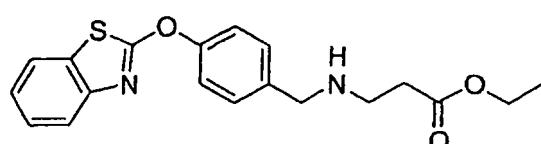
30

N-[1-[4-(Benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il]-bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 253, etapa A y B seguido por ejemplo 258, etapa C usando cloruro de bencenosulfonilo. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{25}N_3O_3S_2$, 479,62; m/z encontrada, 480,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,86-7,84 (m, 2H), 7,75 (d, J = 8,0, 1H), 7,67 (d, J = 8,0, 1H), 7,60-7,48 (m, 3H), 7,41-7,24 (m, 6H), 4,56 (br d, J = 7,8, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,26-3,16 (m, 1H), 2,76-2,68 (m, 2H), 2,06-1,97 (m, 2H), 1,78-1,70 (m, 1H), 1,52-1,42 (m, 2H).

40 Ejemplo 372

45



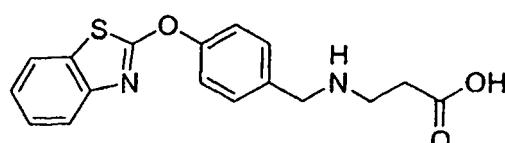
50

Etil éster del ácido 3-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencilamino]-propiónico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 251, etapa A y B usando 3-amino-¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,74 (d, J = 8,0, 1H), 7,67 (d, J = 8,0, 1H), 7,44-7,25 (m, 6H), 4,21 (br s, 1H), 4,15 (q, J = 7,2, 2H), 3,87 (s, 2H), 2,95 (t, J = 6,3, 2H), 2,58 (t, J = 6,3, 2H), 1,26 (t, J = 7,2, 3H).

60 Ejemplo 373

65

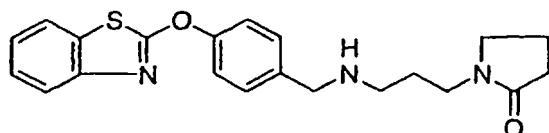


Ácido 3-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencilamino]-propiónico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 372, y ejemplo 250, etapa D. MS (ESI): masa calculada para $C_{17}H_{16}N_2O_2S$, 328,39; m/z encontrada, 329,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 7,87 (d, J = 8,0, 1H), 7,62 (d, J = 8,0, 1H), 7,44-7,23 (m, 6H), 3,77 (s, 2H), 2,72 (t, J = 6,6, 2H), 2,29 (t, J = 6,6, 2H).

Ejemplo 434

10



15

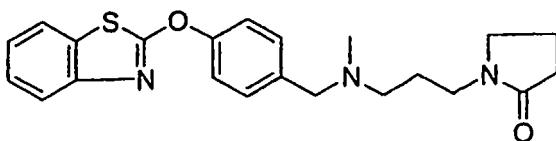
1-[3-[4-(Benzotiazol-2-iloxi)-bencilamino]-propil]-pirrolidin-2-ona

20

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 251, etapa B usando 1-(3-amino-propil)-pirrolidin-2-ona. M8 (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}N_3O_2S$, 381,15; m/z encontrada, 382,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,71 (d, J = 8,1, 1H), 7,64 (d, J = 8,1, 1H), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,36 (t, J = 8,1, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,24 (t, J = 8,1, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,38-3,27 (m, 5H), 3,63 (t, J = 6,8, 2H), 3,35 (t, J = 7,6, 2H), 2,02-1,93 (m, 2H), 1,82-1,73 (m, 2H).

Ejemplo 435

30



35

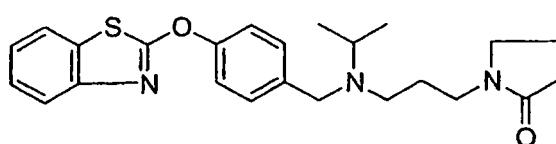
1-(3-[[4-(Benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-metil-amino]-propil)-pirrolidin-2-ona

40

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 409 usando formaldehído. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{25}N_3O_2S$, 395,17; m/z encontrada, 396,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,71 (d, J = 8,1, 1H), 7,64 (d, J = 8,1, 1H), 7,43-7,27 (m, 5H), 7,24 (t, J = 8,1, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,32 (dd, J = 7,1, 7,1, 4H), 2,43 (t, J = 7,1, 2H), 2,34 (t, J = 7,1, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,00-1,91 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 2H).

Ejemplo 436

50

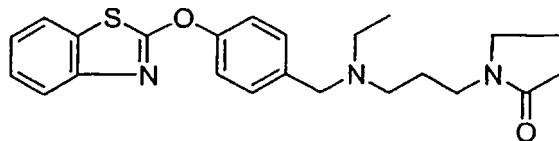
*1-(3-[[4-(Benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-isopropyl-amino]-propil)-pirrolidin-2-ona*

60

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 409 usando acetona. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{29}N_3O_2S$, 423,20; m/z encontrada, 424,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,72 (d, J = 8,1, 1H), 7,65 (d, J = 8,1, 1H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,37 (t, J = 7,8, 1H), 7,30-7,21 (m, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,29-3,20 (m, 4H), 3,01-2,90, (m, 1H), 2,42 (t, J = 7,1, 2H), 2,32 (t, J = 7,8, 2H), 1,97-1,83 (m, 2H), 1,63-1,53 (m, 2H), 1,02 (d, J = 6,6, 6H).

Ejemplo 437

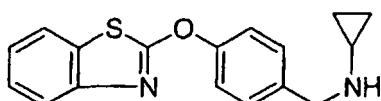
5

10 *1-(3-[[4-(Benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-etil-amino]-propil)-pirrolidin-2-ona*

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 409 usando acetaldehído. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{27}N_3O_2S$, 409,18; m/z encontrada, 410,4 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7,72 (d, $J = 8,1$, 1H), 7,66 (d, $J = 8,1$ 1H), 7,43-7,34 (m, 3H), 7,32-7,23 (m, 3H), 3,56 (s, 2H), 3,30 (dd, $J = 7,1$ 4H), 2,53 (dd, $J = 7,1$ 2H), 2,45 (t, $J = 7,1$ 2H), 2,34 (t, $J = 7,8$, 2H), 2,00-1,91 (m, 2H), 1,73-1,64 (m, 2H), 1,04 (t, $J = 7,1$, 3H).

Ejemplo 438

20



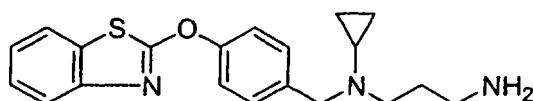
25

[4-(Benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-ciclopropil-amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 251, etapa B usando ciclopropilamina. MS (ESI): masa calculada para $C_{17}H_{16}N_2OS$, 296,10; m/z encontrada, 297,3 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7,72 (d, $J = 8,1$, 1H), 7,63 (d, $J = 8,1$, 1H), 7,40-7,33 (m, 3H), 7,32-7,27 (m, 2H), 7,24 (t, $J = 8,1$, 1H), 3,85 (s, 2H), 2,19-2,12 (m, 1H), 1,86 (brs, 1H), 0,48-0,35 (m, 4H).

Ejemplo 439

35



40

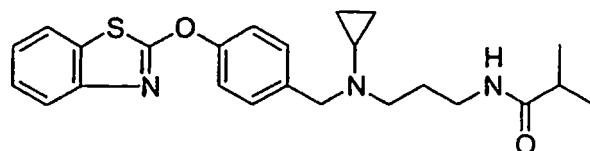
N-1-[4-(Benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-N-1-ciclopropil-propano-1,3-diamina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 421 usando el compuesto del ejemplo 438. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{23}N_3OS$, 353,16; m/z encontrada, 354,3 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7,73 (d, $J = 8,1$, 1H), 7,65 (d, $J = 8,1$, 1H), 7,41-7,32 (m, 3H), 7,30-7,23 (m, 3H), 3,75 (s, 2H), 2,67 (t, $J = 7,1$, 2H), 2,58 (t, $J = 7,1$, 2H), 1,80-1,73 (m, 1H), 1,72-1,64 (m, 2H), 1,19 (br s, 2H), 0,52-0,46 (m, 2H), 0,42-0,36 (m, 2H).

50

Ejemplo 440

55



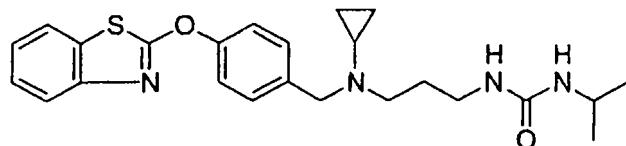
60

N-(3-({4-(Benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-ciclopropil-amino}-propil)-isobutiramida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 422 usando cloruro de isobutirilo. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{29}N_3O_2S$, 423,20; m/z encontrada, 424,4 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7,72 (d, $J = 8,1$, 1H), 7,65 (d, $J = 8,1$, 1H), 7,40-7,22 (m, 6H), 6,26 (br s, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,23 (dd, $J = 6,3$, 5,8, 2H), 2,61 (t, $J = 6,6$, 2H), 2,29-2,18 (m, 1H), 1,79-1,68 (m, 3H), 1,09 (d, $J = 6,8$, 6H), 0,54-0,47 (m, 2H), 0,43-0,37 (m, 2H).

Ejemplo 441

5

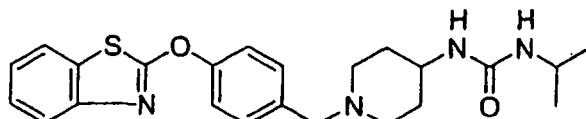
10 *1-(3-((4-(Benzotiazol-2-iloxy)-bencil)-ciclopropil-amino)-propil)-3-isopropil-urea*

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 422 usando isocianato de isopropilo. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{30}N_4O_2S$, 438,21; m/z encontrada, 439,4 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7,69 (d, $J = 8,1$, 1H), 7,63 (d, $J = 8,1$, 1H), 7,38-7,29 (m, 3H), 7,27-7,20 (m, 3H), 5,44 (br s, 1H), 5,15 (d, $J = 7,8,1$ H), 3,87-3,76 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,12 (dd, $J = 6,3, 6,1$, 2H), 2,56 (t, $J = 7,1, 2$ H), 1,76-1,67 (m, 3H), 1,07 (d, $J = 6,3, 6$ H), 0,49-0,42 (m, 2H), 0,40-0,34 (m, 2H).

Ejemplo 442

20

25



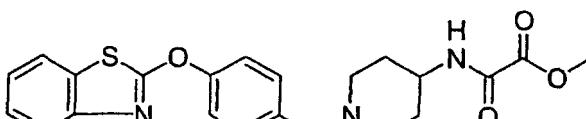
1-1-[4-(Benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il]-3-isopropil-urea

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 253, etapa C usando isocianato de isopropilo. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{28}N_4O_2S$, 424,19; m/z encontrada, 425,3 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7,73 (d, $J = 8,1$, 1H), 7,67 (d, $J = 8,1$, 1H), 7,41-7,35 (m, 3H), 7,32-7,24 (m, 3H), 4,77 (dd, $J = 8,1, 7,8$, 1H), 3,88-3,78 (m, 1H), 3,66-3,55 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,82 (d, $J = 11,6$, 2H), 2,13 (t, $J = 10,9,2$ H), 1,94 (d, $J = 11,9,2$ H), 1,69 (br s, 1H), 1,48-1,36 (m, 2H), 1,14 (d, $J = 6,6, 6$ H).

