



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 314 736**

51 Int. Cl.:
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05814795 .0**
96 Fecha de presentación : **07.11.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1814879**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.08.2007**

54 Título: **Derivados de 4,7-dioxobenzotiazol-2-carboxamidas, su preparación y sus aplicaciones terapéuticas.**

30 Prioridad: **05.11.2004 FR 04 11802**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2009

73 Titular/es: **Société de Conseils de Recherches et
d'Applications Scientifiques (S.C.R.A.S) S.A.S.**
42, rue du Docteur Blanche
75016 Paris, FR

72 Inventor/es: **Galcera Contour, Marie-Odile;**
Prevost, Grégoire y
Sidhu, Alban

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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 4,7-dioxobenzotiazol-2-carboxamidas, su preparación y sus aplicaciones terapéuticas.

5 La presente invención tiene por objeto nuevos derivados de 4,7-dioxobenzotiazol-2-carboxamidas, que inhiben las fosfatasa cdc25, en particular la fosfatasa cdc25-C.

El control de la transición entre las diferentes fases del ciclo celular durante la mitosis o durante la meiosis está asegurado por un conjunto de proteínas cuyas actividades enzimáticas están asociadas a diferentes estados de fosforilación. Estos estados se controlan por dos grandes clases de enzimas: las cinasas y las fosfatasa.

La sincronización de las diferentes fases del ciclo celular permite así la reorganización de la arquitectura celular en cada ciclo en el conjunto del mundo de los seres vivos (microorganismos, levaduras, vertebrados, plantas). Entre las cinasas, las cinasas dependientes de las ciclinas (CDKs) desempeñan un papel importante en este control del ciclo celular. La actividad enzimática de estas diferentes CDKs está controlada por otras dos familias de enzimas que trabajan de forma opuesta (Jesus et Ozon, Prog. Cell Cycle Res. (1995), 1, 215-228). La primera agrupa cinasas tales como las Weel y Mik1 que desactivan las CDKs fosforilando ciertos aminoácidos (Den Haese *et coll.*, Mol. Biol. Cell (1995), 6, 371-385). La segunda agrupa fosfatasa tales como la Cdc25 que activan las CDKs desfosforilando los residuos de tirosina y treonina de las CDKs (Gould *et coll.*, Science (1990), 250, 1573-1576).

Las fosfatasa se clasifican en 3 grupos: las fosfatasa de serinas/treoninas (PPasas), las fosfatasa de tirosinas (PTPasas) y las fosfatasa con doble especificidad (DSPasas). Estas fosfatasa desempeñan un papel importante en la regulación de numerosas funciones celulares.

En lo que concierne a las fosfatasa cdc25 humanas, 3 genes (cdc25-A, cdc25-B y cdc25-C) codifican las proteínas cdc25. Además, han sido identificadas las variantes resultantes del proceso de corte y empalme alternativo del gen cdc25B: se trata de cdc25B1, cdc25B2 y cdc25B3 (Baldin *et coll.*, Oncogene (1997), 14, 2485-2495).

El papel de las fosfatasa Cdc25 en la oncogénesis es ahora mejor conocido y los mecanismos de acción de estas fosfatasa están ilustrados en particular en las siguientes referencias: Galaktionov *et coll.*, Science (1995), 269, 1575-1577; Galaktionov *et coll.*, Nature (1996), 382, 511-517; y Mailand *et coll.*, Science (2000), 288, 1425-1429.

En particular, la sobreexpresión de las diferentes formas de cdc25 está descrita ahora en numerosas series de tumores humanos:

- Cáncer de mama: véase, Cangi *et coll.*, *Résumé 2984, AACR meeting San Francisco*, 2000);
- Linfomas: véase, Hernandez *et coll.*, Int. J. Cancer (2000), 89, 148-152 y Hernandez *et coll.*, Cancer Res. (1998), 58, 1762-1767;
- Cánceres de cuello y de cabeza: véase, Gasparotto *et coll.*, Cancer Res. (1997), 57, 2366-2368.

Por otro lado, el grupo de E. Sausville describe una correlación inversa entre el nivel de expresión de cdc25-B en un panel de 60 líneas y sus sensibilidades frente a los inhibidores de las CDK, dando a entender que la presencia de cdc25 puede aportar una resistencia frente a ciertos agentes antitumorales y más particularmente frente a los inhibidores de las CDK (Hose *et coll.*, Proceedings of AACR, Abstract 3571, San Francisco, 2000).

Entre otros objetivos, la industria farmacéutica busca por tanto ahora compuestos capaces de inhibir las fosfatasa Cdc25 con el fin de utilizarlos especialmente como agentes anti-cancerosos.

Las fosfatasa Cdc25 desempeñan igualmente un papel en las enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer (véase, Zhou *et coll.*, Cell Mol. Life Sci. (1999), 56(9-10), 788-806; Ding *et coll.*, Am. J. Pathol. (2000), 157(6), 1983-90; Vincent *et coll.*, Neuroscience (2001), 105(3), 639-50) de forma que se puede considerar también la utilización de los compuestos que tienen una actividad de inhibición de estas fosfatasa, para tratar estas enfermedades.

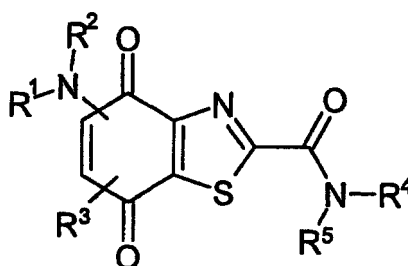
Otro problema al que se dirige la invención es la búsqueda de medicamentos destinados a prevenir o tratar el rechazo de los trasplantes de órganos o incluso a tratar las enfermedades auto-inmunes. En estos trastornos o enfermedades, está implicada la activación no apropiada de los linfocitos y de los monocitos/macrófagos. Ahora bien los medicamentos inmunodepresores conocidos hasta la fecha tienen efectos secundarios que podrían ser reducidos o modificados por los productos que se dirigen específicamente a las vías de señalización en las células hematopoyéticas que inician y mantienen la inflamación.

La invención tiene por objeto en primer lugar nuevos inhibidores de las fosfatasa cdc25 (en particular de la fosfatasa cdc25-C), que son derivados de 4,7-dioxobenzotiazol-2-carboxamidas y responden a la fórmula general (I) definida más adelante. Teniendo en cuenta lo anterior, estos compuestos son susceptibles de ser utilizados como medicamentos, en particular en el tratamiento y/o en la prevención de las siguientes enfermedades o trastornos:

- la inhibición de la proliferación tumoral, solo o en combinación con otros tratamientos;
- la inhibición de la proliferación de las células normales, solo o en combinación con otros tratamientos;
- las enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer;
- la prevención de la alopecia espontánea;
- la prevención de la alopecia inducida por productos exógenos;
- la prevención de la alopecia radio-inducida;
- la prevención de la apoptosis espontánea o inducida de las células normales;
- la prevención de la meiosis y/o de la fecundación;
- la prevención de la maduración de los oocitos;
- todas las enfermedades o todos los trastornos que corresponden a las utilidades descritas para los inhibidores de las CDKs, y especialmente las enfermedades proliferativas no tumorales (por ejemplo: angiogénesis, psoriasis o restenosis), enfermedades proliferativas tumorales, parasitología (proliferación de protozoos), infecciones virales, enfermedades neurodegenerativas, miopatías; y/o
- todas las enfermedades o todos los trastornos que corresponden a las aplicaciones clínicas de la vitamina K y de sus derivados.

Por otro lado, los compuestos de la presente invención, por el hecho de sus propiedades de inhibición de las fosfatasa cdc25, son igualmente susceptibles de ser utilizados para inhibir o prevenir la proliferación de los microorganismos, especialmente de las levaduras. Una de las ventajas de estos compuestos consiste en su baja toxicidad sobre las células sanas.

La invención tiene por objeto en primer lugar los compuestos que responden a la fórmula general (I)



(I)

en forma racémica, en forma enantiómera o en cualquier combinación de estas formas, en la que:

R¹ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alcoxilalquilo, alquiltioalquilo, cicloalquilo, -(CH₂)-X-Y, -(CH₂)-Z-NR⁶R⁷ o un radical -CHR⁸R⁹,

representando X un enlace o un radical alquileo lineal o ramificado que contiene de 1 a 5 átomos de carbono,

representando Y un sistema cíclico carbonado saturado que contiene de 1 a 3 ciclos condensados elegidos independientemente entre los ciclos de 3 a 7 miembros, o bien representando Y un heterociclo saturado que contiene de 1 a 2 heteroátomos elegidos independientemente entre O, N y S y que está unido al radical X por un miembro N o CH, conteniendo por otra parte dicho heterociclo saturado de 2 a 6 miembros suplementarios elegidos independientemente entre-CHR¹⁰-, -CO-, -NR¹¹-, -O- y -S-, representando R¹⁰ un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y representando R¹¹ un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o aralquilo, o incluso representando Y un radical arilo carbocíclico o heterocíclico eventualmente sustituido de 1 a 3 veces con sustituyentes elegidos independientemente entre el grupo constituido por un átomo de halógeno, un radical alquilo, un radical haloalquilo, un radical alcoxi, un radical haloalcoxi, un radical hidroxilo, un radical nitro, un radical ciano, el radical fenilo, un radical SO₂NHR¹² y un radical NR¹³R¹⁴, representando R¹² un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o fenilo, y representando R¹³ y R¹⁴ independientemente radicales alquilo,

ES 2 314 736 T3

representando Z un enlace o un radical alquileo lineal o ramificado que contiene de 1 a 5 átomos de carbono,

siendo elegidos R⁶ y R⁷ independientemente entre un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, aralquilo o -(CH₂)_n-OH en el cual n representa un número entero de 1 a 6,

o representando R⁶ un radical alcoxicarbonilo, haloalcoxicarbonilo o aralcoxicarbonilo y representando R⁷ un átomo de hidrógeno o un radical metilo,

o también formando R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno un heterociclo de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos, siendo elegidos los miembros necesarios para completar el heterociclo independientemente entre los radicales -CR¹⁵R¹⁶-, -O-, -S- y -NR¹⁷-, representando R¹⁵ y R¹⁶ independientemente cada vez que intervienen un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, y representando R¹⁷ un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o aralquilo, o también representando R¹⁷ un radical fenilo eventualmente sustituido de 1 a 3 veces con sustituyentes elegidos independientemente entre un átomo de halógeno y un radical alquilo o alcoxi,

formando R⁸ y R⁹ junto con el átomo de carbono que les sostiene un radical indanilo o tetralinilo, o también formando R⁸ y R⁹ junto con el átomo de carbono que les sostiene un heterociclo saturado que contiene de 5 a 7 miembros y de 1 a 2 heteroátomos elegidos entre O, N y S, estando los átomos de nitrógeno de dicho heterociclo eventualmente sustituidos con radicales elegidos entre los radicales alquilo y el radical bencilo;

representando R² un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o aralquilo;

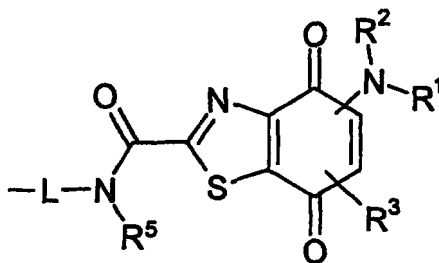
o también formando R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno un heterociclo de 4 a 8 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos, siendo elegidos los miembros necesarios para completar el heterociclo independientemente entre los radicales -CR¹⁸R¹⁹-, -O-, -S- y -NR²⁰-, representando R¹⁸ y R¹⁹ independientemente cada vez que intervienen un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, y representando R²⁰ un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o aralquilo;

R³ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

R⁴ representa un radical alquilo, un radical haloalquilo, un radical cicloalquilo, un radical cicloalquilalquilo, un radical alcóxialquilo, uno de los radicales arilo carbocíclico o heterocíclico o aralquilo carbocíclico o heterocíclico cuyo núcleo arilo está eventualmente sustituido de 1 a 3 veces con sustituyentes elegidos independientemente entre el grupo constituido por un átomo de halógeno, un radical alquilo, un radical alcoxi, un radical haloalquilo y un radical -SO₂-NH₂,

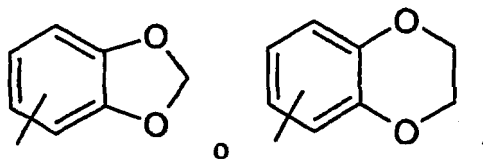
o también R⁴ representa uno de los radicales -(CH₂)_m-[O-(CH₂)_p]_q-O-Alk, -(CH₂)_r-[O-(CH₂)_s]_t-NR²¹R²² o -(CH₂)_v-A en los cuales m, p y s son cada uno independientemente un número entero de 2 a 4, q es un número entero de 1 a 4, t es un número entero de 0 a 4, r es un número entero de 2 a 12 (y con preferencia un número entero de 2 a 8 y especialmente un número entero de 2 a 6) y v es un número entero de 1 a 12 (y con preferencia un número entero de 1 a 8 y especialmente un número entero de 1 a 6), Alk es un radical alquilo, R²¹ es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alcoxicarbonilo o aralcoxicarbonilo, R²² es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y A es un heterociclo saturado que contiene de 1 a 2 heteroátomos elegidos independientemente entre O, N y S y que está unido al grupo -(CH₂)_v- por un miembro N o CH, conteniendo por otra parte dicho heterociclo saturado de 2 a 6 miembros suplementarios elegidos independientemente entre -CHR²³-, -CO-, -NR²⁴-, -O- y -S-, representando R²³ un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y representando R²⁴ un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o un agrupamiento alcoxicarbonilo o aralcoxicarbonilo,

o también R⁴ representa un radical de la fórmula



en la que R¹, R², R³ y R⁵ son idénticos a los radicales R¹, R², R³ mencionados precedentemente y R⁵ mencionado más adelante, y L se elige entre los radicales -(CH₂)_g-[O-(CH₂)_w]_x-[O-(CH₂)_y]_z- y -(CH₂)_a-Ω-(CH₂)_b- en los que g, w e y son números enteros de 2 a 4 (y con preferencia de 2 a 3), x es un número entero de 1 a 3 y z es 0 o 1, a y b son independientemente números enteros de 2 a 6 (y con preferencia de 2 a 4) y Ω se elige entre el grupo constituido por -O-, -S-, -NR²⁵-, -CO-, -CO-NR²⁶-, -CR²⁷R²⁸-, un radical cicloalquileo que contiene de 3 a 7 átomos de carbono y finalmente un radical arilo carbocíclico, representando R²⁵ un radical alquilo, representando R²⁶ un átomo de hidrógeno o un radical metilo, siendo elegido cada uno de R²⁷ y R²⁸ independientemente entre un átomo de hidrógeno y un grupo metilo;

o incluso R^4 representa un radical de la fórmula



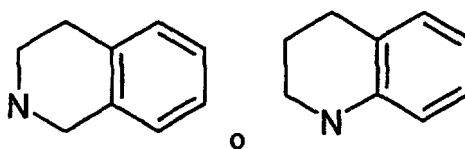
R^5 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o aralquilo, pudiendo igualmente representar R^5 un radical idéntico a R^4 cuando R^4 representa un radical alquilo, haloalquilo, alcóxialquilo o aralquilo carbocíclico o heterocíclico cuyo núcleo arilo está eventualmente sustituido de 1 a 3 veces con sustituyentes elegidos independientemente entre el grupo constituido por un átomo de halógeno, un radical alquilo, un radical alcoxi, un radical haloalquilo y un radical $-SO_2-NH_2$;

o también R^4 y R^5 forman junto con el átomo de nitrógeno que les sostiene un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos en total, siendo elegidos los miembros necesarios para completar el heterociclo independientemente entre los radicales $-CR^{29}R^{30}$ -, $-O$ -, $-S$ - y $-NR^{31}$ -, representando R^{29} y R^{30} un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o aralquilo y representando R^{31} $-COR^{32}$ o $-SO_2R^{33}$,

representando R^{32} un radical alquilo, un radical arilo carbocíclico eventualmente sustituido de 1 a 3 veces con sustituyentes elegidos independientemente entre el grupo constituido por un átomo de halógeno, un radical alquilo y un radical alcoxi, o también representando R^{32} un radical arilo heterocíclico o un heterociclo saturado que contiene de 5 a 7 miembros y de 1 a 2 heteroátomos elegidos independientemente entre O, N y S (y especialmente uno de los radicales piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino o 2-tetrahidrofurilo),

representando R^{33} un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

o finalmente R^4 y R^5 forman junto con el átomo de nitrógeno que les sostiene, un radical arilo heterocíclico elegido entre los radicales



cuyo núcleo aromático puede estar sustituido de 1 a 3 veces con sustituyentes elegidos independientemente entre el grupo constituido por un radical alquilo y un radical alcoxi;

y sus sales.

El solicitante ha descubierto de forma sorprendente que los compuestos anteriores que responden a la fórmula general (I) son poderosos inhibidores de las fosfatasa Cdc25 (y especialmente de la fosfatasa Cdc25C), lo que les hace aptos para ser utilizados como agentes anti-cancerosos.

La invención se refiere pues en primer lugar a los compuestos de la fórmula general (I) definida precedentemente y a las sales de dichos compuestos.

Por alquilo, cuando no se dan más precisiones, se entiende un radical alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 12 átomos de carbono, con preferencia de 1 a 10 átomos de carbono y más preferiblemente de 1 a 8 átomos de carbono (y especialmente de 1 a 6 átomos de carbono).

Por alquilenos, cuando no se dan más precisiones, se entiende un radical alquilo saturado, lineal o ramificado, que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, por ejemplo un radical $-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-$.

Por alcoxi, cuando no se dan más precisiones, se entiende un radical alcoxi lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono (y especialmente de 1 a 4 átomos de carbono).

Por alcóxicarbonilo, cuando no se dan más precisiones, se entiende un radical de tipo $-CO-O$ -alquilo.

Por haloalcóxicarbonilo cuando no se dan más precisiones, se entiende un radical de tipo $-CO-O$ -haloalquilo.

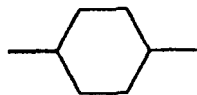
Por haloalquilo, se entiende un radical alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno (y eventualmente todos) está reemplazado por un átomo de halógeno.

ES 2 314 736 T3

Por aralcoxycarbonilo, cuando no se dan más precisiones, se entiende un radical de tipo -CO-O-alkil-arilo .

Por cicloalquilo, cuando no se dan más precisiones, se entiende un radical cicloalquilo que contiene de 3 a 7 átomos de carbono.

Por cicloalquilenilo, cuando no se dan más precisiones, se entiende un radical cicloalquilo que contiene de 3 a 7 átomos de carbono, por ejemplo un radical



Por alquiltioalquilo, cuando no se dan más precisiones, se entiende un radical de tipo -alkil-S-alkilo .

Por arilo carbocíclico o heterocíclico, se entiende un sistema carbocíclico o heterocíclico de 1 a 3 ciclos condensados que comprende al menos un ciclo aromático, siendo denominado un sistema heterocíclico cuando uno al menos de los ciclos que le componen lleva al menos un heteroátomo (O, N o S); cuando un radical arilo carbocíclico o heterocíclico se dice sustituido sin que se den más precisiones, se entiende que dicho radical arilo carbocíclico o heterocíclico está sustituido de 1 a 3 veces, y con preferencia de 1 a 2 veces con radicales diferentes de un átomo de hidrógeno que si no son precisados, se eligen entre un átomo de halógeno y los radicales alquilo o alcoxi; por otro lado, cuando no se dan más precisiones, se entiende por arilo un arilo carbocíclico exclusivamente.

Por halógeno o átomo de halógeno se entiende un átomo de cloro, de bromo, de flúor o de yodo.

Por radicales cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi y aralquilo, se entienden respectivamente los radicales cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi y aralquilo en los que los radicales alquilo, cicloalquilo y arilo tienen los significados indicados precedentemente.

Cuando se indica que un radical está eventualmente sustituido de 1 a 3 veces, está con preferencia eventualmente sustituido de 1 a 2 veces y más preferiblemente eventualmente sustituido una vez.

Por alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, se entienden en particular los radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo, pentilo, neopentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo. Por haloalquilo, se entiende principalmente el radical trifluorometilo. Por haloalcoxi, se entiende principalmente el radical trifluorometoxi. Por arilo carbocíclico, se entienden en particular los radicales fenilo y naftilo. Por aralquilo, se entienden en particular los radicales fenilalquilo, y especialmente el radical bencilo. Por sistema cíclico carbonado saturado que contiene de 1 a 3 ciclos condensados elegidos independientemente entre los ciclos de 3 a 7 miembros, se entienden en particular los radicales ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo y adamantilo. Por arilo heterocíclico o heteroarilo, se entienden en particular los radicales tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo y piridilo. Finalmente, por halógeno, se entienden los átomos de flúor, cloro, bromo o yodo.

Por sal de un compuesto, se entienden las sales de adición de dicho compuesto con un ácido orgánico o inorgánico o, llegado el caso, con una base, y especialmente las sales farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto.

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

En ciertos casos, los compuestos según la presente invención pueden tener átomos de carbono asimétricos. Por consiguiente, los compuestos según la presente invención tienen dos formas enantiómeras posibles, es decir las configuraciones "R" y "S". La presente invención incluye las dos formas enantiómeras y todas las combinaciones de estas formas, y comprende las mezclas racémicas "RS". En un intento de simplificación, cuando no se indica ninguna configuración específica en las fórmulas estructurales, se debe entender que están representadas las dos formas enantiómeras y sus mezclas.

De una forma general, se prefiere que el heterociclo saturado A sea tal que tenga como máximo 2 miembros -CO- , como máximo 2 miembros elegidos independientemente entre -NR^{24} -, -O- y -S- y como máximo un miembro -CHR^{23} - en el que R^{23} no es un átomo de hidrógeno. Igualmente, en el caso en que R^4 y R^5 formen junto con el átomo de nitrógeno que les sostiene un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos, se prefiere que dicho heterociclo saturado sea tal que lleve como máximo dos miembros $\text{-CR}^{29}\text{R}^{30}$ - en el cual al menos uno de R^{29} y R^{30} no es un átomo de hidrógeno.

para la continuación de esta exposición, tales compuestos serán denominados los “compuestos de la sub-fórmula general (I)_M”.

*N(R5)C(=O)c1nc2c(s1)c(c(=O)n(R1)(R2)c2=O)C(=O)R3

•

para la continuación de esta exposición, tales compuestos serán denominados los “compuestos de la sub-fórmula general (I)_M”.

*N(R1)C(=O)c1nc2c(s2)c(=O)c(R3)c1N(R2)C(=O)N(R4)R5

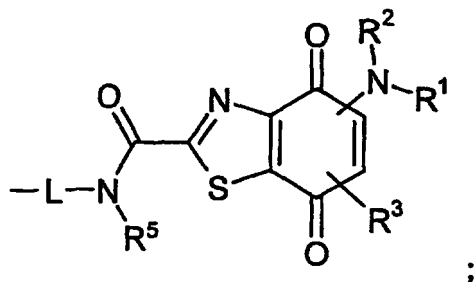
mientras que los otros responderán a la sub-fórmula general $(I)_{M_6}$

mientras que los otros responderán a la sub-fórmula general $(I)_{M_6}$

*N1C(=O)C(=C2C(=O)C(=C(N1R2)C(=O)C2R3)N=C3C(=O)N(R4)R5)S3

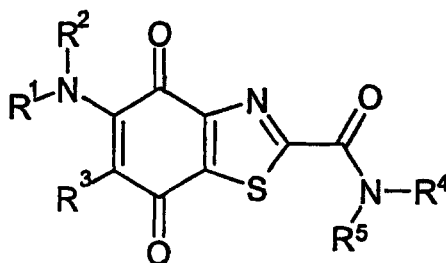
en la que R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 tienen el mismo significado que en la sub-fórmula general $(I)_M$.

Según otra variante de la invención, los compuestos de la fórmula general (I) o sus sales serán aquellos en los que R^4 representa un radical de la fórmula



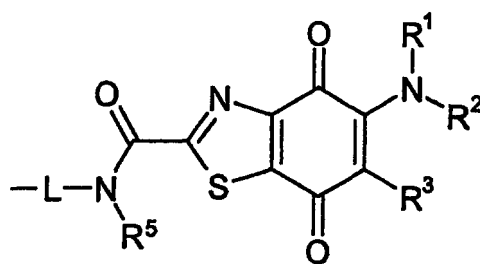
para la continuación de esta exposición, tales compuestos serán denominados los “compuestos de la sub-fórmula general (I)_D”.

Entre los compuestos de la sub-fórmula general (I)_D, algunos responderán a la sub-fórmula general (I)_{D5}



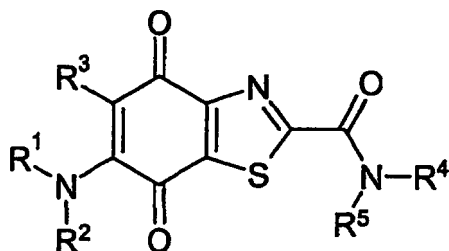
(I)_{D5}

en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^5 tienen el mismo significado que en la sub-fórmula general (I)_D y R^4 representa un radical de la fórmula



en la que L tiene el mismo significado que en la sub-fórmula general (I)_D;

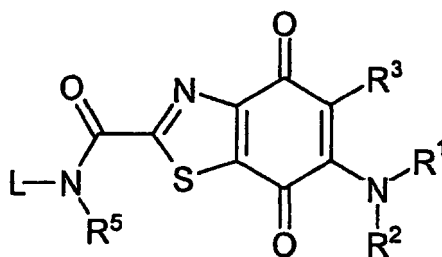
mientras que los otros responderán a la sub-fórmula general (I)_{D6}



(I)_{D6}

ES 2 314 736 T3

en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^5 tienen el mismo significado que en la sub-fórmula general (I)_D y R^4 representa un radical de la fórmula

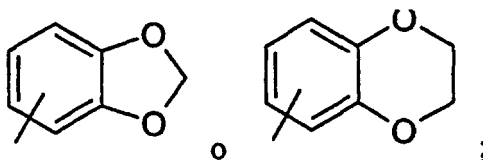


en la que L tiene el mismo significado que en la sub-fórmula general (I)_D;

Cuando los compuestos de la sub-fórmula general (I)_D o sus sales sean aquellos en los que L representa $-(CH_2)_a-$ $\Omega-(CH_2)_b-$, Ω será con preferencia $-O-$, $-CO-$, $-CR^{27}R^{28}-$ y más preferiblemente $-O-$.

Con preferencia, los compuestos de la fórmula general (I) o sus sales serán aquellos que tengan independientemente al menos una de las siguientes características:

- ♦ R^1 representa un radical alquilo, cicloalquilo, alcoxialquilo, $-(CH_2)-X-Y$, $-(CH_2)-Z-NR^6R^7$ o $-CHR^8R^9$; o
- ♦ R^2 representa un átomo de hidrógeno o el radical metilo, etilo o bencilo; o
- ♦ R^3 representa un átomo de hidrógeno; o
- ♦ R^4 representa un radical alquilo, un radical cicloalquilo, un radical cicloalquilalquilo, un radical alcoxialquilo, uno de los radicales arilo carbocíclico o heterocíclico o aralquilo carbocíclico o heterocíclico cuyo núcleo arilo está eventualmente sustituido de 1 a 3 veces con sustituyentes elegidos independientemente entre el grupo constituido por un átomo de halógeno, un radical alquilo, un radical alcoxi, un radical haloalquilo y un radical $-SO_2-NH_2$, o también R^4 representa uno de los radicales $-(CH_2)_m-[O-(CH_2)_p]_q-O-Alk$, $-(CH_2)_r-[O-(CH_2)_s]_t-NR^{21}R^{22}$ o $-(CH_2)_v-A$ en los cuales m, p y s son cada uno independientemente 2 o 3, q es un número entero de 1 a 3, t es un número entero de 0 a 3, r es un número entero de 2 a 6 y v es un número entero de 1 a 6, Alk es un radical alquilo, R^{21} es un átomo de hidrógeno o un radical alcoxicarbonilo, R^{22} es un átomo de hidrógeno o un radical metilo y A es un heterociclo saturado que contiene de 1 a 2 heteroátomos elegidos independientemente entre O, N y S y que está unido al grupo $-(CH_2)_v-$ por un miembro N o CH, conteniendo por otra parte dicho heterociclo saturado de 2 a 6 miembros suplementarios elegidos independientemente entre $-CHR^{23}-$, $-CO-$, $-NR^{24}-$, $-O-$ y $-S-$, representando R^{23} un átomo de hidrógeno o un radical metilo y representando R^{24} un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o un agrupamiento alcoxicarbonilo;
- o incluso R^4 representa un radical de la fórmula



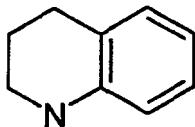
- ♦ R^5 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o aralquilo, pudiendo igualmente representar R^5 un radical idéntico a R^4 cuando R^4 representa un radical alquilo, alcoxialquilo o aralquilo carbocíclico cuyo núcleo arilo está eventualmente sustituido de 1 a 3 veces con sustituyentes elegidos independientemente entre el grupo constituido por un átomo de halógeno, un radical alquilo, un radical alcoxi, un radical haloalquilo y un radical $-SO_2-NH_2$;
- ♦ o también R^4 y R^5 forman junto con el átomo de nitrógeno que les sostiene un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos en total, siendo elegidos los miembros necesarios para completar el heterociclo independientemente entre los radicales $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$ y $-NR^{31}-$, representando R^{31} $-COR^{32}-$ o $-SO_2R^{33}-$,

ES 2 314 736 T3

representando R^{32} un radical alquilo, un radical arilo carbocíclico eventualmente sustituido de 1 a 3 veces con sustituyentes elegidos independientemente entre el grupo constituido por un átomo de halógeno, un radical alquilo y un radical alcoxi, o también representando R^{32} un radical arilo heterocíclico o bien un heterociclo saturado elegido entre los radicales piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino y 2-tetrahidrofurilo,

representando R^{33} un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

o también R^4 y R^5 forman junto con el átomo de nitrógeno que les sostiene un radical arilo heterocíclico de la fórmula



cuyo núcleo aromático puede estar sustituido de 1 a 3 veces con un radical alquilo o alcoxi.

Más preferiblemente, los compuestos de la fórmula general (I) o sus sales serán aquellos que tengan independientemente una de las siguientes características:

♦ R^1 representa un radical $-(CH_2)-Z-NR^6R^7$,

representando Z un enlace o un radical alquileo lineal o ramificado que contiene de 1 a 5 átomos de carbono,

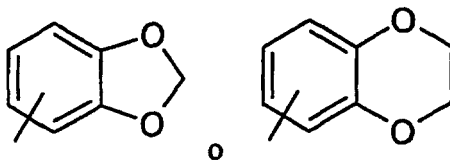
siendo elegidos R^6 y R^7 independientemente entre un átomo de hidrógeno y un radical alquilo, o también formando R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno un heterociclo de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos, siendo elegidos los miembros necesarios para completar el heterociclo independientemente entre los radicales $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$ y $-NR^{17}-$,

representando R^{17} un átomo de hidrógeno o un radical alquilo; o

♦ R^2 representa un átomo de hidrógeno o el radical metilo; o

♦ R^4 representa un radical alquilo, un radical cicloalquilo, un radical cicloalquilalquilo, un radical alcoxialquilo o un radical arilo carbocíclico o heterocíclico o aralquilo carbocíclico o heterocíclico cuyo núcleo arilo está eventualmente sustituido de 1 a 3 veces con sustituyentes elegidos independientemente entre el grupo constituido por un átomo de halógeno, un radical alquilo, un radical alcoxi, un radical haloalquilo y un radical $-SO_2-NH_2$ (y con preferencia elegidos independientemente entre el grupo constituido por un átomo de halógeno, un radical alquilo y un radical alcoxi), o también R^4 representa uno de los radicales $-(CH_2)_m-[O-(CH_2)_p]_q-O-Alk$, $-(CH_2)_t-[O-(CH_2)_s]_r-NR^{21}R^{22}$ o $-(CH_2)_v-A$ en los cuales m, p y s son cada uno independientemente 2 o 3, q es un número entero de 1 a 3, t es un número entero de 0 a 3, r es un número entero de 2 a 6 y v es un número entero de 1 a 6, Alk es un radical alquilo, R^{21} es un átomo de hidrógeno o un radical alcóxicarbonilo, R^{22} es un átomo de hidrógeno o un radical metilo y A es un heterociclo saturado que contiene de 1 a 2 heteroátomos elegidos independientemente entre O, N y S y que está unido al grupo $-(CH_2)_v-$ por un miembro N o CH, conteniendo por otra parte dicho heterociclo saturado de 2 a 6 miembros suplementarios elegidos independientemente entre $-CHR^{23}-$, $-CO-$, $-NR^{24}-$, $-O-$ y $-S-$, representando R^{23} un átomo de hidrógeno o un radical metilo y representando R^{24} un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o un agrupamiento alcóxicarbonilo;

o incluso R^4 representa un radical de la fórmula



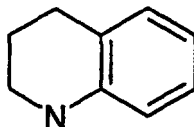
♦ R^5 representa un átomo de hidrógeno, pudiendo igualmente representar R^5 un radical idéntico a R^4 cuando R^4 representa un radical alquilo, alcoxialquilo o aralquilo carbocíclico cuyo núcleo arilo está eventualmente sustituido de 1 a 3 veces con sustituyentes elegidos independientemente entre el grupo constituido por un átomo de halógeno, un radical alquilo, un radical alcoxi, un radical haloalquilo y un radical $-SO_2-NH_2$;

♦ o también R^4 y R^5 forman junto con el átomo de nitrógeno que les sostiene un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos en total, siendo elegidos los miembros necesarios para completar el heterociclo independientemente entre los radicales $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$ y $-NR^{31}-$, representando R^{31} $-COR^{32}-$ o $-SO_2R^{33}-$,

ES 2 314 736 T3

representando R^{32} un radical alquilo, un radical arilo carbocíclico eventualmente sustituido de 1 a 3 veces con sustituyentes elegidos independientemente entre el grupo constituido por un átomo de halógeno, un radical alquilo y un radical alcoxi, o también representando R^{32} un radical arilo heterocíclico elegido entre los radicales 2-furilo, 2-pirrolilo y 2-tienilo, o bien un heterociclo saturado elegido entre los radicales piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino y 2-tetrahidrofurilo,

representando R^{33} un átomo de hidrógeno o un radical metilo, o también R^4 y R^5 forman junto con el átomo de nitrógeno que les sostiene un radical arilo heterocíclico de la fórmula



cuyo núcleo aromático puede estar sustituido de 1 a 3 veces con un radical alquilo o alcoxi (y con preferencia con un radical alcoxi).