35

Ejemplo 443

40



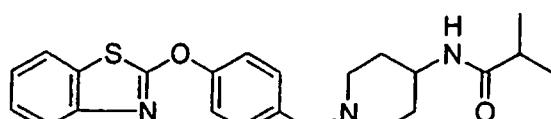
45 Metil éster del ácido N-(1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il]-oxalámico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 253, etapa C usando metil éster del ácido cloro-oxo-acético. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{23}N_3O_4S$, 425,14; m/z encontrada, 426,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7,78 (d, $J = 8,1$, 1H), 7,64 (d, $J = 8,1$, 1H), 7,55-7,50 (m, 2H), 7,44-7,36 (m, 3H), 7,31 (t, $J = 8,1,1$ H), 3,84 (s, 2H), 3,81-3,72 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,11 (d, $J = 10,9,2$ H), 2,59-2,47 (m, 2H), 2,00-1,91 (m, 2H), 1,79-1,66 (m, 2H).

Ejemplo 444

55

60

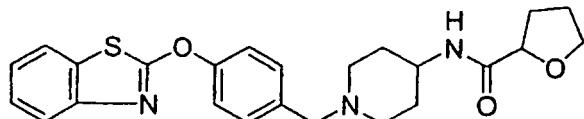


N-(1-[4-(Benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il)-isobutiramida

65 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 253 usando cloruro de isobutirilo. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{27}N_3O_2S$, 409,18; m/z encontrada, 410,3 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7,84 (d, $J = 8,6$, 2H), 7,69 (t, $J = 7,8$, 2H), 7,44 (d, $J = 8,6$, 2H), 7,41-7,33 (m, 2H), 7,27 (t, $J = 8,1,1$ H), 4,33 (s, 2H), 4,16-4,00 (m, 1H), 3,57-3,42 (m, 2H), 3,31-3,16 (m, 2H), 2,58-2,45 (m, 1H), 2,31-2,07 (m, 4H), 1,10 (d, $J = 6,8, 6$ H).

Ejemplo 445

5



10

{1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-amida del ácido tetrahidro-furan-2-carboxílico

15

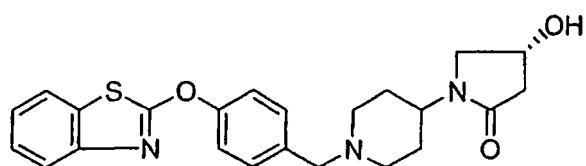
El compuesto del título se preparó a partir del ejemplo 253, etapa D siguiendo el procedimiento del ejemplo 431. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{27}N_3O_3S$, 437,18; m/z encontrada, 438,3 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 11,03 (brs, 1H), 7,73 (d, J = 7,8, 1H), 7,67 (d, J = 7,8, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,41-7,32 (m, 3H), 7,27 (d, J = 7,8, 1H), 4,31 (t, J = 8,34, 1H), 3,98-3,89 (m, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,19 (d, J = 11,6, 2H), 2,43 (t, J = 10,4, 2H), 2,34-2,21 (m, 2H), 2,08-1,69 (m, 8H).

20

Ejemplo 446

25

30



35

1-[1-[4-(Benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-ona

40

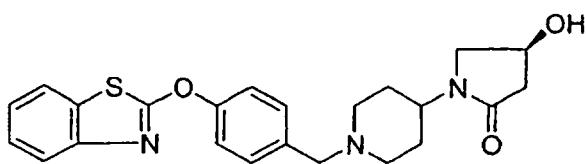
El compuesto del título se preparó a partir del ejemplo 253, etapa D siguiendo el procedimiento del ejemplo 254, etapa D. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{25}N_3O_3S$, 423,16; m/z encontrada, 424,3 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,80 (d, J = 8,1, 1H), 7,68-7,62 (m, 3H), 7,53-7,49 (m, 2H), 7,42 (t, J = 8,1, 1H), 7,32 (t, J = 8,3, 1H), 4,44 (t, J = 6,3, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,25-4,15 (m, 1H), 3,68-3,57 (m, 3H), 3,33-3,13 (m, 3H), 2,71 (dd, J = 10,9, 6,3, 1H), 2,28 (t, J = 17,7, 1H), 2,13-2,02 (m, 2H), 2,01-1,92 (m, 2H).

45

Ejemplo 447

50

55



60

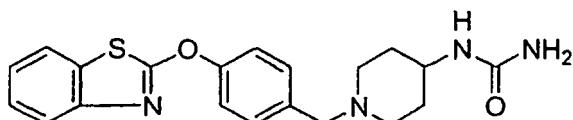
1-[1-[4-(Benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-ona

65

El compuesto del título se preparó a partir del ejemplo 253, etapa D siguiendo el procedimiento del ejemplo 254, etapa D. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{25}N_3O_3S$, 423,16; m/z encontrada, 424,3 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,80 (d, J = 8,1, 1H), 7,68-7,62 (m, 3H), 7,53-7,49 (m, 2H), 7,42 (t, J = 8,1, 1H), 7,32 (t, J = 8,3, 1H), 4,44 (t, J = 6,3, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,25-4,15 (m, 1H), 3,68-3,57 (m, 3H), 3,33-3,13 (m, 3H), 2,71 (dd, J = 10,9, 6,3, 1H), 2,28 (t, J = 17,7, 1H), 2,13-2,02 (m, 2H), 2,01-1,92 (m, 2H).

Ejemplo 448

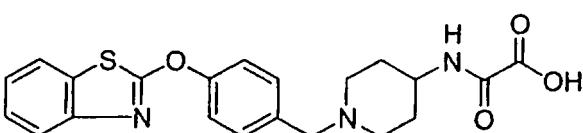
5

10 *{1-[4-(Benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-urea*

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 253, etapa C usando isocianato de trimetilsililo. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{22}N_4O_2S$, 382,15; m/z encontrada, 383,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,71 (d, J = 7,8, 1H), 7,63 (d, J = 7,8, 1H), 7,40-7,33 (m, 3H), 7,30-7,21 (m, 3H), 5,82 (d, J = 7,8, 1H), 5,10 (d, J = 4,6, 1H), 3,84 (s, 1H), 3,56 (brs, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,81 (d, J = 11,6, 2H), 2,12 (t, J = 11,1, 2H), 1,90 (d, J = 11,9, 2H), 1,51-1,39 (m, 2H).

20 Ejemplo 449

20



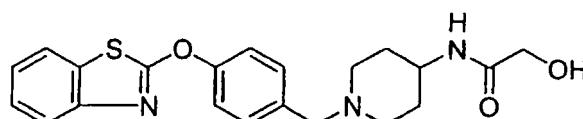
25

Ácido N-1-[4-(Benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il-oxalámico

El compuesto del título se preparó a partir del ejemplo 443 siguiendo el procedimiento del ejemplo 433, etapa C. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{21}N_3O_4S$, 411,13; m/z encontrada, 412,3 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,78 (d, J = 8,1, 1H), 7,64 (d, J = 8,1, 1H), 7,55-7,50 (m, 2H), 7,44-7,36 (m, 3H), 7,31 (t, J = 8,1, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,81-3,72 (m, 1H), 3,11 (d, J = 10,9, 2H), 2,59-2,47 (m, 2H), 2,00-1,91 (m, 2H), 1,79-1,66 (m, 2H).

35 Ejemplo 450

40

*N-[1-[4-(Benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il]-2-hidroxi-acetamida*

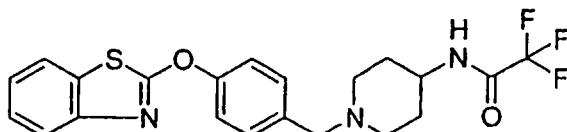
45

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 431 usando ácido glicólico. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}N_3O_3S$, 397,15; m/z encontrada, 398,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,71 (d, J = 7,8, 1H), 7,65 (d, J = 8,1, 1H), 7,40-7,35 (m, 3H), 7,31-7,23 (m, 3H), 6,83 (d, J = 8,1, 1H), 5,33, (br s, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,87-3,75 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,85 (d, J = 11,4, 2H), 2,14 (t, J = 10,9, 2H), 1,92 (d, J = 12,6, 2H), 1,56-1,43 (m, 2H).

60

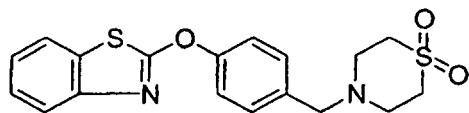
Ejemplo 451

55

*N-[1-[4-(Benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il]-2,2-trifluoro-acetamida*

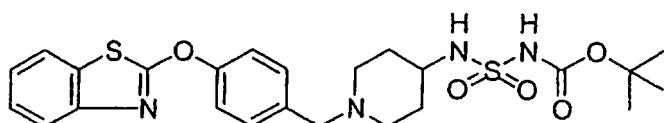
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 431 usando ácido trifluoroacético. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_2OF_3N_3O_2S$, 435,12; m/z encontrada, 436,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,71 (d, J = 8,3, 2H), 7,54 (d, J = 8,6, 2H), 7,47 (d, J = 8,8, 2H), 7,41 (t, J = 8,3, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,15-4,02 (m, 1H), 3,59 (d, J = 12,1, 2H), 3,40, (brs, 1H), 2,87 (t, J = 11,9, 2H), 2,22-2,02 (m, 4H).

Ejemplo 452

10 *2-[4-(1,1-Dioxo-1[6-tiomorfolin-4-ilmetil)-fenoxi]-benzotiazol*

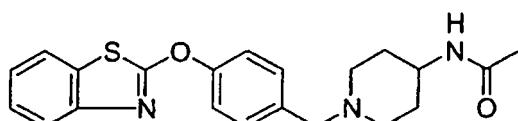
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 251 usando tiomorfolina-1,1-dióxido. MS (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{18}N_2O_3S_2$, 374,08; m/z encontrada, 375,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,72 (d, J = 8,1, 1H), 7,67 (d, J = 8,1, 1H), 7,42-7,31 (m, 5H), 7,27 (t, J = 7,8, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,03 (d, J = 26,3, 8H).

15 Ejemplo 453

25 *Terc-butil éster del ácido N-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-amino sulfonil}-carbámico*

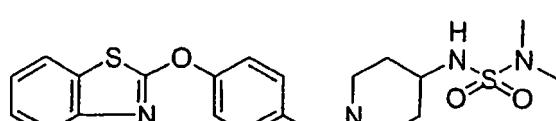
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 253 usando N-(cloruro de sulfoniilo) terc-butil éster del ácido carbámico. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{30}N_4O_5S_2$, 518,17; m/z encontrada, 519,5 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,73 (d, J = 8,2, 1H), 7,67 (d, J = 8,2, 1H), 7,42-7,35 (m, 3H), 7,34-7,24 (m, 3H), 5,18 (br s, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,39-3,29 (m, 1H), 2,83 (d, J = 11,7, 2H), 2,31-2,18 (m, 2H), 1,98 (d, J = 11,7, 2H), 1,72-1,59 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

35 Ejemplo 454

45 *N-{1-[4-(Benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-acetamida*

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 253, etapa C usando cloruro de acetilo. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}N_3O_2S$, 381,15; m/z encontrada, 382,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,73 (d, J = 7,8, 1H), 7,67 (d, J = 8,1, 1H), 7,43-7,36 (m, 3H), 7,33-7,24 (m, 3H), 5,65 (brs, 1H), 3,87-3,76 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 2,86 (d, J = 12,1, 2H), 2,17 (t, J = 11,4,2H), 1,97 (s, 3H), 1,93 (d, J = 11,9, 2H), 1,56-1,44 (m, 2H).

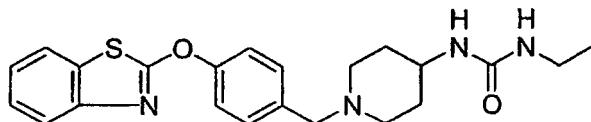
55 Ejemplo 455

60 *N-{1-[4-(Benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-N,N-dimetilsulfamida*

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 253, etapa C usando cloruro de N,N-dimetil-sulfamoilo. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{26}N_4O_3S_2$, 446,14; m/z encontrada, 447,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,73 (d, J = 8,1, 1H), 7,66 (d, J = 8,1, 1H), 7,41-7,35 (m, 3H), 7,32-7,23 (m, 3H), 4,37 (d, J = 7,8, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,28-3,17 (m, 1H), 2,81 (d, J = 10,9, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,11 (t, J = 11,1, 2H), 1,98 (d, J = 10,9, 2H), 1,61-1,50 (m, 2H).