Aún más preferiblemente, los compuestos de la fórmula general (I) o sus sales serán aquellos que tengan independientemente una de las siguientes características:

♦ R^1 representa un radical $-(CH_2)_n-Z-NR^6R^7$,

representando Z un enlace o un radical alquileo lineal o ramificado que contiene de 1 a 3 átomos de carbono (y en particular 1 átomo de carbono),

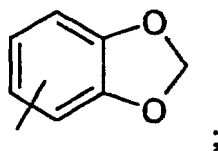
siendo elegidos R^6 y R^7 independientemente entre un átomo de hidrógeno y un radical alquilo (y en particular representando R^6 y R^7 cada uno un radical metilo), o también formando R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno un ciclo pirrolidinilo o piperidinilo (y en particular pirrolidinilo);

♦ representando R^2 un átomo de hidrógeno;

♦ representando R^4 un radical alquilo, un radical cicloalquilo, un radical cicloalquilalquilo, un radical alcoxilalquilo o un radical arilo carbocíclico o heterocíclico o aralquilo carbocíclico o heterocíclico cuyo núcleo arilo está eventualmente sustituido de 1 a 2 veces con sustituyentes elegidos independientemente entre el grupo constituido por un átomo de halógeno, un radical alquilo o un radical alcoxi,

o también representando R^4 uno de los radicales $-(CH_2)_m-[O-(CH_2)_p]_q-O-Alk$, $-(CH_2)_r-[O-(CH_2)_s]_t-NR^{21}R^{22}$ o $-(CH_2)_v-A$ en los cuales m, p y s son cada uno independientemente 2 o 3, q es un número entero de 1 a 3, t es un número entero de 0 a 3, r es un número entero de 2 a 6 y v es un número entero de 1 a 6, Alk es un radical alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, R^{21} es un átomo de hidrógeno o un radical alcóxicarbonilo (y especialmente *tert*-butoxicarbonilo), R^{22} es un átomo de hidrógeno y A es un heterociclo saturado que contiene de 1 a 2 heteroátomos elegidos independientemente entre O, N y S y que está unido al grupo $-(CH_2)_v-$ por un miembro N o CH, conteniendo por otra parte dicho heterociclo saturado de 2 a 6 miembros suplementarios elegidos independientemente entre $-CH_2-$, $-CO-$, $-NR^{24}-$, $-O-$ y $-S-$, representando R^{23} un átomo de hidrógeno o un radical metilo y representando R^{24} un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o un agrupamiento alcóxicarbonilo;

o incluso R^4 representa un radical de la fórmula



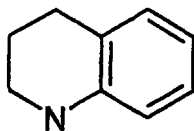
♦ representando R^5 un átomo de hidrógeno;

♦ o también formando R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno que les sostiene un heterociclo saturado de 5 a 7 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos en total, siendo elegidos los miembros necesarios para completar el heterociclo independientemente entre los radicales $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$ y $-NR^{31}-$, representando R^{31} $-COR^{32}-$ o $-SO_2R^{33}-$,

representando R^{32} un radical alquilo, un radical arilo carbocíclico eventualmente sustituido de 1 a 3 veces con sustituyentes elegidos independientemente entre el grupo constituido por un átomo de halógeno, un radical alquilo y un radical alcoxi, o también representando R^{32} un radical arilo heterocíclico elegido entre los radicales 2-furilo, 2-pirrolilo y 2-tienilo, o bien un heterociclo saturado elegido entre los radicales piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino y 2-tetrahidrofurilo,

representando R^{33} un radical alquilo;

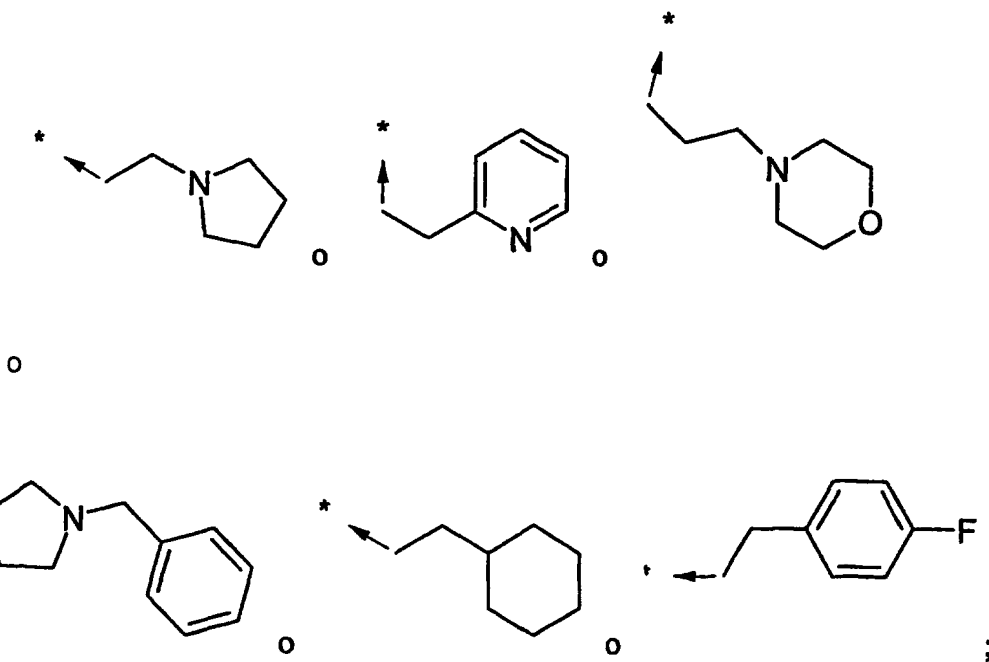
o también formando R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno que les sostiene un radical arilo heterocíclico de la fórmula



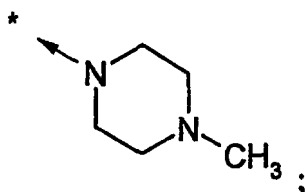
cuyo núcleo aromático puede estar sustituido de 1 a 3 veces (y con preferencia 1 vez) con un radical alcoxi (y con preferencia con un radical metoxi).

Más particularmente los compuestos de la fórmula general (I) o sus sales serán aquellos que tengan independientemente al menos una de las siguientes características:

- ♦ R^1 representa al menos un radical elegido entre los siguientes radicales: $-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$, o $-(CH_2)_2-O-CH_3$, o un radical

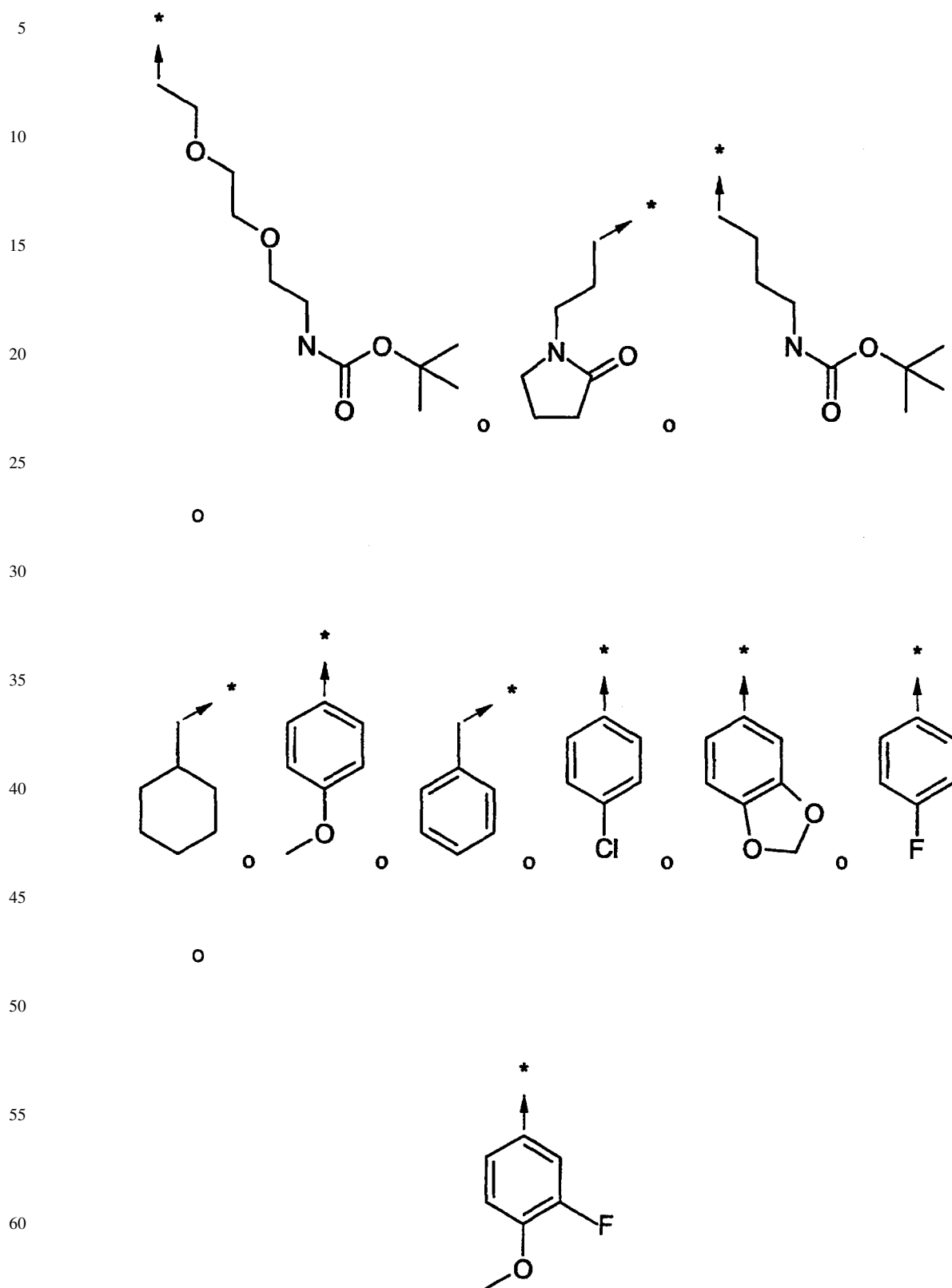


- ♦ O bien R^1R^2N- representa un radical



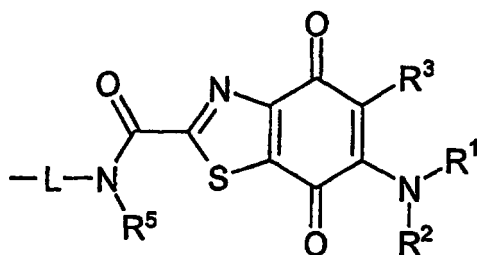
- ♦ O bien R^2 representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo;
- ♦ O bien R^3 representa un átomo de hidrógeno o de bromo;

♦ O bien R⁴ representa al menos un radical elegido entre los siguientes radicales:



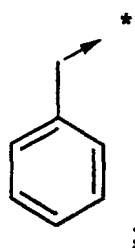
o un radical etilo, isobutilo, butilo o $\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-CH}_3$,

o también R^4 representa un radical de la fórmula

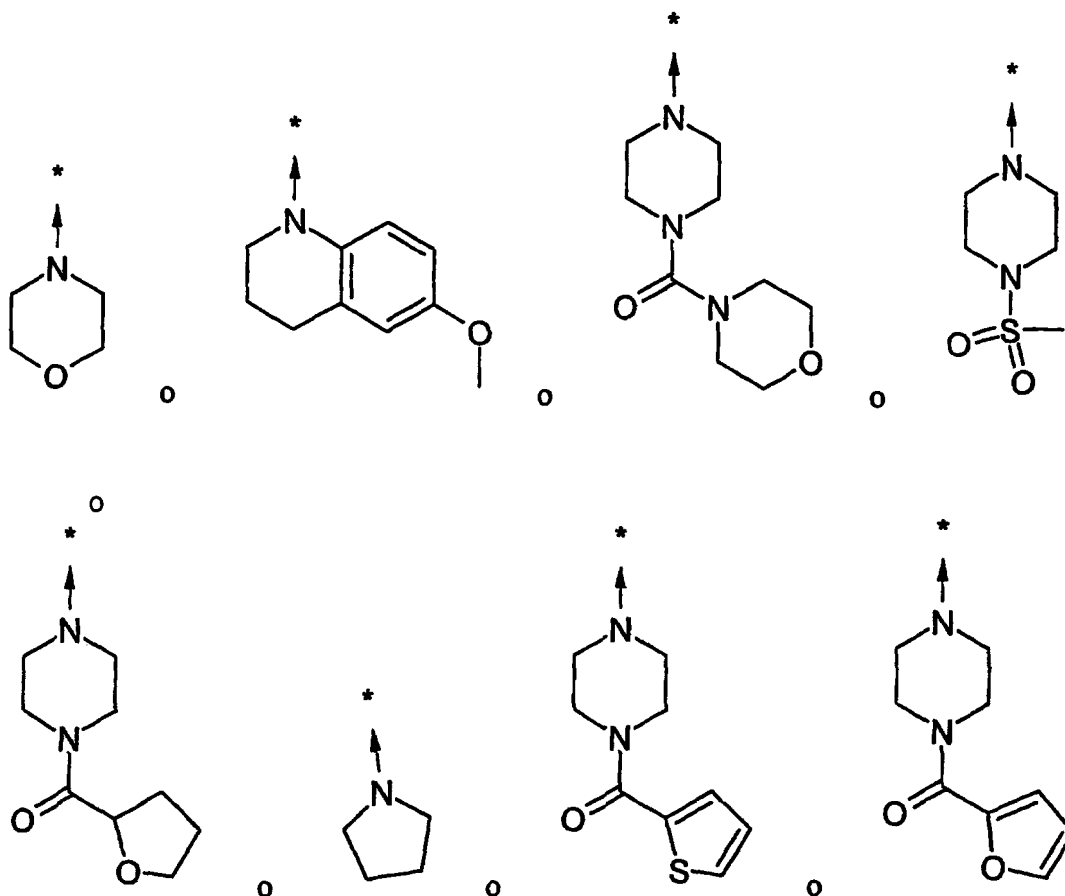


en el cual L representa un radical elegido independientemente entre $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ o $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$, R^5 , R^3 y R^2 representan H y R^1 representa $-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$;

♦ O bien R^5 representa un átomo de hidrógeno o un radical $-(CH_2)_2-O-CH_3$ o un radical



♦ o también formando R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno que les sostiene un heterociclo elegido entre los siguientes heterociclos:



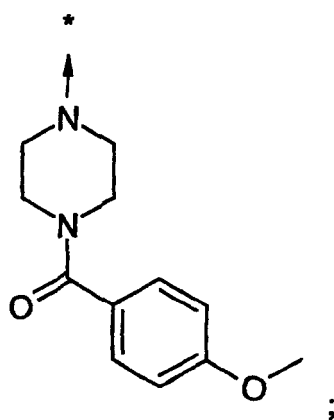
O

5

10

15

20



siendo entendido que $\rightarrow *$ significa el punto de unión a la fórmula general (I).

25

Entre los compuestos de la fórmula general (I), se preferirán en particular los siguientes compuestos descritos en los ejemplos:

30

- 5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-2-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,3-benzotiazol-4,7-diona;

- {2-[2-(2-{[(5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-il)carbonil]amino}etoxi)etoxi]etil}carbamato de *tert*-butilo;

35

- *N,N*-dibencil-5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida;

- 5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-*N,N*-bis(2-metoxietil)-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida;

- 5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-4,7-dioxo-*N*-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida;

40

- 4,7-dioxo-*N*-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-5-[(2-pirrolidin-1-ilet)amino]-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida;

- 5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-*N*-isobutil-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida;

45

- (4-{[(5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-il)carbonil]amino}butil)carbato de *tert*-butilo;

- 5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-2-{[4-(2-furoil)piperazin-1-il]carbonil}-1,3-benzotiazol-4,7-diona;

50

- 5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-*N*-(2-metoxietil)-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida;

- *N*-butil-5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida;

55

- *N*-bencil-5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida;

- *N*-(ciclohexilmetil)-5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida;

- *N,N'*-(oxidietano-2,1-diil)bis(5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida);

60

- *N,N*-[etano-1,2-diilbis(oxidietano-2,1-diil)]bis(5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida);

65

- 5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-2-{[4-(morfolin-4-ilcarbonil)piperazin-1-il]carbonil}-1,3-benzotiazol-4,7-diona;

- 2-{[4-(morfolin-4-ilcarbonil)piperazin-1-il]carbonil}-5-[(2-pirrolidin-1-ilet)amino]-1,3-benzotiazol-4,7-diona;