Ejemplo 456

5

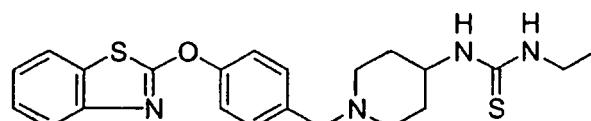
10 *1-[1-[4-(Benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il]-3-ethyl-urea*

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 253, etapa C usando isocianato de etilo. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{26}N_4O_2S$, 410, 18; m/z encontrada, 411,5 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,72 (d, J = 8,1, 1H), 7,66 (d, J = 8,1, 1H), 7,42-7,34 (m, 3H), 7,32-7,23 (m, 3H), 4,54 (br s, 1H), 4,45 (d, J = 7,6, 1H), 3,67-3,55 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,23-3,14 (m, 2H), 2,80 (d, J = 11,9, 2H), 2,13 (t, J = 11,4,2H), 1,93 (d, J = 12,6, 2H), 1,48-1,36 (m, 2H), 1,12 (t, J = 7,3, 3H).

Ejemplo 457

20

25

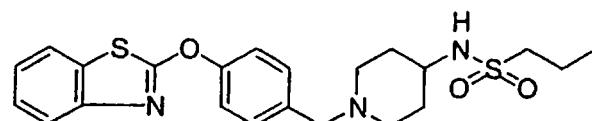
I-*{1-[4-(Benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il]-3-ethyl-thiourea*

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 253, etapa C usando isotiocianato de etilo. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{26}N_4OS_2$, 426,15; m/z encontrada, 427,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,71 (d, J = 7,8, 1H), 7,67 (d, J = 8,1,1H), 7,41-7,34 (m, 3H), 7,32-7,24 (m, 3H), 6,03 (br s, 1H), 5,74 (br s, 1H), 4,20-4,00 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,47-3,35 (m, 2H), 2,82 (d, J = 11,6, 2H), 2,05 (t, J = 11,1, 2H), 2,05 (d, J = 11,9, 2H), 1,57-1,45 (m, 2H), 1,21 (t, J = 7,3, 3H).

35

Ejemplo 458

40

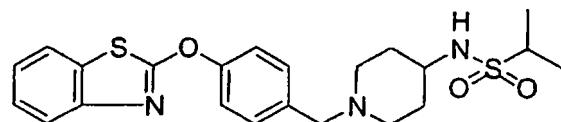
45 *{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-amida del ácido propano-1-sulfónico*

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 253, etapa C usando cloruro de 1-propanosulfonilo. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{27}N_3O_3S_2$, 445,15; m/z encontrada, 446,4 [M+H]⁺ ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,73 (d, J = 8,1, 1H), 7,65 (d, J = 8,1, 1H), 7,40-7,34 (m, 3H), 7,32-7,22 (m, 3H), 4,85 (d, J = 8,1, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,36-3,24 (m, 1H), 3,02-2,94 (m, 2H), 2,81 (d, J = 11,9, 2H), 2,11 (t, J = 10,6, 2H), 1,95 (d, J = 12,6, 2H), 1,89-1,78 (m, 2H), 1,65-1,54 (m, 2H), 1,04 (t, J = 7,3, 3H).

55

Ejemplo 459

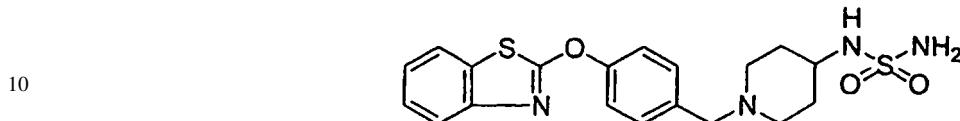
60

*{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-amida del ácido propano-2-sulfónico*

65 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 253, etapa C usando cloruro de 2-propanosulfonilo. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{27}N_3O_3S_2$, 445,15; m/z encontrada, 446,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,73 (d, J = 8,1,1H), 7,66 (d, J = 8,1, 1H), 7,41-7,35 (m, 3H), 7,32-7,24 (m, 3H), 3,79 (d, J =

5,6, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,38-3,27 (m, 1H), 2,89-2,78 (m, 2H), 2,19-1,94 (m, 5H), 1,76 (d, J = 30,8, 6H), 1,69-1,55 (m, 2H).

5 Ejemplo 460

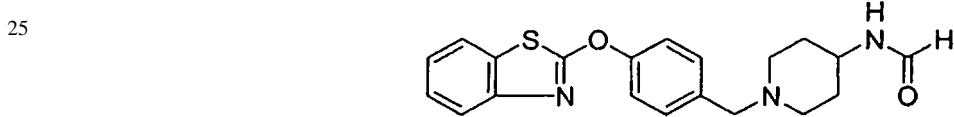


15 *N-[1-[4-(Benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il]-sulfamida*

15 El compuesto del título se preparó a partir del ejemplo 453 siguiendo el procedimiento del ejemplo 253, etapa B. MS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{22}N_4O_3S_2$, 418,11; m/z encontrada, 419,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 10,68 (br s, 1H), 7,60 (d, J = 8,3, 1H), 7,56 (d, J = 8,3, 1H), 7,48-7,38 (m, 2H), 7,32-7,24 (m, 3H), 7,18 (t, J = 7,8, 1H), 6,24 (br s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,80-3,66 (m, 1H), 3,57-3,10 (m, 2H), 3,04-2,61 (m, 2H), 2,41-1,61 (m, 4H).

20

Ejemplo 461

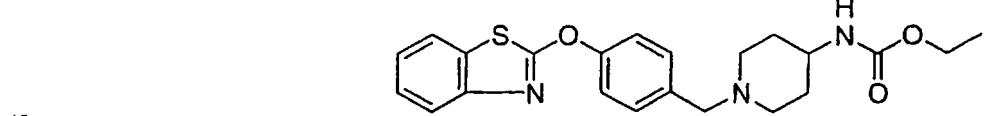


30 *N-[1-[4-(Benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il]-formamida*

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 431, fórmico ácido. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{21}N_3O_2S$, 367,14; m/z encontrada, 368,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 12,28 (brs, 1H), 7,73 (d, J = 7,8, 1H), 7,68 (d, J = 7,8, 1H), 7,47-7,24 (m, 6H), 6,33 (d, J = 7,3, 1H), 4,05-3,94 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,14 (d, J = 11,6, 2H), 2,41 (t, J = 11,9, 2H), 1,99 (d, J = 13,1, 2H), 1,83-1,70 (m, 2H).

40

Ejemplo 462

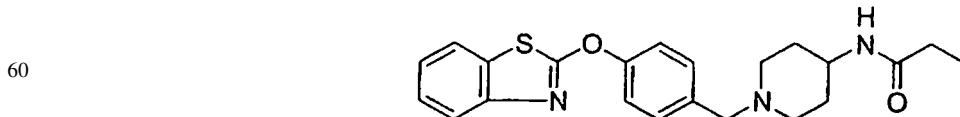


55 *Etil éster del ácido {1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-carbámico*

55 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 253, etapa C usando cloroformiato de etilo. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{25}N_3O_3S$, 411,16; m/z encontrada, 412,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,73 (d, J = 8,1, 1H), 7,66 (d, J = 8,1, 1H), 7,41-7,34 (m, 3H), 7,32-7,22 (m, 3H), 4,62 (br s, 1H), 4,10 (dd, J = 7,3, 6,8, 2H), 3,59-3,51 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,80 (d, J = 11,6, 2H), 2,12 (t, J = 11,6, 2H), 1,93 (d, J = 12,1, 2H), 1,51-1,39 (m, 2H), 1,23 (t, J = 7,1, 3H).

55

Ejemplo 463



65 *N-[1-[4-(Benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il]-propionamida*

65 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 253, etapa C usando cloruro de propionilo. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{25}N_3O_2S$, 395,17; m/z encontrada, 396,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz,

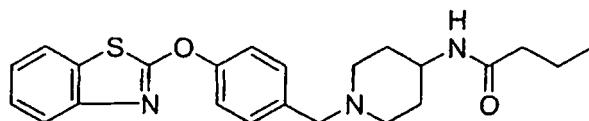
ES 2 311 858 T3

CDCl₃): 7,72 (d, J = 8,1, 1H), 7,65 (d, J = 8,1, 1H), 7,41-7,34 (m, 3H), 7,32-7,22 (m, 3H), 5,61 (d, J = 8,1, 1H), 3,87-3,76 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,82 (d, J = 11,9, 2H), 2,22-2,07 (m, 4H), 1,90 (d, J = 13,1, 2H), 1,51-1,39 (m, 2H), 1,14 (t, J = 7,6, 3H). 6, 3H).

5

Ejemplo 464

10



15

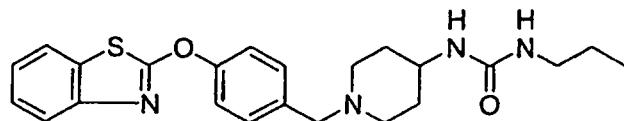
N-{1-[4-(Benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-butiramida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 253, etapa C usando cloruro de butirilo. MS (ESI): masa calculada para C₂₃H₂₇N₃O₂S, 409,18; m/z encontrada, 410,4 [M+H]⁺, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,72 (d, J = 8,1,1H), 7,65 (d, J = 8,1,1H), 7,40-7,35 (m, 3H), 7,31-7,23 (m, 3H), 5,64 (d, J = 8,1, 1H), 3,87-3,77 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,81 (d, J = 11,6, 2H), 2,16-2,07 (m, 4H), 1,91 (d, J = 12,9, 2H), 1,71-1,60 (m, 2H), 1,51-1,39 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,3, 3H).

25

Ejemplo 465

30



35

1-[1-[4-(Benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il]-3-propil-urea

40

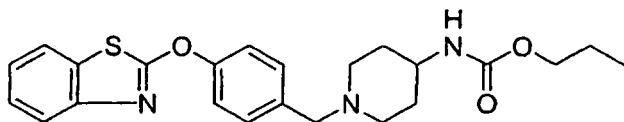
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 253, etapa C usando isocianato de propilo. MS (ESI): masa calculada para C₂₃H₂₈N₄O₂S, 424,19; m/z encontrada, 425,5 [M+H]⁺, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,70 (d, J = 8,1, 1H), 7,63 (d, J = 8,1, 1H), 7,39-7,33 (m, 3H), 7,28-7,21 (m, 3H), 5,54 (br s, 1H), 5,37 (d, J = 8,1, 1H), 3,66-3,56 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,11 (dd, J = 7,1,6. 8,2H), 2,80 (d, J = 11,1,2H), 2,11 (t, J = 11,1,2H), 1,91 (d, J = 11,1, 2H), 1,54-1,38 (m, 4H), 0,91 (t, J = 7,3, 3H).

45

Ejemplo 466

50

55



60

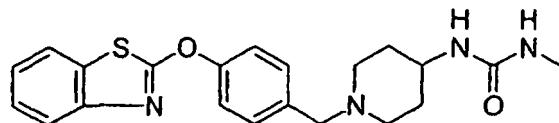
Propil éster del ácido {1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-carbámico

65

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 253, etapa C usando cloroformiato de propilo. MS (ESI): masa calculada para C₂₃H₂₇N₃O₃S, 425,18; m/z encontrada, 426,4 [M+H]⁺, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,72 (d, J = 8,1, 1H), 7,63 (d, J = 8,1,1H), 7,39-7,33 (m, 3H), 7,31-7,21 (m, 3H), 4,83 (d, J = 7,6, 1H), 4,00 (t, J = 6,6, 2H), 3,58-3,49 (m, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,79 (d, J = 11,6, 2H), 2,10 (t, J = 10,9, 2H), 1,91 (d, J = 11,1, 2H), 1,67-1,56 (m, 2H), 1,52-1,40 (m, 2H), 0,92 (t, J = 7,6, 3H).

Ejemplo 467

5

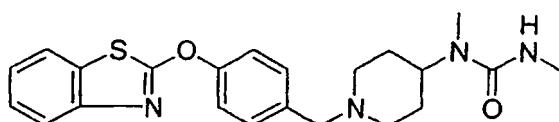
10 *I*-{1-[4-(Benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-3-metil-urea

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 253, etapa C usando isocianato de metilo. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{24}N_4O_2S$, 396,16; m/z encontrada, 397,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,71 (d, J = 8,1, 1H), 7,65 (d, J = 8,1, 1H), 7,45-7,34 (m, 3H), 7,33-7,22 (m, 3H), 5,71 (br s, 2H), 3,69-3,59 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 2,87 (d, J = 11,9, 2H), 2,73 (d, J = 4,8, 3H), 2,21 (t, J = 10,1, 2H), 1,93 (d, J = 10,4, 2H), 1,58-1,45 (m, 2H).

20 Ejemplo 469

20

25



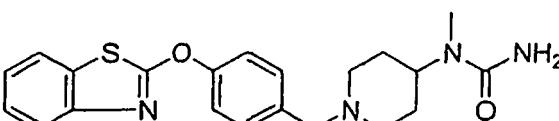
N-{1-[4-(Benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-1,3-dimetil-urea

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 255, etapa C usando isocianato de metilo. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{26}N_4O_2S$, 410,18; m/z encontrada, 411,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,72 (d, J = 8,1, 1H), 7,65 (d, J = 8,1, 1H), 7,41-7,34 (m, 3H), 7,31-7,22 (m, 3H), 4,63 (dd, J = 4,6, 4,6, 1H), 4,21-4,11 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,93 (d, J = 11,9, 2H), 2,79 (d, J = 4,8, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,08 (t, J = 11,9, 2H), 1,76-1,64 (m, 2H), 1,63-1,54 (m, 2H).

35

Ejemplo 470

40



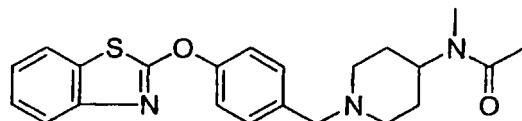
45

1-{1-[4-(Benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-1-metil-urea

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 255, etapa C usando isocianato de trimetilsililo. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{24}N_4O_2S$, 396,16; m/z encontrada, 397,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,72 (d, J = 8,1, 1H), 7,65 (d, J = 8,1, 1H), 7,42-7,34 (m, 3H), 7,32-7,21 (m, 3H), 4,93 (s, 2H), 4,16-4,03 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,94 (d, J = 11,4, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,09 (t, J = 11,4, 2H), 1,79-1,66 (m, 2H), 1,65-1,56 (m, 2H).

55 Ejemplo 471

60



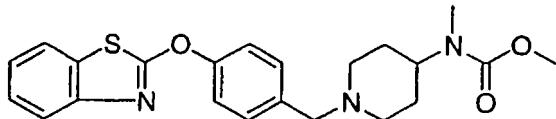
65 N-{1-[4-(Benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-N-metil-acetamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 255, etapa C usando cloruro de acetilo. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{25}N_3O_2S$, 395,17; m/z encontrada, 396,4 [M+H]⁺, ¹H RMN (400 MHz,

ES 2 311 858 T3

CDCl₃): 7,72 (d, J = 8,1, 1H), 7,65 (d, J = 8,1, 1H), 7,41-7,34 (m, 3H), 7,31-7,22 (m, 3H), 4,55-4,44 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,01-2,90 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,15-2,09 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,77-1,65 (m, 2H), 1,64-1,53 (m, 2H).

5 Ejemplo 472

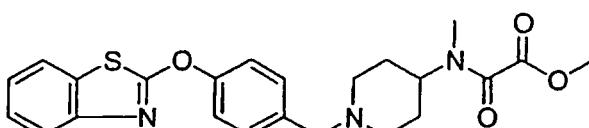


15

Metil éster del ácido {1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-metil-carbamico

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 255, etapa C usando cloroformiato de etilo. MS (ESI): masa calculada para C₂₁H₂₅N₃O₃S, 411,16; m/z encontrada, 412,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,73 (d, J = 8,1, 1H), 7,66 (d, J = 8,1, 1H), 7,42-7,35 (m, 3H), 7,33-7,24 (m, 3H), 4,16-3,96 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 2,95 (d, J = 11,4, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,08 (t, J = 10,9, 2H), 1,82-1,69 (m, 2H), 1,65-1,57 (m, 2H).

25 Ejemplo 473



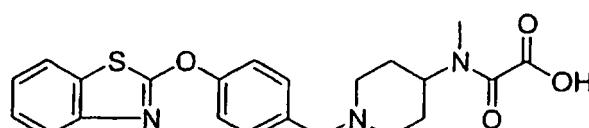
35

Metil éster del ácido N-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-N-metil-oxalámico

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 255, etapa C usando metil éster del ácido cloro-oxo-acético. MS (ESI): masa calculada para C₂₃H₂₅N₃O₄S, 439,16; m/z encontrada, 440,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,73 (d, J = 8,1, 1H), 7,66 (d, J = 8,1, 1H), 7,41-7,34 (m, 3H), 7,33-7,23 (m, 3H), 4,41-4,32 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 2,97 (d, J = 11,9, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,13 (t, J = 11,9, 2H), 1,95-1,83 (m, 2H), 1,72-1,62 (m, 2H).

45 Ejemplo 474

50



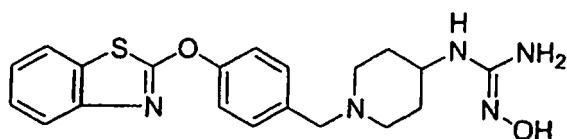
60

Ácido N-{1-[4-(Benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-N-metil-oxalámico

65 El compuesto del título se preparó a partir del ejemplo 473 siguiendo el procedimiento del ejemplo 433, etapa C. MS (ESI): masa calculada para C₂₂H₂₃N₃O₄S, 425,14; m/z encontrada, 426,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,68 (d, J = 8,1, 1H), 7,59 (d, J = 8,1, 1H), 7,37-7,28 (m, 3H), 7,27-7,16 (m, 3H), 4,27-4,16 (m, 1H), 3,43 (s, 2H), 2,93 (d, J = 11,897, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,01 (t, J = 11,9, 2H), 1,82-1,65 (m, 2H), 1,58-1,47 (m, 2H).

Ejemplo 475

5



10

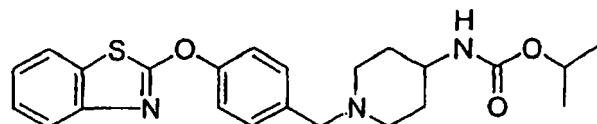
Guanidina, N-[1-[4-(Benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il]-N'-hidroxi

15 A. *1-[4-(Benzotiazol-2-iloxy)-bencil-piperidin-4-il-cianamida*. A una suspensión de 1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-ilamina (339 mg, 1,0 mmol) en CH₃OH (2,0 ml) se añadió acetato de sodio (180 mg, 2,2 mmol) a temperatura ambiente. La suspensión se convirtió en una solución transparente. Enfriar la solución a 0°C. Se añadió gota a gota bromuro de cianógeno (159 mg, 1,5 mmol) en CH₃OH (0,7 ml). La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 2 h y a continuación a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se filtró a través de una placa fritada y el filtrado se absorbió sobre gel de sílice (40 g) y se purificó (CH₃OH al 0-10%/CH₂Cl₂) para dar un aceite inestable (123 mg, rendimiento del 34%). MS (ESI): masa calculada para C₂₀H₂₀N₄OS, 364,14; m/z encontrada, 365,3 [M+H]⁺.

20 B. *Guanidina, N-[1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil-piperidin-4-il]-N'-hidroxi*. A una solución de 1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il-cianamida (123 mg, 0,34 mmol) en DMF (2 ml) se añadió clorhidrato de hidroxilamina (41,5 mg, 0,60 mmol), seguido por carbonato de sodio (119 mg, 1,12 mmol) en porciones pequeñas. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se repartió entre EtOAc (20 ml) y H₂O (20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y concentró bajo presión reducida para dar el producto bruto como un sólido claro. El producto bruto se purificó en SiO₂ (12 g; CH₃OH al 0-10%/CH₂Cl₂) para dar un sólido blanco (117 mg, rendimiento del 86%). MS (ESI): masa calculada para C₂₀H₂₃N₅O₄S, 397,16; m/z encontrada, 398,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,71 (d, J = 8,1, 1H), 7,63 (d, J = 8,1, 1H), 7,38-7,32 (m, 3H), 7,28-7,21 (m, 3H), 4,69 (br s, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,27-3,16 (m, 1H), 2,78 (d, J = 10,9, 2H), 2,04 (t, J = 11,1, 2H), 1,92 (d, J = 11,1, 2H), 1,51-1,38 (m, 2H).

35 Ejemplo 476

40



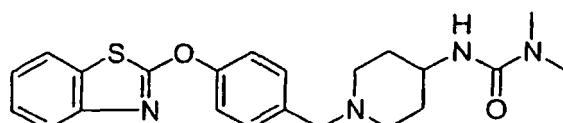
45

Isopropil éster del ácido {1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-carbámico

50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 253, etapa C usando isocianato de isopropilo. MS (ESI): masa calculada para C₂₃H₂₇N₃O₃S, 425,18; m/z encontrada; 426,4 [M+H]⁺ ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,72 (d, J = 8,1, 1H), 7,63 (d, J = 8,1, 1H), 7,38-7,33 (m, 3H), 7,31-7,21 (m, 3H), 4,95-4,85 (m, 1H), 4,75 (d, J = 7,1, 1H), 3,58-3,49 (m, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,79 (d, J = 11,6, 2H), 2,09 (t, J = 11,4, 2H), 1,91 (d, J = 11,9, 2H), 1,50-1,39 (m, 2H), 1,21 (d, J = 6,5, 6H).

55 Ejemplo 477

60



65

3-{1-[4-(Benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-1,1-dimetil-urea

65 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 253, etapa C usando cloruro de N,N-dimetilcarbamolio. MS (ESI): masa calculada para C₂₂H₂₆N₄O₂S, 410,18; m/z encontrada, 411,4 [M+H]⁺, ¹H

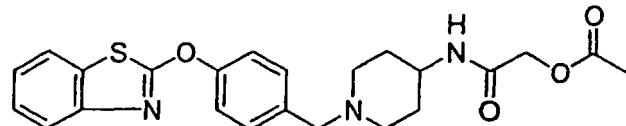
ES 2 311 858 T3

RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,71 (d, J = 8,1, 1H), 7,64 (d, J = 8,1,1H), 7,39-7,33 (m, 3H), 7,30-7,21 (m, 3H), 4,41 (d, J = 7,8, 1H), 3,73-3,62 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,87 (s, 6H), 2,81 (d, J = 11,6, 2H), 2,11 (t, J = 11,9, 2H), 1,93 (d, J = 11,6, 2H), 1,50-1,38 (m, 2H).