ES 2 314 736 T3

- 5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-*N*-(4-metoxifenil)-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida;
 - 5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-2-{[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]carbonil}-1,3-benzotiazol-4,7-diona;
 - 5 - 5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-2-{[4-(tetrahidrofuran-2-ilcarbonil)piperazin-1-il]carbonil}-1,3-benzotiazol-4,7-diona;
 - 6-bromo-5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-2-{[4-(tetrahidrofuran-2-ilcarbonil)piperazin-1-il]carbonil}-1,3-benzotiazol-4,7-diona;
 - 10 - 5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,3-benzotiazol-4,7-diona;
 - 5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-2-{[4-(2-tienilcarbonil)piperazin-1-il]carbonil}-1,3-benzotiazol-4,7-diona;
 - 15 - 5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-*N*-etil-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida;
 - *N*-(4-clorofenil)-5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida;
 - *N*-1,3-benzodioxol-5-il-5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida;
 - 20 - 5-[(2-metoxietil)amino]-2-{[4-(tetrahidrofuran-2-ilcarbonil)piperazin-1-il]carbonil}-1,3-benzotiazol-4,7-diona;
 - 5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-{[4-(tetrahidrofuran-2-ilcarbonil)piperazin-1-il]carbonil}-1,3-benzotiazol-4,7-diona;
 - 25 - 5-[(2-piridin-2-iletel)amino]-2-{[4-(tetrahidrofuran-2-ilcarbonil)piperazin-1-il]carbonil}-1,3-benzotiazol-4,7-diona;
 - 5-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-2-{[4-(tetrahidrofuran-2-ilcarbonil)piperazin-1-il]carbonil}-1,3-benzotiazol-4,7-diona;
 - 30 - 5-[(1-bencilpirrolidin-3-il)amino]-2-{[4-(tetrahidrofuran-2-ilcarbonil)piperazin-1-il]carbonil}-1,3-benzotiazol-4,7-diona;
 - 5-[(2-ciclohexiletel)amino]-2-{[4-(tetrahidrofuran-2-ilcarbonil)piperazin-1-il]carbonil}-1,3-benzotiazol-4,7-diona;
 - 35 - 5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-*N*-(4-fluorofenil)-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida;
 - 6-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,3-benzotiazol-4,7-diona;
 - 40 - 5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-*N*-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida;
 - 5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-2-[(6-metoxi-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)carbonil]-1,3-benzotiazol-4,7-diona;
 - 45 - 5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-2-{[4-(4-metoxibenzoil)piperazin-1-il]carbonil}-1,3-benzotiazol-4,7-diona;
 - 5-[(2-(dimetilamino)etil)(metil)amino]-*N*-etil-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida;
 - 50 - *N*-etil-5-{[2-(4-fluorofenil)etil]amino}-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida;
- y las sales de estos compuestos.
- 55 Serán más particularmente preferidos los siguientes compuestos:
- 5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-2-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,3-benzotiazol-4,7-diona;
 - 60 - 5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-4,7-dioxo-*N*-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida;
 - 5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-2-{[4-(2-furoil)piperazin-1-il]carbonil}-1,3-benzotiazol-4,7-diona;
 - 65 - 5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-*N*-(4-metoxifenil)-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida;
 - 5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,3-benzotiazol-4,7-diona;

ES 2 314 736 T3

- 5-{{2-(dimetilamino)etil}amino}-2-{{4-(2-tienilcarbonil)piperazin-1-il}carbonil}-1,3-benzotiazol-4,7-diona;
- *N*-1,3-benzodioxol-5-il-5-{{2-(dimetilamino)etil}amino}-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida;
- 5-{{2-(dimetilamino)etil}etil}amino}-*N*-(4-fluorofenil)-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida;
- 6-{{2-(dimetilamino)etil}amino}-2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,3-benzotiazol-4,7-diona;
- 5-{{2-(dimetilamino)etil}amino}-*N*-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida;
- 5-{{2-(dimetilamino)etil}amino}-2-((6-metoxi-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)carbonil)-1,3-benzotiazol-4,7-diona;
- 5-{{2-(dimetilamino)etil}amino}-2-{{4-(4-metoxibenzoil)piperazin-1-il}carbonil}-1,3-benzotiazol-4,7-diona;

y las sales de estos compuestos.

La invención se refiere igualmente, a título de medicamentos, a los compuestos de la fórmula general (I) mencionados antes, o a sus sales farmacéuticamente aceptables.

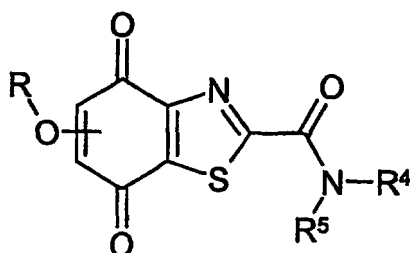
La invención tiene también por objeto las composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto de la fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Otro objeto de la invención es la utilización de los compuestos de la fórmula general (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables para preparar un medicamento destinado a tratar una enfermedad o un trastorno elegido entre las siguientes enfermedades o los siguientes trastornos: las enfermedades proliferativas tumorales (y en particular el cáncer), las enfermedades proliferativas no tumorales, las enfermedades neurodegenerativas, las enfermedades parasitarias, las infecciones virales, la alopecia espontánea, la alopecia inducida por productos exógenos, la alopecia radioinducida, las enfermedades auto-inmunes, los rechazos de trasplantes, las enfermedades inflamatorias o las alergias.

Muy particularmente, los compuestos de la fórmula general (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables podrán ser utilizados para preparar un medicamento destinado a tratar el cáncer, y especialmente el cáncer de mama, los linfomas, los cánceres de cuello o de cabeza, el cáncer de pulmón, el cáncer de colon, el cáncer de próstata o el cáncer de páncreas.

La invención se refiere también a un método de tratamiento de una de las enfermedades o uno de los trastornos mencionados, comprendiendo dicho método la administración al paciente afectado de dicha enfermedad o dicho trastorno de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula general (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.

La invención ofrece igualmente, como productos industriales nuevos, los intermedios de la fórmula general (A)



(A)

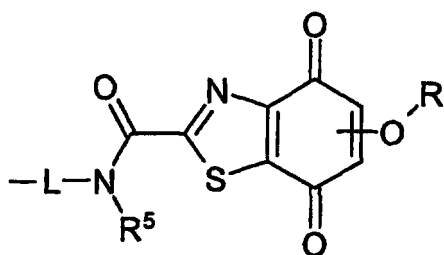
en la que R es un radical alquilo,

R⁵ tiene el mismo significado que en la fórmula general (I)

y R⁴ representa un radical alquilo, un radical haloalquilo, un radical cicloalquilo, un radical cicloalquilalquilo, un radical alcoxilalquilo, uno de los radicales arilo carbocíclico o heterocíclico o aralquilo carbocíclico o heterocíclico

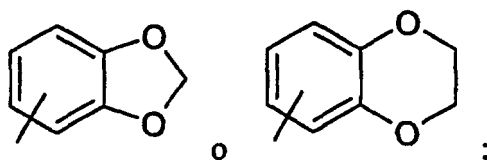
cuyo núcleo arilo está eventualmente sustituido de 1 a 3 veces con sustituyentes elegidos independientemente entre el grupo constituido por un átomo de halógeno, un radical alquilo, un radical alcoxi, un radical haloalquilo y un radical $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$,

o también R^4 representa uno de los radicales $-(\text{CH}_2)_m-[\text{O}-(\text{CH}_2)_p]_q-\text{O}-\text{Alk}$, $-(\text{CH}_2)_r-[\text{O}-(\text{CH}_2)_s]_t-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ o $-(\text{CH}_2)_v-\text{A}$ en los cuales m , p y s son cada uno independientemente un número entero de 2 a 4, q es un número entero de 1 a 4, t es un número entero de 0 a 4, r es un número entero de 2 a 12 (y con preferencia un número entero de 2 a 8 y especialmente un número entero de 2 a 6) y v es un número entero de 1 a 12 (y con preferencia un número entero de 1 a 8 y especialmente un número entero de 1 a 6), Alk es un radical alquilo, R^{21} es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, R^{22} es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y A es un heterociclo saturado que contiene de 1 a 2 heteroátomos elegidos independientemente entre O , N y S y que está unido al grupo $-(\text{CH}_2)_v$ -por un miembro N o CH , conteniendo por otra parte dicho heterociclo saturado de 2 a 6 miembros suplementarios elegidos independientemente entre $-\text{CHR}^{23}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{NR}^{24}-$, $-\text{O}-$ y $-\text{S}-$, representando R^{23} un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y representando R^{24} un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o un agrupamiento alcoxycarbonilo o aralcoxycarbonilo, o también R^4 representa un radical de la fórmula



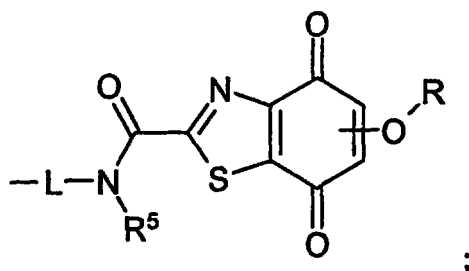
en la que R y R^5 son idénticos a los radicales R y R^5 mencionados precedentemente y L se elige entre los radicales $-(\text{CH}_2)_g-[\text{O}-(\text{CH}_2)_w]_x-[\text{O}-(\text{CH}_2)_y]_z-$ y $-(\text{CH}_2)_a-\Omega-(\text{CH}_2)_b-$ en los cuales g , w e y son números enteros de 2 a 4 (y con preferencia de 2 a 3), x es un número entero de 1 a 3 y z es 0 o 1, a y b son independientemente números enteros de 2 a 6 (y con preferencia de 2 a 4) y Ω se elige entre el grupo constituido por $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NR}^{25}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{NR}^{26}-$, $-\text{CR}^{27}\text{R}^{28}-$, un radical cicloalquileo que contiene de 3 a 7 átomos de carbono y finalmente un radical arilo carbocíclico, representando R^{25} un radical alquilo, representando R^{26} un átomo de hidrógeno o un radical metilo, siendo elegidos cada uno de R^{27} y R^{28} independientemente entre un átomo de hidrógeno y un grupo metilo;

o incluso R^4 representa un radical de la fórmula



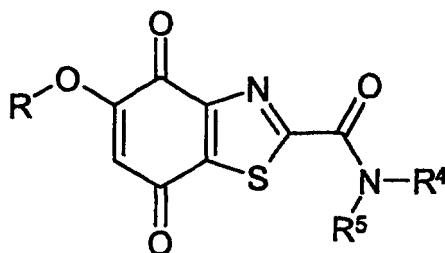
y las sales de dichos compuestos.

Según una variante de la invención, dichos compuestos de la fórmula general (A) serán aquellos en los que R^4 no representa un radical de la fórmula



para la continuación de esta exposición, tales compuestos serán denominados los “compuestos de la sub-fórmula general (A)_M”.

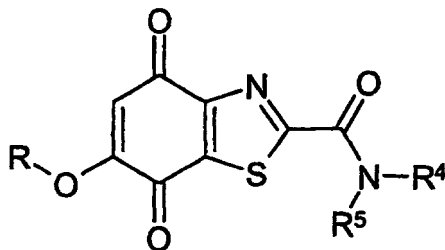
Un aspecto particular de esta variante de la invención se refiere a los compuestos de la sub-fórmula general (A)_{M5}



(A)_{M5}

en la que R, R⁴ y R⁵ tienen el mismo significado que en la fórmula general (A).

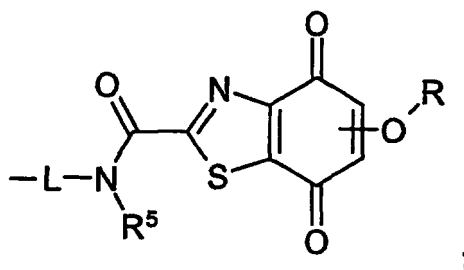
Otro aspecto de esta variante de la invención se refiere a los compuestos de la sub-fórmula general (A)_{M6}



(A)_{M6}

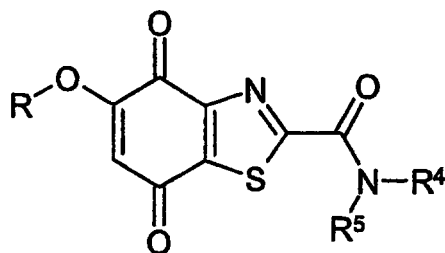
en la que R, R⁴ y R⁵ tienen el mismo significado que en la fórmula general (A).

Según otra variante de la invención, dichos compuestos de la fórmula general (A) serán aquellos en los que R⁴ representa un radical de la fórmula



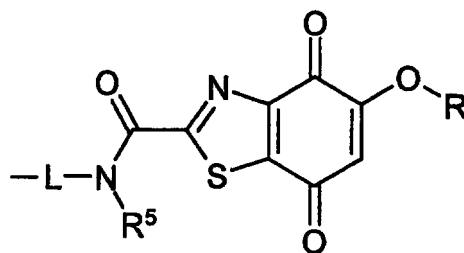
para la continuación de esta exposición, tales compuestos serán denominados los compuestos de la sub-fórmula general (A)_{D5}.

Un aspecto particular de esta variante de la invención se refiere a los compuestos de la sub-fórmula general (A)_{D5}



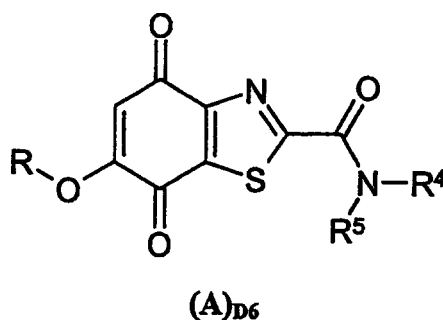
(A)_{D5}

en la que R y R⁵ tienen el mismo significado que en la fórmula general (A) mientras que R⁴ representa un radical de la fórmula

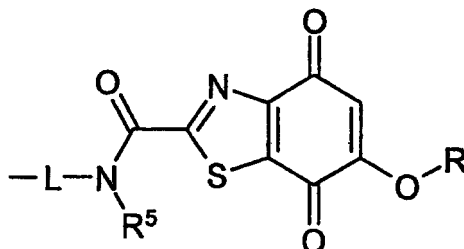


en la que L, R y R⁵ tienen el mismo significado que en la fórmula general (A).

Otro aspecto de esta variante de la invención se refiere a los compuestos de la sub-fórmula general (A)_{D6}



en la que R y R⁵ tienen el mismo significado que en la fórmula general (A) mientras que R⁴ representa un radical de la fórmula



en la que L, R y R⁵ tienen el mismo significado que en la fórmula general (A).

Las preferencias indicadas para los compuestos de las fórmulas generales (I), (I)_M o (I)_D o sus sales son aplicables *mutatis mutandis* a estos compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables como medicamentos, a las composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables, a las utilidades de estos compuestos o de sus sales farmacéuticamente aceptables, a los métodos de tratamiento según la invención o a los intermedios de las fórmulas generales (I), (A)_M o (A)_D o sus sales.

Las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la invención se pueden presentar en forma de sólidos, por ejemplo polvos, gránulos, comprimidos, cápsulas, liposomas o supositorios. Los soportes sólidos apropiados pueden ser, por ejemplo, fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polivinilpirrolidina y cera.

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

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

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

Según la invención, los compuestos de la fórmula general (I) se pueden preparar por los procedimientos descritos a continuación.

Preparación de los compuestos de la fórmula general (I)

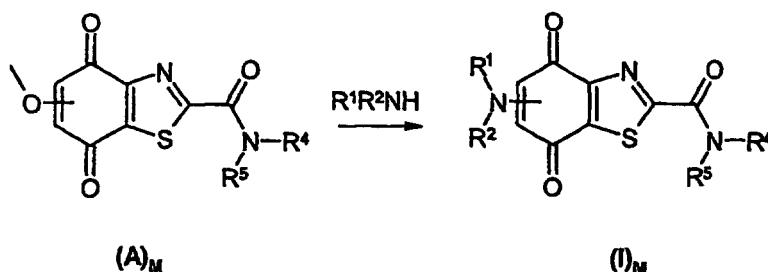
Hay que distinguir dos casos, según que se trate de los compuestos de la sub-fórmula general (I)_M o de los compuestos de la sub-fórmula general (I)_D.

Se debe entender que los procedimientos de preparación que siguen se dan a título ilustrativo y los expertos en la técnica podrán hacer las variaciones que juzguen útiles, tanto en lo que concierne a los reactivos como a las condiciones y técnicas de las reacciones.

Método general

Los compuestos de la fórmula general (I)_M en los cuales R³ representa un átomo de hidrógeno pueden ser preparados según el procedimiento resumido en el esquema 1 que sigue.

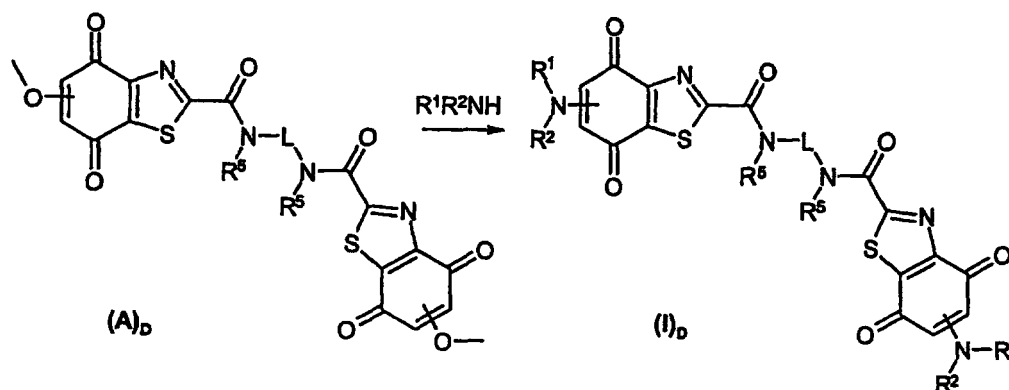
Esquema 1



Según este método, los compuestos de la fórmula general (I)_M, en los cuales R¹, R², R⁴ y R⁵ son tal como se han descrito anteriormente, se obtienen por tratamiento de los compuestos de la fórmula general (A)_M, en los cuales R⁴ y R⁵ tienen el mismo significado que en la fórmula general (I)_M, con las aminas de la fórmula general R¹R²NH en un disolvente prótico tal como el metanol o el etanol, a una temperatura comprendida entre 20°C y 80°C y eventualmente en presencia de una base tal como, por ejemplo, la diisopropiletilamina (véase, Yasuyuki Kita *et coll.*, J. Org. Chem. (1996), 61, 223-227).