5

Ejemplo 478

10



15

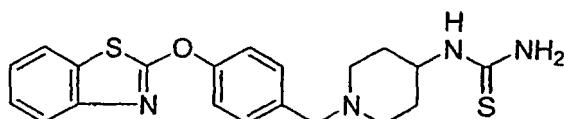
20 *{1-[4-(Benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-ilcarbamoil}-metil éster del ácido acético*

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 253, etapa C usando acético metil éster del ácido clorocarbonilo. MS (ESI): masa calculada para C₂₃H₂₅N₃O₄S, 439,16; m/z encontrada, 440,4 [M+H]⁺.
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,72 (d, J = 7,8, 1H), 7,65 (d, J = 8,1, 1H), 7,40-7,35 (m, 3H), 7,32-7,23 (m, 3H), 6,11 (d, J = 8,3, 1H), 4,53, (s, 2H), 3,93-3,82 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,83(d, J = 11,9, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,14 (t, J = 11,9, 2H), 1,93 (d, J = 12,1, 2H), 1,56-1,45 (m, 2H).

30

Ejemplo 479

35



40

{1-[4-(Benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-tiourea

A. *1-[1-[4-(Benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il]-3-benzoil-tiourea*. El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 253, etapa C usando isocianato de benzoilo. MS (ESI): masa calculada para C₂₇H₂₆N₄O₂S₂, 502,15; m/z encontrada, 503,3 [M = H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 10,80 (d, J = 8,1, 1H), 9,06 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,3, 2H), 7,72 (d, J = 8,3, 1H), 7,65 (d, J = 7,8, 1H), 7,59 (t, J = 7,6, 1H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,42-7,34 (m, 3H), 7,33-7,22 (m, 3H), 4,40-4,29 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,80 (d, J = 11,1, 2H), 2,26 (t, J = 10,1, 2H), 2,12 (d, J = 11,9, 2H), 1,76-1,64 (m, 2H).

50

B. *1-[4-(Benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il-tiourea*. A 1-[1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il]-3-benzoil-tiourea (300 mg, 0,60 mmol) se añadió solución acuosa de hidróxido sódico al 10% (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a refluxo durante 1H. La suspensión blanca resultante se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con CH₃OH al 10%/CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y concentró bajo presión reducida para dar el producto bruto como un sólido color crema. El producto bruto se purificó en SiO₂ (40 g; CH₃OH al 0-10%/CH₂C₁₂) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (219 mg, rendimiento del 92%). MS (ESI): masa calculada para C₂₀H₂₂N₄OS₂, 398,12; m/z encontrada, 399,3 [M+H]⁺, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,72 (d, J = 8,1, 1H), 7,68 (d, J = 8,1, 1H), 7,42-7,36 (m, 3H), 7,34-7,26 (m, 3H), 6,09 (m, 1H), 4,29-4,02 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,88 (d, J = 11,1, 2H), 2,29 (s, 2H), 2,20 (t, J = 11,1,2H), 2,04 (d, J = 10,1,2H), 1,60-1,45 (m, 2H).

60

Procedimientos de ensayo

Los resultados de los ensayos proporcionados en el presente documento son resultados ilustrativos de los ensayos que se realizaron con los compuestos de esta invención.

Ensayo de la LTA4 Hidrolasa Recombinante Humana para actividad inhibidora de LTA4 hidrolasa

Los compuestos de la presente invención se ensayaron para actividad inhibidora de la LTA4 hidrolasa frente a la LTA4 hidrolasa recombinante humana (rhLTA4H). Los vectores se prepararon y usaron para expresar rhLTA4H esencialmente como sigue: se amplificó el ADN que codifica la LTA4 hidrolasa usando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) usando una biblioteca de ADN de placenta humana como motivo. Los cebadores oligonucleótidos de la reacción PCR estuvieron basados en el extremo 5' y el complemento en el extremo 3', de la secuencia publicada del nucleótido para la región codificante del gen de la LTA4 hidrolasa humana (C. D. Funk y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1987, 84:6677-6681). El fragmento amplificado de ADN de 1,9 kb codificando LTA4 hidrolasa se aisló y clonó en el vector pFastBac1 (Invitrogen). Se generó un baculovirus recombinante según describe el fabricante, y se usó para infectar células de *Spodoptera frugiperda* (Sf-9). La enzima recombinante LTA4 hidrolasa se purificó de las células Sf-9 infectadas esencialmente como describen J. K. Gierse y col. (Protein Expression and Purification 1993, 4:358-366). La solución de enzima purificada se ajustó para contener 0,29 mg/ml de LTA4 hidrolasa, Tris (pH 8,0) 50 mM, NaCl 150 mM, ditiotreitol 5 mM, glicerol al 50%, y cocktail de inhibidor de la proteasa libre de EDTA Completo (Roche). La actividad específica de la enzima fue de aproximadamente 3,8 μ mol/min/mg.

El sustrato LTA4 se preparó a partir del metil éster de LTA4 (Cayman Chemical) mediante tratamiento con 67 equiv de NaOH bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 40 min. El sustrato LTA4 en su forma de ácido libre se mantuvo congelada a -80°C hasta necesidad. Cada compuesto se diluyó hasta diferentes concentraciones en tampón de ensayo (fosfato de potasio 0,1 M (pH 7,4), 5 mg/ml de ácido graso libre BSA) conteniendo DMSO al 10%. Se incubó una alícuota de 25 μ l de cada compuesto durante 10 min a temperatura ambiente con un volumen igual de tampón de ensayo conteniendo 36 ng de LTA4H recombinante humano. A continuación, la solución se ajustó a 200 μ l con tampón de ensayo. LTA4, (ácido libre) se descongeló y se diluyó en tampón de ensayo hasta una concentración de 357 ng/ml, y 25 μ l (9 ng) de sustrato LTA4 se añadió a la mezcla de reacción (volumen total = 225 μ l) a tiempo cero. Cada reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 10 min. La reacción se detuvo diluyendo 10 μ l de la mezcla de reacción con 200 μ l tampón de ensayo. LTB4 se cuantificó en la muestra diluida mediante un immunoensayo unido a enzima comercialmente disponible (Cayman Chemical Co.), según recomendación del fabricante. Los controles positivos, en condiciones esencialmente idénticas pero sin adición de compuesto inhibidor, y los controles negativos, conteniendo todos los componentes del ensayo excepto la enzima, se realizaron de forma rutinaria en cada experimento. Se determinaron los valores de CI_{50} ajustando los datos de actividad para diferentes concentraciones de compuesto a una ecuación de 4-parámetros usando el programa Grafit (Erithacus software).

Se prevé que los valores de CI_{50} mostrados en las tablas siguientes caigan dentro de la típica variabilidad de tres veces de los ensayos de este tipo. Los valores presentados en este documento, en general, son el promedio de una a tres determinaciones.

40

TABLA 1

45

| Ejemplo | CI_{50} (nm) | Ejemplo | CI_{50} (nm) | Ejemplo | CI_{50} (nm) |
|---------|----------------|---------|----------------|---------|----------------|
| 11 | 6 | 45 | 15 | 94 | 1 |
| 13 | 2 | 46 | 17 | 135 | 92 |
| 14 | 9 | 59 | 5 | 136 | 25 |
| 27 | 7 | 77 | 10 | 271 | 2 |
| 36 | 14 | 78 | 3 | 481 | 55. |
| 44 | 8 | 92 | 1 | 484 | 19 |

60

65

ES 2 311 858 T3

TABLA 2

| Ejemplo | Cl ₅₀ (nm) | Ejemplo | Cl ₅₀ (nm) | Ejemplo | Cl ₅₀ (nm) |
|---------|-----------------------|---------|-----------------------|---------|-----------------------|
| 12 | 100 | 176 | 12 | 298 | 15 |
| 15 | 22 | 180 | 2 | 302 | 60 |
| 18 | 6 | 183 | 18 | 325 | 12 |
| 22 | 7 | 192 | 33 | 282 | 2 |
| 23 | 1 | 195 | 58 | 331 | 13 |
| 25 | 4 | 202 | 4 | 334 | 100 |
| 31 | 17 | 206 | 4 | 336 | 24 |
| 80 | 23 | 207 | 16 | 353 | 7 |
| 81 | 5 | 211 | 9 | 357 | 45 |
| 102 | 3 | 214 | 18 | 358 | 11 |
| 104 | 14 | 224 | 14 | 359 | 48 |
| 109 | 21 | 225 | 25 | 360 | 33 |
| 110 | 40 | 250 | 26 | 361 | 8 |
| 143 | 64 | 251 | 16 | 363 | 4 |
| 146 | 43 | 255 | 1 | 366 | 39 |
| 147 | 33 | 259 | 14 | 380 | 6 |
| 150 | 1 | 261 | 33 | 389 | 2 |
| 153 | 8 | 262 | 4 | 419 | 4 |
| 155 | 9 | 263 | 5 | 437 | 21 |
| 156 | 7 | 265 | 112 | 446 | 8 |
| 157 | 1 | 270 | 16 | 447 | 28 |
| 161 | 1 | 274 | 29 | 450 | 7 |
| 163 | 9 | 285 | 76 | 454 | 4 |
| 167 | 37 | 287 | 28 | 462 | 27 |
| 168 | 27 | 288 | 4 | 471 | 19 |
| 169 | 32 | 296 | 33 | 479 | 7 |
| 172 | 27 | 294 | 6 | 483 | 45 |

TABLA 3

| Ejemplo | Cl ₅₀ (nm) | Ejemplo | Cl ₅₀ (nm) |
|---------|-----------------------|---------|-----------------------|
| 37 | 10 | 134 | 110 |
| 123 | 4 | 230 | 36 |

ES 2 311 858 T3

| | | | |
|-----|-----|-----|----|
| 127 | 29 | 231 | 18 |
| 132 | 139 | 485 | 39 |
| 133 | 111 | | |

Producción de LTB4 mediante sangre murina estimulada por un ionófero de calcio para actividad inhibidora de LTA4H

5 Se sacrificaron ratones CD-1, y la sangre se recogió mediante punción cardíaca en jeringas que contenían heparina. La sangre se diluyó 1:15 con medio RPMI-1640, y se añadieron alícuotas de 200 μ l de sangre diluida a los pocillos de una placa de microvaloración de 96 pocillos. Los compuestos del test de inhibición de LTA4H se prepararon a diferentes concentraciones en medio RPMI-1640 conteniendo DMSO al 1%, y 20 μ l de cada solución de ensayo 10 se añadieron a un pocillo contenido sangre completa diluida (concentración final en DMSO del 0,1%). Tras incubar el contenido de la placa de microvaloración durante 15 min a 37°C en una incubadora con humidificación, se añadió el ionóforo de calcio A23187 (Sigma Chemical Co., St. Louis, Mo.) a cada pocillo de muestra (concentración final = 20 ng/ml). La incubación continuó en las mismas condiciones durante 10 min más para permitir la formación de 15 LTB4. La reacción se terminó por centrifugado (833 x g, 10 min a 4°C), y los sobrenadantes se analizaron para 20 LTB4 mediante un immunoensayo unido a enzima comercialmente disponible (Cayman Chemical Co.) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los controles positivos, condiciones esencialmente idénticas pero sin adición de compuesto inhibidor, y los controles negativos no estimulados, conteniendo todos los componentes del ensayo excepto 25 el ionóforo de calcio, se ensayaron de manera rutinaria en cada experimento. Los valores de CI_{50} se determinaron ajustando los datos de actividad a diferentes concentraciones de compuesto a una ecuación de 4 parámetros usando el programa Grafit (software Erihacus).

TABLA 4

| Ejemplo | CI_{50} (nm) | Ejemplo | CI_{50} (nm) | Ejemplo | CI_{50} (nm) |
|---------|----------------|---------|----------------|---------|----------------|
| 11 | 44 | 27 | 143 | 94 | 72 |
| 13 | 41 | 44 | 23 | 481 | 264 |
| 14 | 89 | 46 | 29 | 484 | 11 |

TABLA 5

| Ejemplo | CI_{50} (nm) | Ejemplo | CI_{50} (nm) | Ejemplo | CI_{50} (nm) |
|---------|----------------|---------|----------------|---------|----------------|
| 15 | 251 | 250 | 99 | 328 | 143 |
| 18 | 162 | 198 | 39 | 331 | 85 |
| 22 | 123 | 206 | 43 | 334 | 453 |
| 23 | 93 | 207 | 81 | 336 | 153 |
| 81 | 41 | 251 | 159 | 359 | 446 |
| 102 | 55 | 259 | 49 | 360 | 246 |
| 104 | 520 | 261 | 81 | 380 | 17 |
| 109 | 189 | 263 | 49 | 437 | 105 |
| 150 | 52 | 274 | 331 | 446 | 131 |
| 155 | 127 | 288 | 57 | 447 | 240 |
| 156 | 2000 | 296 | 133 | 462 | 144 |
| 161 | 100 | 298 | 69 | 483 | 161 |
| 180 | 15 | 302 | 212 | | |

ES 2 311 858 T3

TABLA 6

| Ejemplo | Cl ₅₀ (nm) | Ejemplo | Cl ₅₀ (nm) |
|---------|-----------------------|---------|-----------------------|
| 127 | 376 | 133 | 290 |
| 132 | 347 | 134 | 436 |

Modelo de inflamación inducido por el ácido araquidónico murino

Los compuestos inhibidores de LTA4H de la presente invención se disolvieron en ciclodextrano al 20%/H₂O a una concentración de 3 mg/ml. Las soluciones se administraron por sonda oral a ratones Balb/c hembra pesando aproximadamente 20 gramos cada uno (0,2 ml por ratón, 30 mg de compuesto inhibidor de LTA4H por kg). Sesenta minutos tras la administración de un inhibidor de LTA4, cada ratón recibió una aplicación tópica de 20 µg de ácido araquidónico (100 mg/ml en acetona) en la oreja izquierda y 20 µg de acetona sola en la oreja derecha. Tras 3 h, los ratones se sacrificaron, se extrajo sangre en jeringas heparinizadas, y se tomaron biopsias de 8 mm de la oreja. Cada biopsia se pesó para determinar el edema y a continuación se congeló a -80°C hasta necesidad para la determinación del influjo de neutrófilos.

Se añadieron alícuotas de cien microlitros de sangre heparinizada a los pocillos de una placa de microvaloración, junto con volúmenes iguales de medio RPMI-1640, y se añadió ionóforo de calcio A23187 a cada pocillo de muestra (concentración final = 20 ng/µL). El contenido de la placa de microvaloración se incubó durante 10 min a 37°C en una incubadora con humidificación. La reacción se terminó por centrifugación (833 x g, 10 min a 4°C). Los sobrenadantes se analizaron para LTB4 mediante un immunoensayo enlazado a enzima comercialmente disponible (Cayman Chemical Co.) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El porcentaje de inhibición de la producción de LTB4 estimulada *ex vivo* (% Inh. LTB4) se determinó por comparación con animales tratados idénticamente excepto en que la solución administrada por sonda oral carecía de compuesto inhibidor.

Se cuantificó el influjo de neutrófilos midiendo la actividad de la mieloperoxidasa (MPO), una enzima específica de neutrófilos. Las biopsias de oreja se homogenizaron en 0,5 ml de tampón de extracción (sacarosa 0,3 M, bromuro de hexadecil trimetil amonio al (CTAB), 0,22% (p/v) y citrato 2,5 mM preparado a partir de una solución madre de citrato 0,5 M (pH 5,0)). Los residuos se eliminaron por centrifugación a 14000 x g durante 10 min. Se añadieron alícuotas de 10 µl del sobrenadante resultante a los pocillos de una placa de microvaloración, junto con alícuotas de 90 µl de tampón de dilución (citrato 10 mM, CTAB al 22%), seguido la adición de 20 µl de sistema sustrato líquido TMB (Sigma Chemical Co.) a cada pocillo de muestra. El contenido de la placa de microvaloración se mantuvo a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se detuvo por adición de 100 µl de H₂SO₄ 1 M a cada pocillo de muestra, y se determinó la actividad de la mieloperoxidasa en cada muestra mediante la absorbancia a 405 nm. El valor del fondo, obtenido de la oreja derecha tratada únicamente con acetona, se restó del de la oreja izquierda, tratada con ácido araquidónico en acetona, para cada animal. La inhibición porcentual del influjo de neutrófilos (% Inh. MPO) por los compuestos de la invención se determinó por comparación con animales tratados idénticamente, excepto en que la solución administrada por sonda oral carecía de compuesto inhibidor.

TABLA 7

| Ejemplo | % Inh. de LTB4 | % Inh. de MPO |
|---------|----------------|---------------|
| 11 | 83 | 95 |
| 14 | 81 | 56 |
| 27 | 50 | 72 |

ES 2 311 858 T3

TABLA 8

| Ejemplo | % Inh. de LTB4 | % Inh. de MPO | Ejemplo | % Inh. de LTB4 | % Inh. de MPO |
|---------|-------------------|------------------|---------|-------------------|------------------|
| 15 | 32 | 29 | 251 | 79 | 66 |
| 18 | 78 | 83 | 259 | 95 | 74 |
| 22 | 79 | 79 | 263 | 0 | 19 |
| 23 | 67 | 84 | 274 | 93 | 87 |
| 81 | 78 | 83 | 325 | 76 | 67 |
| 109 | 51 | 44 | 336 | 67 | 0 |
| 150 | 81 | 91 | 360 | 87 | 88 |
| 155 | 96 | 93 | 361 | 86 | 90 |
| 180 | 87 | 87 | 446 | 64 | 43 |
| 250 | 80 | 94 | 447 | 90 | 48 |
| 206 | 67 | 76 | 471 | 90 | 89 |
| 250 | 80 | 94 | | | |

30 Habiendo descrito la invención en detalle específico, y ejemplificada de la forma en la que debe llevarse a la práctica, será evidente para las personas expertas en la técnica que se pueden realizar innumerables variaciones, aplicaciones, modificaciones y extensiones de los principios básicos implicados.

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

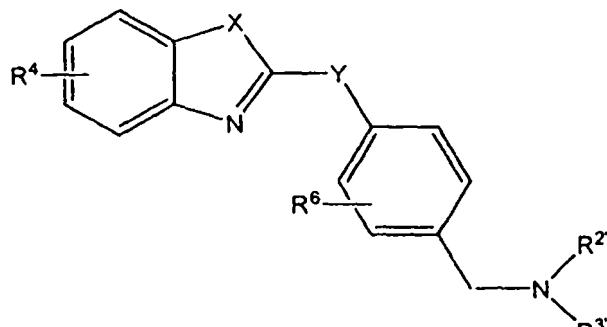
1. Un compuesto de fórmula (II):

5

10

15

20



(II),

o un enantiómero, diasterómero, racémico, tautómero, hidrato, solvato, o una sal, éster o amida farmacéuticamente aceptable del mismo,

X se selecciona del grupo constituido por NR⁵, O, y S, siendo R⁵ uno de entre H y CH₃;

Y se selecciona del grupo constituido por CH₂, y O;

R⁴ se selecciona del grupo constituido por H, OCH₃, Cl, F, Br, I, OH, NH₂, CN, CF₃ y CH₃;

R⁶ es H o F;

R² se define como R² y R³ se define como R³, como sigue:

y R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo constituido por

A) H, alquilo C₁₋₇, alquenilo C₃₋₇, en el que el carbono de dicho alquenilo que está unido al miembro de nitrógeno sólo tiene enlaces simples, alquinilo C₃₋₇, en el que el carbono de dicho alquinilo que está unido al miembro de nitrógeno sólo tiene enlaces simples, cicloalquiloC₃₋₇ opcionalmente benzofusionado, cicloalqueniloC₅₋₇, -cicloalquilC₃₋₇alquilo C₁₋₇, -alquilC₁₋₇cicloalquiloC₃₋₇ y fenilo, en el que cada uno de los sustituyentes A) está independientemente sustituido con 0, 1, o 2 R^Q, y cada uno de dicho R^Q es un sustituyente en un miembro de carbono que es al menos un miembro de carbono eliminado del miembro de nitrógeno;

B) un sustituyente HetR^a;

C) -alquilC₁₋₇C(O)R^X, opcionalmente sustituido con CH₂R^{Ar} o CH₂R^{Ar'};

D) -alquilC₂₋₅C(O)R', en el que dos valencias permiten que miembros de carbono del alquilo C₂₋₅ de dicho -alquilC₂₋₅C(O)Rx sean parte de un carbociclo C₃₋₆ saturado;

E) -alquilC₂₋₅OH en el que dos valencias permiten que miembros de carbono del alquilo C₂₋₅ de dicho -alquilC₂₋₅OH sean parte de un carbocicloC₃₋₆ saturado;

F) -alquilC₀₋₄fenilo, en el que el fenilo de dicho -alquilC₀₋₄fenilo está fusionado con dos miembros de carbono adyacentes de dicho fenilo a R', o está benzofusionado;

G) -alquilC₀₋₄Ar⁶, en el que Ar⁶ es un heteroarilo de 6 miembros que tiene un punto de enlace a un miembro de carbono y que tiene uno o dos miembros de heteroátomo -N=; y benzofusionado;

H) -alquilC₀₋₄Ar⁵, en el que Ar⁵ es un heteroarilo de 5 miembros, que tiene un heteroátomo seleccionado del grupo constituido por O, S, y > NR^Y, y teniendo 0 ó 1 -N= miembro de heteroátomo adicional, conteniendo opcionalmente dos grupos carbonilo, y opcionalmente benzofusionado;

I) -alquilC₁₋₄Ar^{5'}, en el que Ar^{5'} es un heteroarilo de 5 miembros conteniendo 3 ó 4 miembros de nitrógeno, opcionalmente sustituido con R^y, y teniendo como punto de enlace un emplazamiento permitido de valencia;

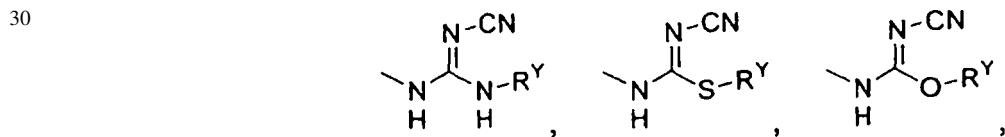
J) -alquilC₀₋₄Ar⁶⁻⁶, en el que Ar⁶⁻⁶ es un fenilo unido a alquilo C₀₋₄ fusionado en los emplazamientos permitidos de valencia de un heteroarilo de 6 miembros, en el que dicho heteroarilo de 6 miembros tiene uno o dos miembros de heteroátomo -N=;

5 K) -alquilC₀₋₄Ar⁶⁻⁵, en el que Ar⁶⁻⁵ es un fenilo unido a alquilo C₀₋₄ fusionado en los emplazamientos permitidos de valencia de un heteroarilo de 5 miembros, en el que dicho heteroarilo de 5 miembros tiene un miembro de heteroátomo seleccionado del grupo constituido por O, S, y > NR^Y, y dicho heteroarilo de 5 miembros tiene 0 ó 1 miembro de heteroátomo adicional que es -N=;

10 L) uno de 2-(4-etil-fenoxi)-benzotiazol, 2-(4-etil-fenoxi)-benzooxazol, y 2-(4-etil-fenoxi)-1H-benzoimidazol; y
M) alquiloSO₂C₁₋₄;

15 alternativamente, R² y R³ se toman conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de heterociclico que contiene al menos un miembro de heteroátomo que es dicho nitrógeno de unión, siendo dicho anillo de heterociclico seleccionado del grupo constituido por