Los compuestos de la fórmula general (I)_D en los cuales R³ representa un átomo de hidrógeno pueden ser preparados según el procedimiento resumido en el esquema 1bis que sigue.

Esquema 1bis

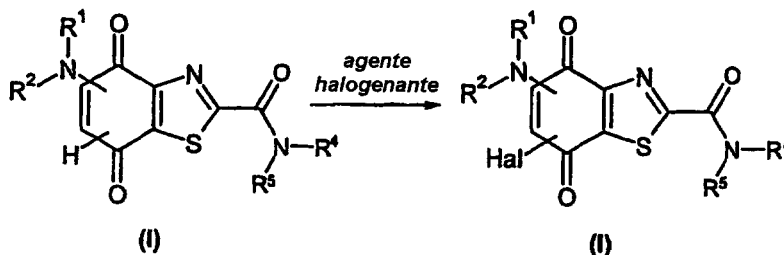


Según este método, los compuestos de la sub-fórmula general (I)_D, en los cuales R¹, R², L y R⁵ son tal como se han descrito anteriormente, se obtienen por tratamiento de los compuestos de la fórmula general (A)_D, en los cuales L y R⁵ tienen el mismo significado que en la sub-fórmula general (I)_D, con las aminas de la fórmula general R¹R²NH en un disolvente prótico tal como el metanol o el etanol, a una temperatura comprendida entre 20°C y 80°C y eventualmente en presencia de una base tal como, por ejemplo, la diisopropiletilamina (véase, Yasuyuki Kita *et coll.*, J. Org. Chem. (1996), 61, 223-227).

De una forma general, los compuestos de las sub-fórmulas generales (I)_M o (I)_D en los cuales R³ representa un átomo de halógeno (Hal) pueden ser obtenidos a partir de los compuestos de las sub-fórmulas generales (I)_M o (I)_D

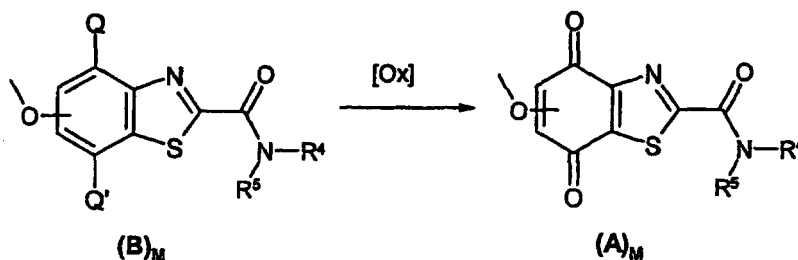
correspondientes, en los cuales R^3 representa un átomo de hidrógeno, por ejemplo por acción de *N*-clorosuccinimida o *N*-bromosuccinimida en un disolvente aprótico tal como diclorometano o tetrahidrofurano (Paquette et Farley, J. Org. Chem. (1967), 32, 2725-2731), por acción de una solución acuosa de hipoclorito de sodio (agua de Javel) en un disolvente tal como el ácido acético (Jagadeesh *et coll.*, Synth Commun. (1998), 28, 3827-3833), por acción de Cu(II) (en una mezcla de $CuCl_2/HgCl_2$) en presencia de una cantidad catalítica de yodo en un disolvente tal como ácido acético en caliente (Thapliyal, Synth. Commun. (1998), 28, 1123-1126), por acción de un agente tal como dicloroyodato de benciltrimetilamonio en presencia de $NaHCO_3$ en un disolvente tal como una mezcla de diclorometano/metanol (Kordik et Reitz, J. Org. Chem. (1996), 61, 5644-5645), o también por utilización de cloro, bromo o yodo en un disolvente tal como diclorometano (J. Renault, S. Giorgi-Renault *et coll.*, J. Med. Chem. (1983), 26, 1715-1719). (véase, esquema 1ter en el que sólo están representados los compuestos de la sub-fórmula general $(I)_M$).

Esquema 1ter

Preparación de los intermedios de la fórmula general $(A)_M$ y $(A)_D$

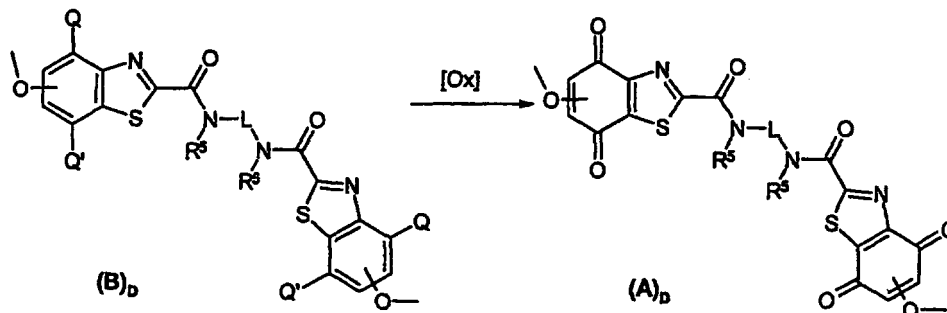
Los compuestos de la sub-fórmula general $(A)_M$, en los cuales R^4 y R^5 son tal como se han definido antes, pueden ser obtenidos, esquema 2, a partir de los compuestos de la fórmula general $(B)_M$ en los cuales R^4 y R^5 son tal como se han definido antes y uno de Q y Q' representa un radical amino mientras que el otro representa un átomo de hidrógeno.

Esquema 2



De la misma forma, los compuestos de la fórmula general $(A)_D$, en los cuales L y R^5 son tal como se han definido antes, pueden ser obtenidos, esquema 2bis, a partir de los compuestos de la fórmula general $(B)_D$ en los cuales L y R^5 son tal como se han definido antes y uno de Q y Q' representa un radical amino mientras que el otro representa un átomo de hidrógeno.

Esquema 2bis



Los compuestos de la fórmula general $(A)_M$ o $(A)_D$ se obtienen por oxidación de los compuestos de la fórmula general $(B)_M$ o $(B)_D$ respectivamente, por ejemplo mediante utilización de una resina de intercambio iónico de tipo Dowex bajo la forma de hipoclorito en medio anhidro (Hashemi *et coll.*, J. Chem. Res., Synop. (1999), 11, 672-673) o de sal de Fremy (nitrosodisulfonato de potasio) (Ryu *et coll.*, Bioorg. Med. Chem. Lett. (2000), 10, 461-464), o

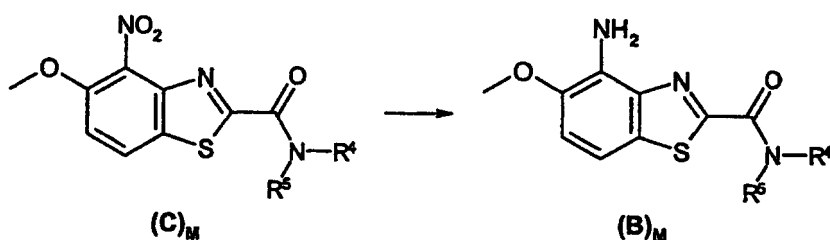
mediante la utilización de un reactivo que tiene un yodo hipervalente tal como el [bis(acetoxi)yodo]benceno o el [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno en acetonitrilo acuoso a una temperatura con preferencia comprendida entre -20°C y la temperatura ambiente (es decir aproximadamente 25°C), y con preferencia a aproximadamente -5°C (Kinugawa *et coll.*, Synthesis, (1996), 5, 633-636).

Preparación de los intermedios de la fórmula general (B)_M y (B)_D

Los compuestos de la fórmula general (B)_M, en los cuales Q, Q', R⁴ y R⁵ son tal como se han definido antes, pueden ser obtenidos a partir de los derivados nitro de la fórmula (C)_M en los cuales R⁴ y R⁵ son tal como se han definido antes y uno de Q y Q' representa un radical nitro mientras que el otro es un átomo de hidrógeno, por métodos de reducción bien conocidos por los expertos en la técnica tales como, por ejemplo la hidrogenación en presencia de un catalizador de paladio o el tratamiento por cloruro de estaño en ácido clorhídrico.

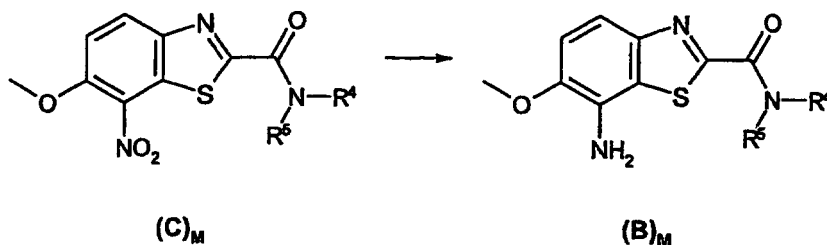
La preparación de los compuestos de la fórmula general (B)_M en los cuales el grupo metoxi está en la posición 5 se representa en el esquema 3 que sigue para el caso en que, por ejemplo, Q = NH₂ y Q' = H.

Esquema 3



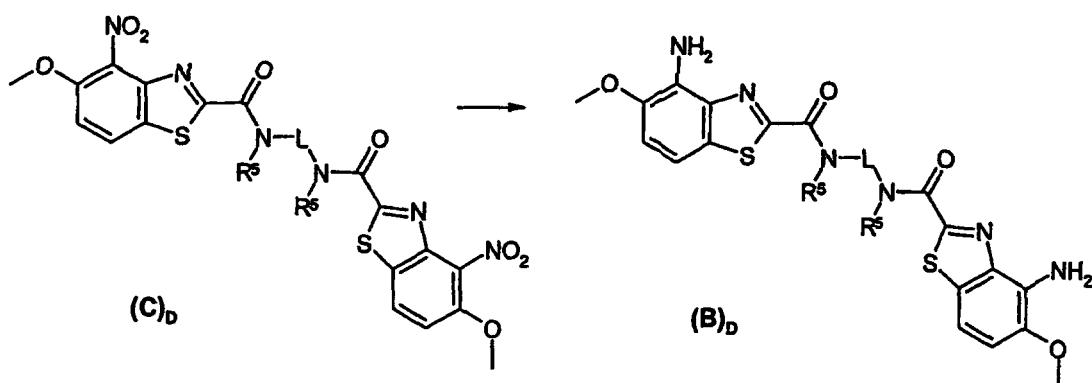
La preparación de los compuestos de la fórmula general (B)_M en los cuales el grupo metoxi está en la posición 6 se representa en el esquema 3bis que sigue para el caso en que, por ejemplo, Q = H y Q' = NH₂.

Esquema 3bis

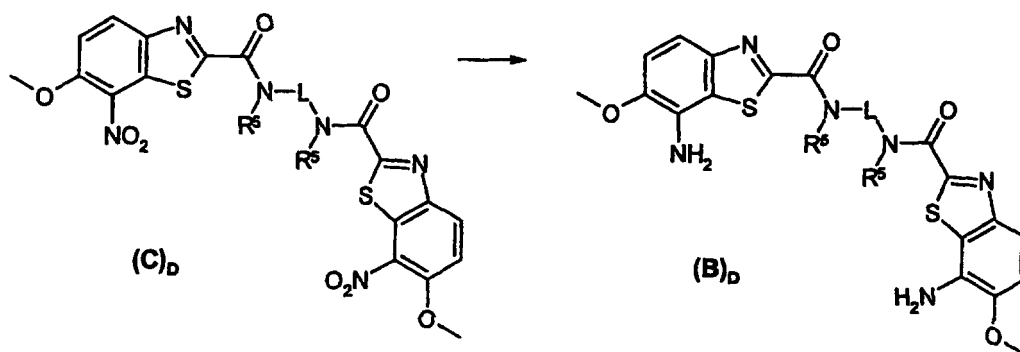


De la misma forma, los compuestos de la fórmula general (B)_D, en los cuales Q, Q', L y son tal como se han definido antes, pueden ser obtenidos a partir de los derivados nitro de la fórmula (C)_D en los cuales L y R⁵ son tal como se han definido antes y uno de Q y Q' representa un radical nitro mientras que el otro representa un átomo de hidrógeno (véanse los esquemas 3ter y 3quater que siguen).

Esquema 3ter

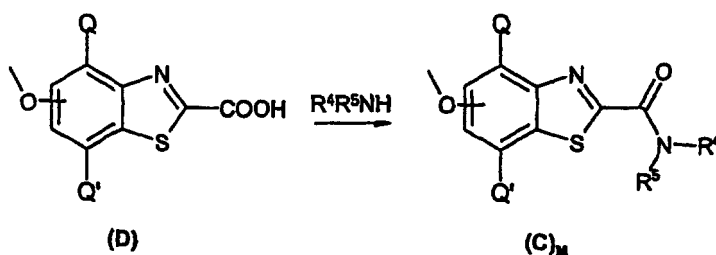


Esquema 3quater

Preparación de los intermedios de la fórmula general (C)_M y (C)_{XD}

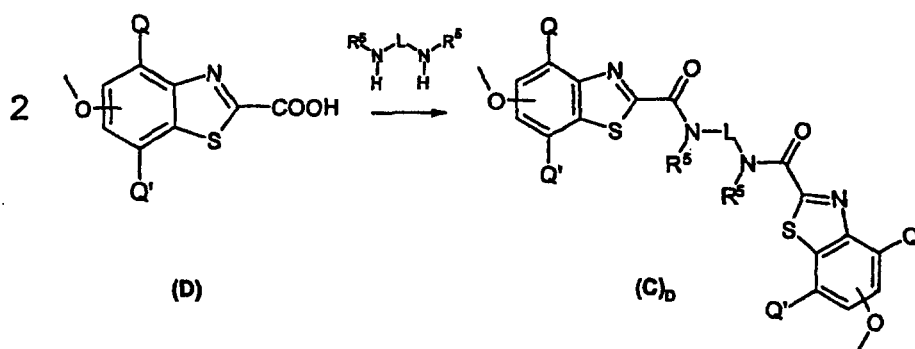
Los compuestos de la fórmula general (C)_M en los cuales R⁴ y R⁵ son tal como se han definido antes y uno de Q y Q' representa un radical nitro mientras que el otro representa un átomo de hidrógeno, pueden ser obtenidos, esquema 4, a partir de los compuestos de la fórmula general (D), en los cuales Q y Q' son tal como se han definido antes, y de las aminas de la fórmula general R⁴R⁵NH.

Esquema 4



De la misma forma, los compuestos de la fórmula general (C)_D en los cuales L y R⁵ son tal como se han definido antes y uno de Q y Q' representa un radical nitro mientras que el otro representa un átomo de hidrógeno, pueden ser obtenidos, esquema 4bis, a partir de los compuestos de la fórmula general (D), en los cuales Q y Q' son tal como se han definido antes, y de las diaminas de la fórmula general R⁵HN-L-NHR⁵.

Esquema 4bis

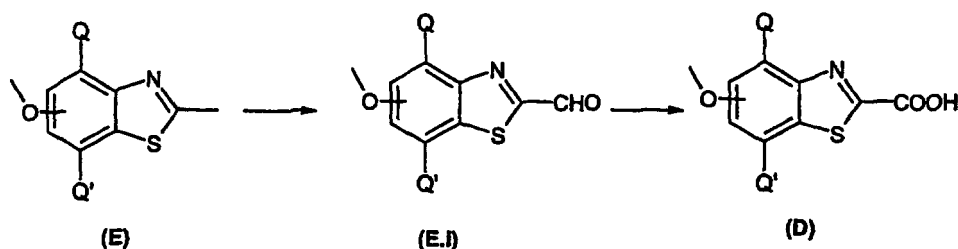


Los compuestos de la fórmula general (C)_M o (C)_D se obtienen como se ha indicado antes utilizando las condiciones clásicas de la síntesis peptídica (M. Bodansky, The Practice of Peptide Synthesis, 145 (Springer-Verlag, 1984)), por ejemplo en diclorometano en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como hexafluorofosfato de bromo-trispirrolidino-fosfonio (PyBroP) en presencia de dimetilaminopiridina (DMAP) (Coste *et coll.*, Tetrahedron Lett. (1990), 31, 669), o en una mezcla (dimetilformamida/diclorometano/dioxano: 1/1/1) en presencia de hidrócloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, de una cantidad catalítica de dimetilaminopiridina y de diisopropiletilamina, o también por formación de un cloruro de ácido intermedio obtenido por adición de cloruro de oxalilo en solución en diclorometano.

Preparación de los intermedios de la fórmula general (D)

Los compuestos de la fórmula general (D), en los cuales Q y Q' son tal como se han definido antes, pueden ser obtenidos, esquema 5, por oxidación de los carboxaldehídos de la fórmula general (E.i) por acción de un oxidante tal como, por ejemplo clorito de sodio en una solución tampón de hidrogenofosfato de sodio (pH 3,5) y en una solución acuosa de terc-butanol en presencia de 2-metil-2-butenol; siendo obtenidos estos aldehídos de la fórmula general (E.i) por oxidación de los compuestos de la fórmula general (E) por acción, por ejemplo, de óxido de selenio en 1,4-dioxano a 80°C (Bu *et coll.*, J. Med Chem. (2001), 44, 2004-2014).

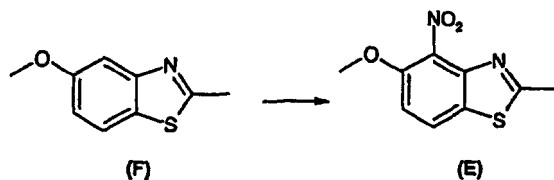
Esquema 5

*Preparación de los intermedios de la fórmula general (E)*

Los compuestos de la fórmula general (E), en los cuales Q y Q' son tal como se han definido antes, pueden ser obtenidos a partir de los compuestos de la fórmula general (F), en los cuales las posiciones que corresponden a los radicales Q y Q' son sustituidas por átomos de hidrógeno, mediante métodos de nitración bien conocidos por los expertos en la técnica tales como, por ejemplo, el tratamiento por una mezcla de ácido nítrico y ácido sulfúrico.