20 i) un anillo heterocíclico de 4-7 miembros HetR^b, dicho anillo heterocíclico de 4-7 miembros HetR^b teniendo un miembro de heteroátomo que es dicho nitrógeno de unión, y siendo sustituido por 0, 1, ó 2 sustituyentes en los mismos u otros miembros de sustitución, siendo dichos sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por -R^Y, -CN, -C(O)R^Y, -alquilC₀₋₄CO₂R^Y, -alquilC₀₋₄C(O)CO₂R^Y, -alquilC₀₋₄OR^Y, -alquilC₀₋₄C(O)NR^YR^Z, -alquilC₀₋₄NR^YC(O)R^Z, -C(O)NR^ZOR^Y, -alquilC₀₋₄NR^YC(O)CH₂OR^Y, -alquilC₀₋₄NR^YC(O)CH₂C(O)R^Y, -alquilC₀₋₄NR^YCO₂R^Y, -alquilC₀₋₄NR^YC(O)NR^ZR^Y, -alquilC₀₋₄NR^YC(S)NR^ZR^Y, -alquilC₀₋₄NR^YC(O)CO₂NR^Y, -NR^YR^Z, alquilC₀₋₄NR^WSO₂R^Y, 1,3-di-hidro-indol-2-ona-1-ilo, 1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona-1-ilo, tetrazol-5-ilo, 1-R^Y-1H-tetrazol-5-ilo, R^Y-triazolilo, 2-R^Y-2H-tetrazol-5-ilo, pirrolidina-2-tion-1-ilo, piperidina-2-tion-1-ilo, -alquilC₀₋₄C(O)N(R^Y)(SO₂R^Y), -alquilC₀₋₄N(R^Y)(SO₂)NR^YR^Y, -alquilC₀₋₄N(R^Y)(SO₂)NR^YCO₂R^Y, halo



y



50 ii) un anillo heterocíclico de 5-7 miembros HetR^c, teniendo dicho anillo heterocíclico de 5-7 miembros HetR^b un miembro de heteroátomo adicional separado de dicho nitrógeno de unión por al menos un miembro de carbono, siendo dicho miembro de heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo constituido por O, S(=O)₀₋₂, y >NR^M, teniendo dicho heterocíclico de 5-7 miembros HetR^c 0 ó 1 miembro de carbonilo, y siendo sustituido por 0, 1, ó 2 sustituyentes en los mismos o diferentes miembros de carbono de sustitución, siendo dichos sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por -C(O)R^Y, -CO₂R^Y-alquilC₃₋₄CO₂R^Y y R^Z;

55 iii) uno de imidazolidin-1-ilo, 2-imidazolin-1-ilo, pirazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, 2H-tetrazol-2-ilo, 1H-tetrazol-1-ilo, pirrol-1-ilo, 2-pirrolin-1-ilo, y 3-pirrolin-1-ilo, en el que cada uno de dichos 2H-tetrazol-2-ilo y 1H-tetrazol-1-ilo está sustituido en el miembro de carbono con 0 ó 1 de -alquilC₀₋₄R^Z, -alquilC₀₋₄SR^Y, -alquilC₀₋₄CO₂R^Y, y sustituyente HetR^a; y

60 iv) uno de 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-2-ilo, indol-1-ilo, isoindol-2-ilo, indolin-1-ilo, benzimidazol-1-ilo, 2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona-8-ilo, 4-{{(2-terc-butoxicarbonilamino-ciclobutano-carbonil)-amino]-metil}-piperidin-1-ilo, 4-{{(2-amino-ciclobutanocarbonil)-amino]-metil}-piperidin-1-ilo, 9-ilo-terc-butil éster del ácido 3,9-diaza-espiro[5.5]undecano-3-carboxílico, 4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-ilo, y 4-oxo-1,3,8-triaza-espiro [4.5]dec-8-ilo;

en el que

el sustituyente HetR^a es un anillo heterocíclico de 4-7 miembros que tiene un punto de enlace de miembro de carbono y conteniendo un miembro > NR^M como miembro de heteroátomo, y estando dicho miembro de heteroátomo separado de dicho punto de enlace de miembro de carbono por al menos 1 miembro de carbono adicional;

R^K se selecciona entre el grupo constituido por H, alquilC₁₋₄, -alquilC₀₋₄R^{Ar} cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 sustituyentes R^NR^L se selecciona entre el grupo constituido por -CO₂R^S y -C(O)NR^SR^{S'}; R^M se selecciona entre el grupo constituido por R^Z, indol-7-ilo, -SO₂R^Y, -alquilC₃₋₄CO₂R^Y, -CO₂R^Y, -C(O)NR^ZOR^Y, -C(O)R^Y, -C(O)alquilC₁₋₄OR^Y, -alquilC₀₋₄C(O)NR^SR^{S'}, alquilC₀₋₄C(O)CO₂R^Y, 1,3-dihidro-indol-2-ona-1-ilo, 1,3-dihidro-benzimidazol-2-ona-1-ilo, tetrazol-5-ilo, 1-R^Y-1H-tetrazol-5-ilo, R^Y-triazolilo, 2-R^Y-2H-tetrazol-5-ilo y -alquilC₀₋₄C(O)N(R^Y)(SO₂R^Y), cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes R^N;

R^N se selecciona del grupo constituido por OCH₃, Cl, F, Br, I, OH, NH₂, CN, CF₃, CH₃, OC(O)CH₃, y NO₂;

R^P se selecciona entre el grupo constituido por R^Y, -alquilC₂₋₄OR^Y, R^{Ar}, -alquilC₁₋₂CO₂R^Y, -alquilC₁₋₂CONR^SR^{S'}, indol-7-ilo, y -SO₂alquilo C₁₋₄; R^Q se selecciona entre el grupo constituido por flúor, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, triclorometilo, -CN, -alquiloC₁₋₄, -alquilC₀₋₄R^{Ar}, -alquilC₀₋₄OR^Y, -alquilC₀₋₄CO₂R^Y, -alquilC₀₋₄NR^YR^Z, -alquilC₀₋₄NR^YCOR^Y, -alquilC₀₋₄NR^YCONR^YR^Z, -alquilC₀₋₄NR^YSO₂R^Y, y -alquilC₀₋₄SR^Y; R^S y R^{S'} se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por H, -alquiloC₁₋₄, y -alquilC₀₋₄fenilo; alternativamente, R^S y R^{S'} se toman junto con el miembro de nitrógeno al que R^S y R^{S'} están unidos para formar un anillo heterocíclico de 4-7 miembros que tiene 0 ó 1 miembro de heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo constituido por O, S, y > NR^Y, con la condición de que dicho miembro de heteroátomo adicional esté separado por al menos dos miembros de carbono de dicho miembro de nitrógeno a los que dichos R^S y R^{S'} están unidos, y con la condición de que cuando R^Y sea alquilC₀₋₄R^{Ar}, entonces R^{Ar} no está sustituido por R^L; R^w se selecciona entre el grupo constituido por R^Y y -cicloalquilo C₃₋₇;

R^x se selecciona entre el grupo constituido por -OR^Y, -NR^YR^Z, -alquiloC₁₋₄, y -alquilC₀₋₄R^{Ar};

R^Y se selecciona entre el grupo constituido por H, -alquiloC₁₋₄, -alquilC₀₋₄R^{Ar} y -alquilC₀₋₄R^{Ar}, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 sustituyentes R^N;

R^Z se selecciona entre el grupo constituido por R^Y, -alquilC₂₋₄OR^Y, -alquilC₁₋₂CO₂R^Y, -alquilC₁₋₂C(O)NR^SR^{S'}, y -alquilC₂₋₄NR^SR^{S'};

cuando R^Y y R^Z están unidos a un miembro de nitrógeno, R^Y y R^Z se seleccionan como se ha definido más arriba, o R^Y y R^Z se toman junto con el miembro de nitrógeno unido a R^Y y R^Z para formar un anillo heterocíclico de 4-7 miembros HetR^d que tiene 0 ó 1 miembros de heteroátomo adicionales seleccionados del grupo constituido por O, S, y > NR^M, dicho anillo heterocíclico de 4-7 miembros HetR^d que tiene 0 ó 1 miembros de carbonilo, y dicho anillo heterocíclico de 4-7 miembros HetR^d que tiene 0 ó 1 miembros de carbono de valencia permitida sustituidos con al menos uno de R^M, -CO₂H, y -alquilC₀₋₁OR^Y;

R^{Ar} es un resto con un punto de enlace de miembro de carbono y dicho resto se selecciona entre el grupo constituido por fenilo, piridilo, pirimidilo, y pirazinilo, en el que cada miembro de carbono con valencia permitida en cada uno de dichos restos está independientemente sustituido con al menos uno de 0, 1, 2 ó 3 R^N, y 0 ó 1 R^L;

R^{Ar'} es un anillo de 3-8 miembros, que tiene 0, 1 ó 2 miembros de heteroátomo seleccionados entre el grupo constituido por O, S, N, y > NR^Y, que tiene 0, 1, ó 2 enlaces insaturados, que tiene 0 ó 1 miembros de carbonilo, en el que cada miembro con valencia permitida en cada uno de dichos anillos está independientemente sustituido con 0, 1, ó 2 R^k, y

R^f es un resto de hidrocarburo lineal de 3- a 5-miembros que tiene 0 ó 1 enlaces carbono-carbono insaturados y que tiene 0 ó 1 miembros de carbonilo, con la condición de que

(a) dichos R^{2'} y R^{3'} satisfacen además las siguientes condiciones:

(e1): dichos R^{2'} y R^{3'} no son ambos H, cuando Y es O, y X es S;

(e2): cuando Y es CH₂, X es N, y dichos R^{2'} y R^{3'} son partes de un grupo amino primario o secundario, entonces dichos R^{2'} y R^{3'} no son seleccionados entre el grupo constituido por H y metilo;

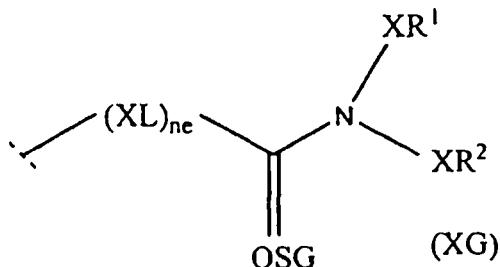
(e3): dichos R^{2'} y R^{3'} tomados junto con el miembro de nitrógeno al que están unidos no forman un grupo piperazina, cuando X es O, e Y es uno de O y CH₂;

(e4): dichos R^{2'} y R^{3'} tomados junto con el miembro de nitrógeno al que están unidos no forman un grupo piperidina que está monosustituido con un grupo cíclico saturado de 6 miembros, cuando X es O, e Y es uno de O y CH₂; y

ES 2 311 858 T3

(e5): dichos R^{2'} y R^{3'} tomados junto con el miembro de nitrógeno al que están unidos no forman ni un grupo piperidina sustituido ni un grupo piperazina sustituido, en el que dicho grupo piperidina sustituido o dicho grupo piperazina sustituido está sustituido en la posición 4 con un sustituyente XG, dicho XG teniendo la estructura

5



10

15

en la que n = 0, 1, y cuando n = 1 entonces XL es un alquiloC₁₋₄, OSG es O ó S, y XR¹ y XR² tomados junto con el miembro de nitrógeno al que están unidos forman uno de un grupo piperidina, un grupo piperazina, un grupo morfolina, un grupo tiomorfolina, y un grupo pirrolidina, o cada uno de XR¹ y XR² tomados independientemente son uno de H, alquiloC₁₋₆, arilo, aralquilo, cicloalquiloC₃₋₈, cicloalquilC₃₋₈-alquiloC₁₋₆, heteroalquilo, heteroarilalquilo-C₁₋₆, heterocicloalquilo y heterocicloalquil-alquiloC₁₋₆; en el que el arilo, aralquilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxi, alquiloC₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquiloC₁₋₆ halogenado, alcoxiC₁₋₆ halogenado, nitro, ciano, amino, alquilC₁₋₄amino, di(alquilC₁₋₄)amino, heteroarilo o heterocicloalquilo; y

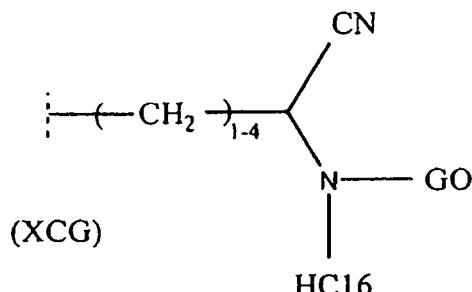
20

25

(b) además con la condición de que cuando X es S, e Y es O, entonces uno de R^{2'} y R^{3'} no es XCG cuando el otro es alquiloC₁₋₆, en el que XCG es el grupo

30

35



40

45

50

55

60

65

66

67

68

69

70

71

72

73

74

75

76

77

78

79

80

81

82

83

84

85

86

87

88

89

90

91

92

93

94

95

96

97

98

99

100

101

102

103

104

105

106

107

108

109

110

111

112

113

114

115

116

117

118

119

120

121

122

123

124

125

126

127

128

129

130

131

132

133

134

135

136

137

138

139

140

141

142

143

144

145

146

147

148

149

150

151

152

153

154

155

156

157

158

159

160

161

162

163

164

165

166

167

168

169

170

171

172

173

174

175

176

177

178

179

180

181

182

183

184

185

186

187

188

189

190

191

192

193

194

195

196

197

198

199

200

201

202

203

204

205

206

207

208

209

210

211

212

213

214

215

216

217

218

219

220

221

222

223

224

225

226

227

228

229

230

231

232

233

234

235

236

237

238

239

240

241

242

243

244

245

246

247

248

249

250

251

252

253

254

255

256

257

258

259

260

261

262

263

264

265

266

267

268

269

270

271

272

273

274

275

276

277

278

279

280

281

282

283

284

285

286

287

288

289

290

291

292

293

294

295

296

297

298

299

300

301

302

303

304

305

306

307

308

309

310

311

312

313

314

315

316

317

318

319

320

321

322

323</

4. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en el que dichos R² y R³ se toman conjuntamente junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico que contiene al menos un miembro de heteroátomo que es dicho nitrógeno de unión, seleccionándose dicho anillo heterocíclico de uno cualquiera de

- 5 (a) el grupo constituido por i), y ii);
 (b) grupo i), y
 10 (c) grupo ii)

tal como se han definido en la reivindicación 1.

5. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es uno de 2-(4piperidin-1-ilmetil-fenoxi)benzoxazol; y

15 2-(2-Fluoro-4-piperidin-1-ilmetil-fenoxi)benzoxazol

6. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es uno de
 20 ácido 1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidina-4-carboxílico;

25 1-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-pirrolidin-2-ona;

2-(2-fluoro-4-piperidin-1-ilmetil-fenoxi)-benzotiazol;

30 1-(2-{{4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-ciclopropil-amino}-etil)-4-hidroxi-pirrolidin-2-ona;

35 N-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-N-metilmétanosulfonamida

40 2-{4-[4-(1h-tetrazol-5-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenoxi}-benzotiazol;

45 1-{4-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperazin-1-il}-2-hidroxi-etanona;

50 N-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-ilmetil}-metanosulfonamida

55 3-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-oxazolidin-2-ona;

4-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-morfolin-3-ona;

60 2-(4-piperidin-1-ilmetil-fenoxi)-benzotiazol;

1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-4-fenil-piperidin-4-ol;

65 1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-ol;

{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-metanol;

N-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-metanosulfonamida;

50 N-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-ilmetil}-2-hidroxi-acetamida;

metil éster del ácido {1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-carbámico;

55 {1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-ilmetil}-urea;

N-1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-ilmetil]-2,2,2-trifluoro-acetamida;

ácido {4-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperazin-1-il}-acético;

60 2-[4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-fenoxi]-benzotiazol;

1-{4-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperazin-1-il}-2,2,2-trifluoro-etanona;

65 2-(4-morfolin-4-ilmetil-fenoxi)-benzotiazol;

fenil éster del ácido {1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-carbámico;

N-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-bencenosulfonamida;

ES 2 311 858 T3

5 etil éster del ácido 3-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencilamino]-propiónico;
 ácido 3-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencilamino]-propiónico;
 5 1-{3-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencilamino]-propil}-pirrolidin-2-ona;
 1-(3-{[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-metil-amino}-propil)-pirrolidin-2-ona;
 10 1-(3-{[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-isopropil-amino}-propil)-pirrolidin-2-ona;
 1-(3-{[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-etil}-amino)-propil)-pirrolidin-2-ona;
 15 [4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-ciclopropil-amina;
 N-1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-N1-ciclopropil-propano-1,3-diamina;
 N-(3-{[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-ciclopropil-amino}-propil)-isobutiramida;
 20 1-(3-{[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-ciclopropil-amino}-propil)-3-isopropil-urea;
 1-1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-3-isopropil-urea;
 metil éster del ácido N-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-oxalámico;
 25 N-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-isobutiramida;
 {1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-amida del ácido tetrahidro-furan-2-carboxílico;
 30 1-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-4-hidroxi-pirrolidin-2-ona;
 1-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-4-hidroxi-pirrolidin-2-ona;
 {1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-urea;
 35 ácido N-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-oxalámico;
 N-1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-2-hidroxi-acetamida;
 N-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-2,2,2-trifluoro-acetamida;
 40 2-[4-(1,1-dioxo-116-tiomorfolin-4-ilmetil)-fenoxi]-benzotiazol;
 terc-butil éster del ácido N-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-aminosulfonil}-carbámico;
 45 N-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-acetamida;
 N-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-N,N-dimetilsulfamida;
 50 1-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-3-etyl-urea;
 1-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-3-etyl-tiourea;
 {1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-amida del ácido propano-1-sulfónico;
 55 {1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-amida ácido propano-2-sulfónico;
 N-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-sulfamida;
 60 N-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-formamida;
 etyl éster del ácido {1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-carbámico;
 N-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-propionamida;
 65 N-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-butiramida;
 1-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxi)-bencil]-piperidin-4-il}-3-propil-urea;

ES 2 311 858 T3

propil éster del ácido {1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-carbámico;
1-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-3-metil-urea;
5 1-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-1,3-dimetil-urea;
1-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-1-metil-urea;
10 N-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-N-metil-acetamida;
metil éster del ácido {1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-metil-carbámico;
metil éster del ácido N-1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-N-metil-oxalámico;
15 ácido N-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-N-metil-oxalámico;
guanidina, N-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-N'-hidroxi;
isopropil éster del ácido {1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-carbámico;
20 3-1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-1,1-dimetil-urea;
metil éster del ácido {1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-carbamoyl}-acético;
25 {1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-tiourea;
1'-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-[1,4']bipiperidinilo;
30 {4-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperazin-1-il}-(tetrahidro-furan-2-il)-metanona;
terc-butil éster del ácido {1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-metil}-carbámico;
terc-butil éster del ácido 4-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperazin-1-carboxílico;
35 1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-ilamina
2-(4-piperazin-ilmetil-fenoxy)-benzotiazol;
amida del ácido 4-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidina-4-carboxílico;
40 2-[4-(4-bencenosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-fenoxy]-benzotiazol
C-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}metilamina;
45 2-(2-{4-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperazin-1-il}-2-oxo-ethyl-ciclopentanona
ethyl éster del ácido {4-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperazin-1-il}-acético;
50 4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil-éster del ácido 4-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-butírico
1-(3-{[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-ciclopropil-amino)-propil}-pirrolidin-2-ona;
terc-butil éster del ácido (3-{[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-ciclopropil-amino)-propil}-carbámico
55 (3-{[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-ciclopropil-amino)-propil}-amida del ácido tetrahidro-furan-2-carboxílico;
1-(3-{[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-ciclopropil-amino)-propil}-4-hidroxi-pirrolidin-2-ona;
terc-butil éster del ácido (2-{[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-ciclopropil-amino)-propil}-carbámico
60 N-1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-N1-ciclopropil-etano-1,3-diamina;
N1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il)-amida del ácido etanosulfónico;
1-{1-[4-(Benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-pirrol-2,5-diona
terc-butil éster del ácido {1-[4-(Benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-metil-carbámico

- {1-[4-(Benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-metil-amina
 ácido 1-[4-(Benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperazina-2-carboxílico
- 5 [4-(Benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-metil-amina
 Benzotiazol-2-il-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-amina
 10 terc-butil éster del ácido (3-{[4-(Benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-metil-amino}-propil)-carbámico
 4-({[4-(Benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-metil-amino}-metil)-fenol
- 15 N1-[4-(Benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-N1-metil-propano-1,3-diamina
 (3-{[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-metil-amino}-propilcarbamoyl)-metil éster del ácido acético
 N-(3-{[4-(Benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-metil-amino}-propil)-2-hidroxi-acetamida
- 20 N-(3{[4-(Benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-metil-amino}-propil)-metanosulfonamida
 6-Cloro-2-(4-piperidin-1-ilmetil-fenoxi)-benzotiazol
 6-Metoxi-2-(4-piperidin-1-ilmetil-fenoxi)-benzotiazol
- 25 dimetilamida del ácido 4-[4-(Benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperazina-1-sulfónico
 2-{4-[4-(Benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperazin-1-il}-1-pirrolidin-1-il-etanona
 2-{4-[4-(Benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperazin-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona
- 30 {4-[4-(Benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperazin-1-il}-1-il}-tiofen-2-il-metanona
 4-Metil-2-(4-piperidin-1-ilmetil-fenoxi)-benzotiazol
- 35 4-Cloro-2-(4-piperidin-1-ilmetil-fenoxi)-benzotiazol
 2-4-(4,4-Difluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenoxi]-benzotiazol
- 40 {1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-ilmetil}-amida del ácido 2-Amino-ciclobutanocarboxílico
 [4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-metil-(1-metil-piperidin-4-il)amina;
 3-{[4-(Benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-metil-amino}-propionitrilo
- 45 4-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperazin-2-ona;
 2-[4-(3-metil-piperidin-1-ilmetil)-fenoxi]-benzotiazol;
 ({1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-metil-carbamoyl)-metil éster del ácido acético;
- 50 N-{1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidin-4-il}-2-hidroxi-N-metil-acetamida; y
 Etil éster del ácido 1-[4-(benzotiazol-2-iloxy)-bencil]-piperidina-4-carboxílico.
- 55 7. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es uno de 2-(4-piperidin-1-ilmetil-fenoxi)-H-benzoimidazol; y ácido 1-[4-(1H-benzoimidazol-2-iloxy)-bencil]-piperidina-4-carboxílico.
- 60 8. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-7.
9. Uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un modulador de LTA4H seleccionado entre los compuestos de la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento, prevención o inhibición de la inflamación en un sujeto.
- 65 10. Uso como se reivindica en la reivindicación 9 en la que dicha inflamación se debe a al menos una entre asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, aterosclerosis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, y psoriasis.

ES 2 311 858 T3

11. Uso de una cantidad inhibitoria de al menos un modulador de LTA4H seleccionado entre los compuestos de la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para la inhibición de la actividad de la enzima LTA4H.

5 12. Un uso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 9-11 en el que dicho R⁴ es H.

13. Un uso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 9-11 en el que dicho R² y R³ se seleccionan independientemente entre

10 (i) el grupo constituido por A), B), C), D), E), e I); o

(ii) grupo A); o

(iii) grupo B); o

15 (iv) grupo C); o

(v) grupo D); o

20 (vi) grupo E); o

(vii) grupo I),

tal como se han definido en la reivindicación 1.

25 14. Un uso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 9-11 en el que dichos R² y R³ se toman conjuntamente junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico que contiene al menos un miembro de heteroátomo que es dicho nitrógeno de unión, seleccionándose dicho anillo heterocíclico de uno cualquiera de

30 (d) el grupo constituido por i), y ii);

(e) grupo i), y

35 (f) grupo ii)

tal como se han definido en la reivindicación 1.

40 15. Un uso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 9-11 en el que dicho al menos un modulador de LTA4H se selecciona entre los compuestos que se reivindican en una cualquiera de las reivindicaciones 5-7.

45

50

55

60

65