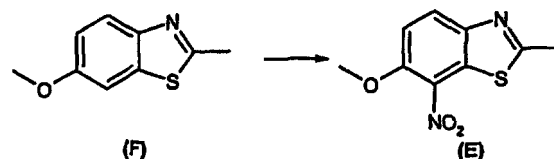
La preparación de los compuestos de la fórmula general (E) en los cuales el grupo metoxi está en la posición 5 se representa en el esquema 6 que sigue para el caso en que, por ejemplo, Q = NO₂ y Q' = H.

Esquema 6



La preparación de los compuestos de la fórmula general (E) en los cuales el grupo metoxi está en la posición 6 se representa en el esquema 6bis que sigue para el caso en que, por ejemplo, Q = H y Q' = NO₂.

Esquema 6bis

*Compuestos de la fórmula general (F)*

Los compuestos de la fórmula general (F) son productos industriales conocidos disponibles en los proveedores habituales o que pueden ser sintetizados a partir de tales productos según métodos habituales para los expertos en la técnica.

En lo que concierne a las temperaturas a las que se hace referencia en el presente texto, el término “aproximadamente XX°C” indica que la temperatura en cuestión corresponde a un intervalo de más o menos 10°C alrededor de la temperatura de XX°C, y con preferencia a un intervalo de más o menos 5°C alrededor de la temperatura de XX°C.

A no ser que se definan de otra manera, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria tienen el mismo significado que el entendido habitualmente por un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Así mismo, todas las publicaciones, solicitudes de patentes, todas las patentes y todas las demás referencias mencionadas en la presente memoria se incorporan por referencia.

ES 2 314 736 T3

Los ejemplos siguientes se presentan para ilustrar los procedimientos anteriores y no se deben considerar en ningún caso como un límite del alcance de la invención.

Los puntos de fusión han sido medidos con un aparato de capilares Büchi 535.

Los espectros de RMN han sido registrados con un espectrofotómetro Brücker ARX 400. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm) con respecto al tetrametilsilano (TMS) y la multiplicidad de las señales se da bajo la forma de s (singlete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete).

Ejemplos

Método empleado para la determinación del tiempo de retención (t.r.) y del pico molecular (MH+)

Los compuestos se caracterizan por su tiempo de retención (t.r.), expresado en minutos, determinado por cromatografía de líquidos (CL) y su pico molecular (MH+) determinado por espectrometría de masas (SM), se utiliza un espectrómetro de masas simple cuadrupolar (Micromass, modelo Platform) equipado con una fuente de electronebulización con una resolución de 0,8 da al 50% de valle.

Para los ejemplos 1 a 15 que siguen, las condiciones de elución correspondientes a los resultados indicados son las siguientes: elución con la mezcla acetonitrilo-agua-ácido trifluoroacético 50-950-0,2 (A) durante 1 minuto, después paso de la mezcla (A) a una mezcla acetonitrilo-agua 950-50 (B) mediante un gradiente lineal durante un periodo de 7,5 minutos antes de la elución con la mezcla B pura durante 2 minutos.

Ejemplo 1

5-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-2-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,3-benzotiazol-4,7-diona

1.1) Ácido 5-metoxi-4-nitro-1,3-benzotiazol-2-carboxílico

1.1.1) 5-Metoxi-4-nitro-1,3-benzotiazol-2-carbaldehído

Se añaden 12,8 g (0,115 mol; 6 equivalentes) de dióxido de selenio a 4,34 g (19,3 mmol) de 5-metoxi-2-metil-4-nitro-1,3-benzotiazol en solución en 180 ml de dioxano anhidro. Se agita la mezcla de reacción a 80°C durante 18 horas, después se filtra el material insoluble y se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtiene el aldehído esperado en forma de un aceite amarillo y se purifica sobre una columna de sílice (eluyente: acetato de etilo/heptano: gradiente de 30% a 70%). Punto de fusión: 154-155°C.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ): 10,06 (s, 1H, CHO); 8,52-8,49 (d, 1H, H aromático); 7,80-7,78 (d, 2H, H aromático); 4,04 (s, 3H, OCH₃).

1.1.2) Ácido 5-metoxi-4-nitro-1,3-benzotiazol-2-carboxílico

Una solución de 18 g de clorito de sodio y 18 g de hidrogenofosfato de sodio en 180 ml de agua se añade gota a gota al residuo de carbaldehído recogido en 420 ml de terc-butanol y 100 ml de 2-metil-but-2-eno. La mezcla de reacción se mantiene en agitación durante 18 horas a temperatura ambiente, después se filtra el material insoluble, se recoge en agua y la solución acuosa obtenida se acidifica con una solución de ácido clorhídrico 1 M. Se filtra el precipitado obtenido y se lava con agua. Se obtiene el ácido en forma de un polvo beige. (m = 3,12 g; rendimiento = 64%). Punto de fusión: 140-142°C.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ): 8,45-8,43 (d, 1H, H aromático); 7,74-7,71 (d, 1H, H aromático); 3,99 (s, 3H, CH₃).

SM-CL: MH+ = 254,99; t.r. = 8,20 min.

1.2) 5-Metoxi-2-(morfolin-4 ilcarbonil)-4-nitro-1,3-benzotiazol

A 500 mg (1,97 mmol) de ácido 5-metoxi 4-nitro-1,3-benzotiazol-2-carboxílico y 344 μl (1,97 mmol; 1 equivalente) de diisopropiletilamina en solución en 40 ml de diclorometano, se añaden 980 mg (2,1 mmol; 1,1 equivalente) de hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio (PyBroP). La mezcla de reacción se mantiene durante 15 minutos en agitación a temperatura ambiente, y después se añaden al medio 202 μl (2,3 mmol; 1,2 equivalente) de morfolina y una punta de espátula de dimetilaminopiridina y se mantiene en agitación durante 18 horas a temperatura ambiente. Se filtra a continuación el material insoluble y se evapora el disolvente a presión reducida. Se purifica a continuación el residuo sobre una columna de sílice (eluyente: acetato de etilo/heptano: gradiente de 30 a 70% durante 40 minutos y después durante 5 minutos a 70% de acetato de etilo en heptano) y se obtienen 210 mg (rendimiento = 33%) del producto esperado en forma de un polvo beige.

SM-CL: MH+ = 324,01; t.r. = 9,63 min.

ES 2 314 736 T3

1.3) 5-Metoxi-2-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,3-benzotiazol-4-amina

A 210 mg (0,65 mmol) de 5-metoxi-2-(morfolin-4-ilcarbonil)-4-nitro-1,3-benzotiazol en solución en 10 ml de metanol se añaden 20 mg de paladio al 10% sobre carbón activado. A continuación se pone en agitación el medio de reacción en atmósfera de hidrógeno durante 18 horas. Después se filtra el catalizador y se evapora el disolvente. Se obtienen 173 mg del producto esperado (rendimiento bruto = 91%) en forma de un aceite amarillo y se utilizan en la siguiente etapa sin otra purificación.

SM = CL: MH+ = 294,04 t;r. = 9,09 min.

1.4) 5-Metoxi-2-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,3-benzotiazol-4,7-diona

Una solución de 570 mg (1,063 mmol; 1,8 equivalentes) de sal de Fremy (nitrosodisulfonato de potasio, que contiene de 25 a 50% de agua y metanol) en una solución acuosa de hidrogenofosfato de sodio 0,3 M (12 ml) se añade gota a gota a 173 mg (0,6 mmol) de 5-metoxi-2-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,3-benzotiazol-4-amina en solución en 5 ml de acetona. La mezcla de reacción se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 4 horas, después se evapora la acetona y se recoge el medio en 10 ml de diclorometano y se lava 2 veces con 7 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se reúnen las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de magnesio y se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtienen 175 mg (rendimiento bruto = 99%) del producto esperado en forma de un polvo amarillo y se utilizan en la siguiente etapa sin otra purificación.

SM-CL: MH+ = 308,99; t.r. = 8,40 min.

1.5) 5-[[2-(Dimetilamino)etil]amino]-2-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,3-benzotiazol-4,7-diona

Se añaden 66 μ l (0,6 mmol; 1 equivalente) de *N,N*-dimetiletilenodiamina a 175 mg de 5-metoxi-2-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,3-benzotiazol-4,7-diona en solución en 10 ml de etanol anhidro. La mezcla de reacción se agita a 80°C durante 2 horas y después se evapora el disolvente a presión reducida. Se purifica el residuo sobre columna de sílice (eluyente: metanol en diclorometano; gradiente de 0 a 5% durante 35 minutos y después durante 5 minutos a 5% de metanol en diclorometano) y se obtienen 50 mg (rendimiento = 23%) del compuesto esperado en forma de un polvo rojo. Punto de fusión = 207-208°C.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ): 7,56 (t, 1H, NH); 5,61 (s, 1H, CH); 4,24 (m, 2H); 3,69 (m, 6H); 3,26 (m, 2H, CH₂); 2,49 (m, 2H, CH₂); 2,19 (s, 6H, 2CH₃). SM-CL: MH+ = 365,06; t.r. = 7,19 min.

Los compuestos de los ejemplos 2 a 13 se obtienen según un protocolo análogo al empleado para el ejemplo 1, reemplazando la morfolina por las aminas adecuadas en la segunda etapa y reemplazando la *N,N*-dimetiletilendiamina por la *N*-(2-aminoetil)pirrolidina en la última etapa para el ejemplo 6.

Ejemplo 2

{2-[2-(2-[(5-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-il)carbonil]amino)etoxi)etoxi]etil}carbamato de terc-butilo

Polvo rojo. Punto de fusión: 55-57°C.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ): 9,10 (t, 1H, NH); 7,54 (t, 1H, NH); 6,69 (t, 1H, NH); 5,62 (s, 1H, CH); 3,56-3,43 (m, 8H); 3,37-3,35 (m, 2H); 3,29-3,25 (m, 2H); 3,04-3,02 (m, 2H, CH₂); 2,51 (m, 2H, CH₂); 2,18 (s, 6H, 2CH₃); 1,35 (s, 9H, 3CH₃). SM-CL: MH+ = 526,34; t.r. = 7,80 min.

Ejemplo 3

N,N-dibencil-5-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida

Polvo rojo.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ): 7,51 (t, 1H, NH); 7,36-7,27 (m, 10H, H aromático); 5,61 (s, 1H, CH); 5,26 (s, 2H, CH₂); 4,61 (s, 2H, CH₂); 3,26-3,23 (m, 2H, CH₂); 2,46-2,44 (m, 2H, CH₂); 2,17 (s, 6H, 2CH₃).

SM-CL: MH+ = 475,44; t.r. = 8,98 min.

ES 2 314 736 T3

Ejemplo 4

5-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-N,N-bis(2-metoxietil)-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida

Polvo rojo. Punto de fusión: 92-94°C.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ): 7,53-7,52 (t, 1H, NH); 5,60 (s, 1H, CH); 4,18-4,15 (m, 2H, CH₂); 3,69-3,67 (m, 2H, CH₂); 3,56-3,53 (m, 4H, 2 CH₂); 3,29-3,24 (m, 5H); 3,19 (m, 3H, CH₃); 2,48-2,27 (m, 2H, CH₂); 2,19 (s, 6H, 2 CH₃).

SM-CL: MH⁺ = 411,43; t.r. = 7,52 min.

Ejemplo 5

5-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-4,7-dioxo-N-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida

Polvo rojo. Punto de fusión: 154-156°C.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ): 9,19 (t, 1H, NH); 7,55 (t, 1H, NH); 5,61 (s, 1H, CH); 3,37-3,18 (m, 10H); 2,51-2,49 (m, 2H, CH₂); 2,20-2,19 (m, 6H, 2 CH₃); 1,93-1,89 (m, 2H, CH₂); 1,74-1,69 (m, 2H, CH₂).

LC-MS: MH⁺ = 420,14; t.r. = 7,26 min.

Ejemplo 6

4,7-dioxo-N-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-5-[(2-pirrolidin-1-ilet)amino]-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida

Polvo rojo.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ): 9,18 (t, 1H, NH); 7,67 (t, 1H, NH); 5,61 (s, 1H, CH); 3,37-3,18 (m, 10H); 2,68-2,67 (t, 2H, CH₂); 2,49 (m, 2H, CH₂); 2,20 (t, 2H, CH₂); 1,93-1,89 (m, 2H, CH₂); 1,74-1,68 (m, 6H).

SM-CL: MH⁺ = 446,17; t.r. = 7,32 min.

Ejemplo 7

5-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-N-isobutil-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida

Polvo rojo. Punto de fusión: 163-164°C.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ): 9,21 (t, 1H, NH); 7,54 (t, 1H, NH); 5,61 (s, 1H, CH); 3,28-3,23 (m, 2H, CH₂); 3,11-3,08 (m, 2H, CH₂); 2,49 (m, 2H, CH₂); 2,18 (m, 6H, 2 CH₃); 1,92-1,89 (m, 1H, CH); 0,88-0,86 (m, 6H, 2 CH₃).

SM-CL: MH⁺ = 351,16; t.r. = 7,71 min.

Ejemplo 8

(4-[[5-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-il]carbonil]amino]butil)carbamato de terc-butilo

Polvo rojo.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ): 9,21 (t, 1H, NH); 7,54 (t, 1H, NH); 6,77 (t, 1H, NH); 5,61 (s, 1H, CH); 3,28-3,24 (m, 4H, 2CH₂); 2,93-2,90 (m, 2H, CH₂); 2,49 (m, 2H, CH₂); 2,18 (s, 6H, 2CH₃); 1,53-1,49 (m, 2H, CH₂); 1,39-1,32 (m, 11H).

SM-CL: MH⁺ = 466,25; t.r. = 7,75 min.

ES 2 314 736 T3

Ejemplo 9

5-*{[2-(dimetilamino)etil]amino}*-2-*{[4-(2-furoil)piperazin-1-il]carbonil}*-1,3-benzotiazol-4,7-diona

Polvo rojo.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ): 7,86 (m, 1H, H aromático); 7,58 (t, 1H, NH); 7,06 (m, 1H, H aromático); 6,64 (m, 1H, H aromático); 5,62 (s, 1H, CH); 4,32 (m, 2H); 3,82-3,78 (m, 6H); 3,26-3,25 (m, 2H, CH₂); 2,49 (m, 2H, CH₂); 2,18 (s, 6H, 2CH₃).

SM-CL: MH⁺ = 458,08; t.r. = 7,39 min.

Ejemplo 10

5-*{[2-(dimetilamino)etil]amino}*-*N*-(2-metoxietil)-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida

Polvo rojo.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ): 9,11 (t, 1H, NH); 7,55 (t, 1H, NH); 5,61 (s, 1H, CH); 3,50-3,44 (m, 4H); 3,27-3,24 (m, 5H); 2,49 (m, 2H, CH₂); 2,18 (s, 6H, 2CH₃).

SM-CL: MH⁺ = 353,11; t.r. = 7,27 min.

Ejemplo 11

N-butil-5-*{[2-(dimetilamino)etil]amino}*-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida

Polvo rojo.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ): 9,20 (t, 1H, NH); 7,54 (t, 1H, NH); 5,61 (s, 1H, CH); 3,28-3,25 (m, 4H); 2,49 (m, 2H, CH₂); 2,18 (s, 6H, 2CH₃); 1,54-1,50 (m, 2H, CH₂); 1,32-1,27 (m, 2H, CH₂); 0,88 (t, 3H, CH₃).

SM-CL: MH⁺ = 351,10; t.r. = 7,78 min.

Ejemplo 12

N-bencil-5-*{[2-(dimetilamino)etil]amino}*-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida

Polvo rojo. Punto de fusión: 188-189°C.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ): 9,78 (t, 1H, NH); 7,55 (t, 1H, NH); 7,34-7,23 (m, 5H, H aromático); 5,62 (s, 1H, CH); 4,46-4,45 (m, 2H, CH₂); 3,27-3,24 (m, 2H, CH₂); 2,49 (m, 2H, CH₂); 2,19 (m, 6H, 2 CH₃).

SM-CL: MH⁺ = 385,09; t.r. = 7,89 min.

Ejemplo 13

N-(ciclohexilmetil)-5-*{[2-(dimetilamino)etil]amino}*-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida

Polvo rojo. Punto de fusión: 171-172°C.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ): 9,17 (t, 1H, NH); 7,54 (t, 1H, NH); 5,61 (s, 1H, CH); 3,27-3,24 (m, 2H, CH₂); 3,13-3,10 (m, 2H, CH₂); 2,49 (m, 2H, CH₂); 2,18 (m, 6H, 2 CH₃); 1,67-1,60 (m, 6H); 1,22-1,13 (m, 3H); 0,95-0,89 (m, 2H).

SM-CL: MH⁺ = 391,13; t.r. = 8,23 min.

Ejemplo 14

N,N'-(oxidietano-2,1-diil)bis(5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida)

5 14.1) *Ácido 5-metoxi-4-nitro-1,3-benzotiazol-2-carboxílico*

14.1.1) *5-Metoxi-4-nitro-1,3-benzotiazol-2-carbaldehído*

10 Se añaden 12,8 g (0,115 mol; 6 equivalentes) de dióxido de selenio a 4,34 g (19,3 mmol) de 5-metoxi-2-metil-4-nitro-1,3-benzotiazol en solución en 180 ml de dioxano anhidro. Se agita la mezcla de reacción a 80°C durante 18 horas, después se filtra el material insoluble y se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtiene el aldehído esperado en forma de un aceite amarillo y se purifica sobre una columna de sílice (eluyente: acetato de etilo/heptano: gradiente de 30% a 70%). Punto de fusión: 154-155°C.

15 RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ): 10,06 (s, 1H, CHO); 8,52-8,49 (d, 1H, H aromático); 7,80-7,78 (d, 2H, H aromático); 4,04 (s, 3H, OCH₃).

20 14.1.2) *Ácido 5-metoxi-4-nitro-1,3-benzotiazol-2-carboxílico*

Una solución de 18 g de clorito de sodio y 18 g de hidrogenofosfato de sodio en 180 ml de agua se añade gota a gota al residuo de carbaldehído recogido en 420 ml de terc-butanol y 100 ml de 2-metil-but-2-eno. La mezcla de reacción se mantiene en agitación durante 18 horas a temperatura ambiente, después se filtra el material insoluble, se recoge en agua y la solución acuosa obtenida se acidifica con una solución de ácido clorhídrico 1 M. Se filtra el precipitado obtenido y se lava con agua. Se obtiene el ácido en forma de un polvo beige. (m = 3,12 g; rendimiento = 64%). Punto de fusión: 140-142°C.

25 RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ): 8,45-8,43 (d, 1H, H aromático); 7,74-7,71 (d, 1H, H aromático); 3,99 (s, 3H, CH₃).

30 SM-CL: MH⁺ = 254,99; t.r. = 8,20 min.

35 14.2) *N,N'-(oxidietano-2,1-diil)bis(5-metoxi-4-nitro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida)*

A 1,5 g (5,9 mmol) de ácido 5-metoxi-4-nitro-1,3-benzotiazol-2-carboxílico y 1,13 ml (6,5 mmol; 1,1 equivalentes) de diisopropiletilamina en solución en 100 ml de diclorometano, se añaden 3,03 g (6,5 mmol; 1,1 equivalentes) de hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio (PyBroP). La mezcla de reacción se mantiene durante 10 minutos en agitación a temperatura ambiente, y después se añaden al medio 0,31 g (2,9 mmol; 0,5 equivalentes) de 2,2'-oxibis (etilamina) y una punta de espátula de dimetilaminopiridina y se mantiene en agitación durante 18 horas a temperatura ambiente. Se filtra el material insoluble y se evapora el disolvente a presión reducida. Se purifica a continuación el residuo sobre una columna de sílice (eluyente: acetato de etilo/heptano: 4/1) y se obtienen 250 mg del producto esperado (rendimiento = 8%) en forma de polvo beige.

45 SM-CL: MH⁺ = 577,11; t.r. = 10,27 min.

14.3) *N,N'-(oxidietano-2,1-diil)bis(4-amino-5-metoxi-1,3-benzotiazol-2-carboxamida)*

50 A 250 mg (0,43 mmol) de *N,N'-(oxidietano-2,1-diil)bis(5-metoxi-4-nitro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida)* en solución en 10 ml de ácido clorhídrico concentrado, se añaden 0,33 g (1,5 mmol; 3,4 equivalentes) de cloruro de estaño dihidratado. Se mantiene el medio de reacción en agitación a 60°C durante 4 horas, se vierte después sobre agua helada y se neutraliza con una solución de sosa 5 N. Se extrae a continuación el producto esperado 3 veces con 25 ml de diclorometano, después se reúnen las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de magnesio y se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtienen 220 mg del producto esperado (rendimiento bruto = 98%) en forma de un aceite amarillo y se utilizan en la siguiente etapa sin otra purificación.

55 SM-CL: MH⁺ = 517,23; t.r. = 9,59 min.

60 14.4) *N,N'-(oxidietano-2,1-diil)bis(5-metoxi-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida)*

Una solución de 0,91 g (1,7 mmol; 4 equivalentes) de sal de Frey (nitrosodisulfonato de potasio, que contiene de 25 a 50% de agua y metanol) en una solución acuosa de hidrogenofosfato de sodio 0,3 M (35 ml) se añade gota a gota a 220 mg (0,43 mmol) de *N,N'-(oxidietano-2,1-diil)bis(4-amino-5-metoxi-1,3-benzotiazol-2-carboxamida)* en solución en 10 ml de acetona. La mezcla de reacción se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, después se evapora la acetona y se recoge el medio en 25 ml de diclorometano y se lava 2 veces con 15 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se reúnen las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de magnesio y se

ES 2 314 736 T3

evapora el disolvente a presión reducida. Se obtienen 230 mg del producto esperado (rendimiento bruto = 99%) en forma de un polvo amarillo y se utilizan en la siguiente etapa sin otra purificación.

SM-CL: MH+ = 547,12; t.r. = 8,76 min.

14.5) *N,N'*-(oxidietano-2,1-diil)bis(5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida)

Se añaden 81 µl (0,73 mmol; 2 equivalentes) de *N,N*-dimetiletilendiamina a 200 mg de *NN'*-(oxidietano-2,1-diil)bis(5-metiloxi-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida) en solución en 300 ml de etanol anhidro. La mezcla de reacción se agita a 60°C durante 4 horas y después se evapora el disolvente a presión reducida. Se purifica el residuo sobre columna de sílice (eluyente: metanol en diclorometano: gradiente de 0 a 20% durante 30 minutos y después durante 15 minutos a 20% de metanol en diclorometano) y se obtienen 12 mg (rendimiento = 5%) del compuesto esperado en forma de un polvo rojo.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ): 9,04 (t, 2H, 2NH); 7,49 (t, 2H, 2NH); 5,56 (s, 2H, 2CH); 3,64-3,58 (m, 4H, 2CH₂); 3,45-3,41 (m, 4H, 2CH₂); 3,26-3,22 (m, 4H, 2CH₂); 2,51-2,49 (m, 4H, 2CH₂); 2,19 (s, 12H, 4CH₃).

SM-CL: MH+ = 659,20; t.r. = 6,99 min.

El compuesto del ejemplo 15 se obtiene según un protocolo análogo al empleado para el ejemplo 14, reemplazando la 2,2'-oxibis(etilamina) por la amina adecuada en la segunda etapa.

Ejemplo 15

N,N'-[etano-1,2-diilbis(oxietano-2,1-diil)]-bis(5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida)

Polvo rojo.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ): 9,07 (t, 2H, 2NH); 7,55 (t, 2H, 2NH); 5,59 (s, 2H, 2CH); 3,57-3,54 (m, 8H, 4CH₂); 3,43-3,37 (m, 4H, 2CH₂); 3,26-3,22 (m, 4H, 2CH₂); 2,50-2,49 (m, 4H, 2CH₂); 2,18 (m, 12H, 4CH₃). SM-CL: MH+ = 703,24; t.r. = 7,14 min.

Los compuestos de los ejemplos 16 a 20 se obtienen según un protocolo análogo al empleado para el ejemplo 1, reemplazando la morfolina por las aminas adecuadas en la segunda etapa y reemplazando la *N,N*-dimetiletilendiamina por la *N*-(2-aminoetil)pirrolidina en la última etapa para el ejemplo 17.

Ejemplo 16

5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-2-{[4-(morfolin-4-ilcarbonil)piperazin-1-il]carbonil}-1,3-benzotiazol-4,7-diona

Polvo rojo. Punto de fusión: 211-212°C.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ): 7,57 (t, 1H, NH); 5,62 (s, 1H, CH); 4,24 (m, 2H); 3,69 (m, 2H); 3,59-3,56 (m, 4H); 3,30 (m, 4H); 3,19-3,16 (m, 4H); 2,52 (m, 4H); 2,20 (s, 6H, 2CH₃).

SM-LC: MH+ = 477,20; t.r. = 7,23 min.

Ejemplo 17

2-{[4-(morfolin-4-ilcarbonil)piperazin-1-il]carbonil}-5-[(2-pirrolidin-1-ilet)amino]-1,3-benzotiazol-4,7-diona

Polvo rojo. Punto de fusión: 193-194°C.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ): 7,72 (t, 1H, NH); 5,64 (s, 1H, CH); 4,24 (m, 2H); 3,69 (m, 4H); 3,59-3,56 (m, 6H); 3,19-3,16 (m, 6H); 2,66-2,60 (m, 6H); 1,73 (m, 4H).

SM-LC: MH+ = 503,26; t.r. = 7,29 min.

ES 2 314 736 T3

Ejemplo 18

5-{{2-(dimetilamino)etil}amino}-N-(4-metoxifenil)-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida

Polvo rojo. Punto de fusión: 207-208°C.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ): 10,96 (s, 1H, NH); 7,78-7,75 (m, 2H, aromático); 7,58 (t, 1H, NH); 6,96-6,93 (m, 2H, aromático); 5,65 (s, 1H, CH); 3,75 (s, 3H, OCH₃); 3,27-3,26 (m, 2H); 2,53-2,50 (m, 2H); 2,20 (s, 6H, 2CH₃).

SM-LC: MH⁺ = 401,11; t.r. = 7,98 min.

Se obtiene este compuesto en forma de sal, (siendo la sal preparada un metanosulfonato) según los métodos clásicos conocidos por los expertos en la técnica.

Polvo anaranjado.

SM-LC: MH⁺ = 401,17; t.r. = 8,07 min.

Ejemplo 19

5-{{2-(dimetilamino)etil}amino}-2-{{4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il} carbonil}-1,3-benzotiazol-4,7-diona

Polvo rojo. Punto de fusión: 201-202°C.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ): 7,57 (t, 1H, NH); 5,62 (s, 1H, CH); 4,32 (m, 2H); 3,78 (m, 2H); 3,28-3,25 (m, 6H); 2,91 (s, 3H, CH₃); 2,53-2,50 (m, 2H); 2,18 (s, 6H, 2CH₃).

SM-LC: MH⁺ = 442,15; t.r. = 7,31 min.

Ejemplo 20

5-{{2-(dimetilamino)etil}amino}-2-{{4-(tetrahidrofuran-2-ilcarbonil)piperazin-1-il} carbonil}-1,3-benzotiazol-4,7-diona

Polvo rojo. Punto de fusión: 168-169°C.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ): 7,57 (t, 1H, NH); 5,62 (s, 1H, CH); 4,73-4,69 (m, 1H); 4,25-4,21 (m, 2H); 3,79-3,72 (m, 2H); 3,68-3,57 (m, 6H); 3,28-3,25 (m, 2H); 2,51-2,49 (m, 2H); 2,19 (s, 6H, 2CH₃); 2,05-2,01 (m, 2H); 1,85-1,80 (m, 2H).

SM-LC: MH⁺ = 462,19; t.r. = 7,22 min.

Ejemplo 21

6-bromo-5-{{2-(dimetilamino)etil}amino}-2-{{4-(tetrahidrofuran-2-ilcarbonil)piperazin-1-il} carbonil}-1,3-benzotiazol-4,7-diona

Se ponen 78 mg (0,17 mmol) del compuesto del ejemplo 20 en solución en 10 ml de ácido acético. Se añaden 33 mg (0,19 mmol; 1,1 equivalentes) de *N*-bromosuccinimida y se agita la mezcla de reacción durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de concentración a presión reducida, se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 90/10) y se obtiene el producto esperado, después de recoger en éter etílico, en forma de un polvo violeta.

Punto de fusión: 161-162°C.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ): 7,47 (t, 1H, NH); 4,73-4,69 (m, 1H); 4,25-4,21 (m, 2H); 3,79-3,72 (m, 2H); 3,68-3,57 (m, 6H); 3,28-3,25 (m, 2H); 2,51-2,49 (m, 2H); 2,19 (s, 6H, 2CH₃); 2,05-2,01 (m, 2H); 1,85-1,80 (m, 2H).

SM-LC: MH⁺ = 540,09; t.r. = 7,39 min.

Los compuestos de los ejemplos 22 a 26 se obtienen según un protocolo análogo al empleado para el ejemplo 1, reemplazando la morfolina por las aminas adecuadas en la segunda etapa.

ES 2 314 736 T3

Ejemplo 22

5-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,3-benzotiazol-4,7-diona

Polvo rojo. Punto de fusión: 207-208°C.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ): 7,54 (t, 1H, NH); 5,61 (s, 1H, CH); 4,01 (t, 2H, CH₂); 3,55 (t, 2H, CH₂); 3,29-3,25 (m, 2H); 2,52-2,49 (m, 2H); 2,19 (s, 6H, 2CH₃); 1,98-1,93 (m, 2H); 1,89-1,84 (m, 2H).

SM-LC: MH⁺ = 349,16; t.r. = 7,45 min.

Ejemplo 23

5-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-2-[[4-(2-tienilcarbonil)piperazin-1-il]carbonil]-1,3-benzotiazol-4,7-diona

Polvo rojo.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ): 7,79-7,78 (m, 1H); 7,57 (t, 1H, NH); 7,50-7,49 (m, 1H); 7,16-7,13 (m, 1H); 5,62 (s, 1H, CH); 4,33 (m, 2H); 3,79 (m, 6H); 3,28-3,25 (m, 2H); 2,50-2,48 (m, 2H); 2,19 (s, 6H, 2 CH₃).

SM-LC: MH⁺ = 474,15; t.r. = 7,55 min.

Ejemplo 24

5-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-N-etil-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida

Polvo rojo. Punto de fusión: 174-175°C.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ): 9,21 (t, 1H, NH); 7,54 (t, 1H, NH); 5,61 (s, 1H, CH); 3,27-3,24 (m, 4H); 2,52-2,49 (m, 2H); 2,19 (s, 6H, 2CH₃); 1,13 (t, 3H, CH₃).

SM-LC: MH⁺ = 323,12; t.r. = 7,29 min.

Ejemplo 25

N-(4-clorofenil)-5-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida

Polvo rojo.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ): 11,22 (s, 1H, NH); 7,95-7,85 (m, 3H); 7,46-7,39 (m, 2H); 5,79 (s, 1H, CH); 3,50 (m, 2H); 2,66 (m, 2H); 2,19 (s, 6H, 2 CH₃).

SM-LC: MH⁺ = 405,03; t.r. = 8,35 min.

Ejemplo 26

N-1,3-benzodioxol-5-il-5-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida

Polvo rojo. Punto de fusión: 220-221°C.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ): 10,98 (s, 1H, NH); 7,58 (t, 1H, NH); 7,47 (s, 1H); 7,37-7,34 (m, 1H); 6,93-6,91 (m, 1H); 6,02 (s, 2H, CH₂); 5,65 (s, 1H, CH); 3,27-3,25 (m, 2H); 2,53-2,51 (m, 2H); 2,19 (s, 6H, 2 CH₃).

SM-LC: MH⁺ = 415,07; t.r. = 8,00 min.

Los compuestos de los ejemplos 27 a 32 se obtienen según un protocolo análogo al empleado para el ejemplo 20, reemplazando la N,N dimetiletilendiamina por las aminas adecuadas en la última etapa.

Ejemplo 27

5-[(2-metoxietil)amino]-2-[[4-(tetrahidrofuran-2-ilcarbonil)piperazin-1-il]carbonil]-1,3-benzotiazol-4,7-diona

Polvo rojo.

SM-LC: MH⁺ = 449,16; t.r. = 8,16 min.

ES 2 314 736 T3

Ejemplo 28

5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[[4-(tetrahidrofuran-2-ilcarbonil)piperazin-1-il]carbonil]-1,3-benzotiazol-4,7-diona

Polvo rojo.

SM-LC: MH+ = 474,20; t.r. = 7,31 min.

Ejemplo 29

5-[(2-piridin-2-ilet)amino]-2-[[4-(tetrahidrofuran-2-ilcarbonil)piperazin-1-il]carbonil]-1,3-benzotiazol-4,7-diona

Polvo rojo.

SM-LC: MH+ = 496,20; t.r. = 7,42 min.

Ejemplo 30

5-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-2-[[4-(tetrahidrofuran-2-ilcarbonil)piperazin-1-il]carbonil]-1,3-benzotiazol-4,7-diona

Polvo rojo.

SM-LC: MH+ = 518,22; t.r. = 7,34 min.

Ejemplo 31

5-[(1-bencilpirrolidin-3-il)amino]-2-[[4-(tetrahidrofuran-2-ilcarbonil)piperazin-1-il]carbonil]-1,3-benzotiazol-4,7-diona

Polvo rojo.

SM-LC: MH+ = 550,22; t.r. = 7,70 min.

Ejemplo 32

5-[(2-ciclohexilet)amino]-2-[[4-(tetrahidrofuran-2-ilcarbonil)piperazin-1-il]carbonil]-1,3-benzotiazol-4,7-diona

Polvo rojo.

SM-LC: MH+ = 501,21; t.r. = 10,83 min.

El compuesto del ejemplo 33 se obtiene según un protocolo análogo al empleado para el ejemplo 1, reemplazando la morfolina por la 4-fluoroanilina en la segunda etapa.

Ejemplo 33

5-[(2-(dimetilamino)etil)amino]-N-(4-fluorofenil)-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida

Polvo rojo. Punto de fusión: 208-209°C.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ): 11,15 (s, 1H, NH); 7,90-7,85 (m, 2H); 7,60 (t, 1H, NH); 7,26-7,20 (m, 1H); 5,66 (s, 1H, CH); 3,27-3,25 (m, 2H); 2,53-2,51 (m, 2H); 2,19 (s, 6H, 2CH₃).

SM-LC: MH+ = 389,14; t.r. = 8,11 min.

El compuesto del ejemplo 34 se obtiene según un protocolo análogo al empleado para el ejemplo 1, reemplazando el 5-metoxi-2-metil-4-nitro-1,3-benzotiazol por el 6-metoxi-2-metil-7-nitro-1,3-benzotiazol en la primera etapa y reemplazando la morfolina por la pirrolidina en la segunda etapa.

ES 2 314 736 T3

Ejemplo 34

6-([2-(dimetilamino)etil]amino)-2-pirrolidin-1-ilcarbonil-1,3-benzotiazol-4,7-diona

Polvo rojo. Punto de fusión: 224-225°C.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ): 7,32 (t, 1H, NH); 5,55 (s, 1H, CH); 4,01 (t, 2H, CH₂); 3,55 (t, 2H, CH₂); 3,27-3,22 (m, 2H); 2,49-2,47 (m, 2H); 2,18 (s, 6H, 2CH₃); 1,98-1,93 (m, 2H); 1,89-1,84 (m, 2H).

SM-LC: MH⁺ = 349,16; t.r. = 7,35 min.

Los compuestos de los ejemplos 35 a 37 se obtienen según un protocolo análogo al empleado para el ejemplo 1, reemplazando la morfolina por la amina adecuada en la segunda etapa.

Ejemplo 35

5-([2-(dimetilamino)etil]amino)-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida

Polvo rojo. Punto de fusión: 199-200°C.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ): 11,11 (s, 1H, NH); 7,80-7,76 (m, 1H); 7,68-7,66 (m, 1H); 7,60 (t, 1H, NH); 7,21-7,16 (m, 1H); 5,65 (s, 1H, CH); 3,83 (s, 3H, CH₃); 3,28-3,26 (m, 2H); 2,53-2,52 (m, 2H); 2,20 (s, 6H, 2CH₃).

SM-LC: MH⁺ = 419,15; t.r. = 8,11 min.

Ejemplo 36

5-([2-(dimetilamino)etil]amino)-2-[(6-metoxi-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)carbonil]-1,3-benzotiazol-4,7-diona

Polvo rojo. Punto de fusión: 192-193°C.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ): 7,54 (m, 2H); 6,80 (m, 1H); 6,70 (m, 1H); 5,60 (s, 1H, CH); 4,05-4,15 (m, 2H); 3,73 (s, 3H, CH₃); 3,27-3,24 (m, 2H); 2,82-2,79 (m, 2H); 2,51-2,49 (m, 2H); 2,18 (s, 6H, 2CH₃); 1,98-1,96 (m, 2H).

SM-LC: MH⁺ = 441,22; t.r. = 8,01 min.

Ejemplo 37

5-([2-(dimetilamino)etil]amino)-2-[[4-(4-metoxibenzoil)piperazin-1-il]carbonil]-1,3-benzotiazol-4,7-diona

Polvo rojo. Punto de fusión: 209-210°C.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ): 7,60 (t, 1H, NH); 7,44-7,42 (m, 2H); 7,01-6,99 (m, 2H); 5,61 (s, 1H, CH); 4,29-4,31 (m, 2H); 3,80 (s, 3H, CH₃); 3,73-3,71 (m, 2H); 3,63-3,61 (m, 4H); 3,28-3,26 (m, 2H); 2,50-2,48 (m, 2H); 2,19 (s, 6H, 2 CH₃).

SM-LC: MH⁺ = 498,30; t.r. = 7,73 min.

Los compuestos de los ejemplos 38 a 39 se obtienen según un protocolo análogo al empleado para el ejemplo 24, reemplazando la N,N dimetiletildiamina por las aminas adecuadas en la última etapa.

Ejemplo 38

5-([2-(dimetilamino)etil](metil)amino)-N-etil-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida

Polvo rojo. Punto de fusión: 163-164°C.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ): 9,10 (t, 1H, NH); 5,65 (s, 1H, CH); 3,77-3,74 (m, 2H); 3,34-3,32 (m, 2H); 2,98 (s, 3H, CH₃); 2,35-2,33 (m, 2H); 1,93 (s, 6H, 2CH₃); 1,13 (t, 3H, CH₃).

SM-LC: MH⁺ = 337,19; t.r. = 7,36 min.

ES 2 314 736 T3

Ejemplo 39

N-etil-5-([2-(4-fluorofenil)etil]amino)-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida

Polvo rojo. Punto de fusión: 260-261°C.

RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz, δ): 9,20 (t, 1H, NH); 7,96 (t, 1H, NH); 7,33-7,29 (m, 2H); 7,13-7,09 (m, 2H); 5,66 (s, 1H, CH); 3,44-3,42 (m, 2H); 3,30-3,29 (m, 2H); 2,89 (t, 2H, CH₂); 1,13 (t, 3H, CH₃).

SM-LC: MH⁺ = 374,13; t.r. = 10,27 min.

y las sales de estos compuestos.

Estudio farmacológico de los compuestos de la invención

Protocolos de los ensayos

i) Medida de la actividad fosfatasa de la enzima recombinante Cdc25C purificada

La actividad fosfatasa de la proteína MBP-Cdc25C se evalúa mediante la desfosforilación del fosfato de 3-O-metilfluoresceína (OMFP) hasta 3-O-metilfluoresceína (OMF) con una determinación de la fluorescencia del producto de la reacción a 475 nm. Este ensayo permite identificar a los inhibidores de la enzima recombinante cdc25. La preparación de la proteína de fusión MBP-Cdc25C está descrita en la solicitud de patente PCT WO 01/44467.

La reacción se lleva a cabo en una placa de 384 pocillos con un volumen final de 50 µl. La proteína MBP-Cdc25C (preparada como se ha descrito antes) se conserva en el siguiente tampón de elución: Tris-HCl 20 mM a pH 7,4; NaCl 250 mM; EDTA 1 mM; ditioneitol 1 mM (DTT); maltosa 10 mM. Se diluye a una concentración 60 µM en el siguiente tampón de reacción: Tris-HCl 50 mM a pH 8,2; NaCl 50 mM; DTT 1 mM; glicerol al 20%. La medida del ruido de fondo se efectúa con el tampón sin adición de la enzima. Los productos se ensayan a concentraciones decrecientes a partir de 40 µM. Se inicia la reacción mediante la adición de una solución OMFP a una concentración final de 500 µM (preparada extemporáneamente a partir de una solución madre 12,5 mM en DMSO al 100% (Sigma #M2629)). Después de 4 horas a 30°C en una placa de 384 pocillos de un solo uso, se lee la fluorescencia medida a DO 475 nm con ayuda de un lector de placas Victor² (EGG-Wallac). La determinación de la concentración que inhibe el 50% de la reacción enzimática se calcula a partir de tres experimentos independientes. Para el análisis de regresión lineal sólo se retienen los valores contenidos en la parte lineal de la curva sigmoide.

ii) Caracterización de la actividad anti-proliferativa

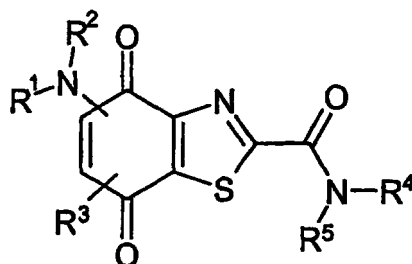
A título de ejemplo, se estudia el efecto de un tratamiento sobre dos líneas de células humanas Mia-Paca2 y DU145 por los compuestos de los ejemplos descritos precedentemente. Las líneas celulares DU145 (células humanas de cáncer de próstata) y Mia-PaCa2 (células humanas de cáncer de páncreas) se adquirieron de American Tissue Culture Collection (Rockville, Maryland, USA). Las células puestas en 80 µl de medio Eagle modificado por Dulbecco (Gibco-Brl, Cergy-Pontoise, France) suplementado con 10% de suero fetal de ternera inactivado por calentamiento (Gibco-Brl, Cergy-Pontoise, France), 50000 unidades/l de penicilina y 50 mg/l de estreptomycin (Gibco-Brl, Cergy-Pontoise, France), y glutamina 2 mM (Gibco-Brl, Cergy-Pontoise, France) se sembraron en una placa de 96 pocillos el día 0. Se trataron las células el día 1 durante 96 horas con concentraciones crecientes de cada uno de los compuestos a ensayar hasta una concentración 10 µM. Al final de este periodo, se evalúa la cuantificación de la proliferación celular por un ensayo colorimétrico basándose en la división de la sal de tetrazolio WST1 por las deshidrogenasas mitocondriales en las células viables que llevan a la formación de formazán (Boehringer Mannheim, Meylan, France). Estos ensayos se efectúan por duplicado con 8 determinaciones por concentración ensayada. Para cada compuesto a ensayar, los valores incluidos en la parte lineal de la curva sigmoide se retienen para un análisis de regresión lineal y se utilizan para estimar la concentración inhibidora CI₅₀. Los productos se disuelven en dimetilsulfóxido (DMSO) a una concentración 10⁻² M y se utilizan en cultivo con DMSO al 0,1% al final.

Resultados de los ensayos

- Los compuestos de los ejemplos 1 a 39 presentan una CI₅₀ inferior o igual a 1,1 µM sobre la actividad fosfatasa de la enzima recombinante Cdc25-C purificada.
- Los compuestos de los ejemplos 1 a 39 presentan una CI₅₀ inferior o igual a 10 µM, más particularmente inferior o igual a 4 µM sobre la proliferación celular de las líneas Mia-Paca2.
- Los compuestos de los ejemplos 1 a 39 presentan una CI₅₀ inferior o igual a 10 µM, más particularmente inferior o igual a 6 µM sobre la proliferación celular de las líneas DU-145.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que responde a la fórmula general (I)



(I)

en forma racémica, en forma enantiómera o en cualquier combinación de estas formas; en la que:

R¹ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alcoxilalquilo, alquiltioalquilo; cicloalquilo, $-(CH_2)_n-X$, $-(CH_2)_n-Z-NR^6R^7$ o un radical $-CHR^8R^9$,

representando X un enlace o un radical alquileo lineal o ramificado que contiene de 1 a 5 átomos de carbono,

representando Y un sistema cíclico carbonado saturado que contiene de 1 a 3 ciclos condensados elegidos independientemente entre los ciclos de 3 a 7 miembros, o bien representando Y un heterociclo saturado que contiene de 1 a 2 heteroátomos elegidos independientemente entre O, N y S y que está unido al radical X por un miembro N o CH, conteniendo por otra parte dicho heterociclo saturado de 2 a 6 miembros suplementarios elegidos independientemente entre $-CHR^{10}$ -, $-CO$ -, $-NR^{11}$ -, $-O$ - y $-S$ -, representando R¹⁰ un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y representando R¹¹ un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o aralquilo, o incluso representando Y un radical arilo carbocíclico o heterocíclico eventualmente sustituido de 1 a 3 veces con sustituyentes elegidos independientemente entre el grupo constituido por un átomo de halógeno, un radical alquilo, un radical haloalquilo, un radical alcoxi, un radical haloalcoxi, un radical hidroxilo, un radical nitro, un radical ciano, el radical fenilo, un radical SO_2NHR^{12} y un radical $NR^{13}R^{14}$, representando R¹² un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o fenilo, y representando R¹³ y R¹⁴ independientemente radicales alquilo,

representando Z un enlace o un radical alquileo lineal o ramificado que contiene de 1 a 5 átomos de carbono,

siendo elegidos R⁶ y R⁷ independientemente entre un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, aralquilo o $-(CH_2)_n-OH$ en el cual n representa un número entero de 1 a 6,

o representando R⁶ un radical alcoxicarbonilo, haloalcoxicarbonilo o aralcoxicarbonilo y representando R⁷ un átomo de hidrógeno o un radical metilo,

o también formando R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno un heterociclo de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos, siendo elegidos los miembros necesarios para completar el heterociclo independientemente entre los radicales $-CR^{15}R^{16}$ -, $-O$ -, $-S$ - y $-NR^{17}$ -, representando R¹⁵ y R¹⁶ independientemente cada vez que intervienen un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, y representando R¹⁷ un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o aralquilo, o también representando R¹⁷ un radical fenilo eventualmente sustituido de 1 a 3 veces con sustituyentes elegidos independientemente entre un átomo de halógeno y un radical alquilo o alcoxi,

formando R⁸ y R⁹ junto con el átomo de carbono que les sostiene un radical indanilo o tetralinilo, o también formando R⁸ y R⁹ junto con el átomo de carbono que les sostiene un heterociclo saturado que contiene de 5 a 7 miembros y de 1 a 2 heteroátomos elegidos entre O, N y S, estando los átomos de nitrógeno de dicho heterociclo eventualmente sustituidos con radicales elegidos entre los radicales alquilo y el radical bencilo;

representando R² un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o aralquilo;

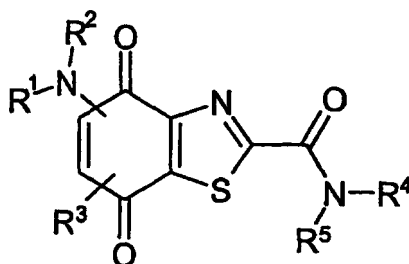
o también formando R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno un heterociclo de 4 a 8 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos, siendo elegidos los miembros necesarios para completar el heterociclo independientemente entre los radicales $-CR^{18}R^{19}$ -, $-O$ -, $-S$ - y $-NR^{20}$ -, representando R¹⁸ y R¹⁹ independientemente cada vez que intervienen un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, y representando R²⁰ un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o aralquilo;

R³ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

R^4 representa un radical alquilo, un radical haloalquilo, un radical cicloalquilo, un radical cicloalquilalquilo, un radical alcoxialquilo, uno de los radicales arilo carbocíclico o heterocíclico o aralquilo carbocíclico o heterocíclico cuyo núcleo arilo está eventualmente sustituido de 1 a 3 veces con sustituyentes elegidos independientemente entre el grupo constituido por un átomo de halógeno, un radical alquilo, un radical alcoxi, un radical haloalquilo y un radical $-SO_2-NH_2$,

o también R^4 representa uno de los radicales $-(CH_2)_m-[O-(CH_2)_p]_q-O-Alk$, $-(CH_2)_r-[O-(CH_2)_s]_t-NR^{21}R^{22}$ o $-(CH_2)_v-A$ en los cuales m , p y s son cada uno independientemente un número entero de 2 a 4, q es un número entero de 1 a 4, t es un número entero de 0 a 4, r es un número entero de 2 a 12 y v es un número entero de 1 a 12, Alk es un radical alquilo, R^{21} es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alcoxicarbonilo o aralcoxicarbonilo, R^{22} es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y A es un heterociclo saturado que contiene de 1 a 2 heteroátomos elegidos independientemente entre O, N y S y que está unido al grupo $-(CH_2)_v-$ por un miembro N o CH, conteniendo por otra parte dicho heterociclo saturado de 2 a 6 miembros suplementarios elegidos independientemente entre $-CHR^{23}-$, $-CO-$, $-NR^{24}-$, $-O-$ y $-S-$, representando R^{23} un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y representando R^{24} un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o un agrupamiento alcoxicarbonilo o aralcoxicarbonilo,

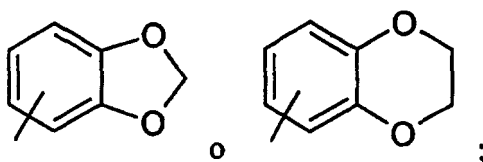
o también R^4 representa un radical de la fórmula



(I)

en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son idénticos a los radicales R^1 , R^2 , R^3 mencionados precedentemente y R^5 mencionado más adelante, y L se elige entre los radicales $-(CH_2)_g-[O-(CH_2)_w]_x-[O-(CH_2)_y]_z-$ y $-(CH_2)_a-\Omega-(CH_2)_b-$ en los cuales g , w e y son números enteros de 2 a 4, x es un número entero de 1 a 3 y z es 0 o 1, a y b son independientemente números enteros de 2 a 6 y Ω se elige entre el grupo constituido por $-O-$, $-S-$, $-NR^{25}-$, $-CO-$, $-CO-NR^{26}-$, $-CR^{27}R^{28}-$, un radical cicloalquileno que contiene de 3 a 7 átomos de carbono y finalmente un radical arilo carbocíclico, representando R^{25} un radical alquilo, representando R^{26} un átomo de hidrógeno o un radical metilo, siendo elegido cada uno de R^{27} y R^{28} independientemente entre un átomo de hidrógeno y un grupo metilo;

o incluso R^4 representa un radical de la fórmula



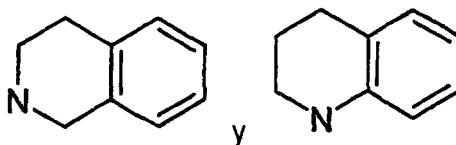
R^5 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o aralquilo, pudiendo igualmente representar R^5 un radical idéntico a R^4 cuando R^4 representa un radical alquilo, haloalquilo, alcoxialquilo o aralquilo carbocíclico o heterocíclico cuyo núcleo arilo está eventualmente sustituido de 1 a 3 veces con sustituyentes elegidos independientemente entre el grupo constituido por un átomo de halógeno, un radical alquilo, un radical alcoxi, un radical haloalquilo y un radical $-SO_2-NH_2$;

o también R^4 y R^5 forman junto con el átomo de nitrógeno que les sostiene un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos en total, siendo elegidos los miembros necesarios para completar el heterociclo independientemente entre los radicales $-CR^{29}R^{30}-$, $-O-$, $-S-$ y $-NR^{31}-$, representando R^{29} y R^{30} un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o aralquilo y representando R^{31} $-COR^{32}$ o $-SO_2R^{33}$,

representando R^{32} un radical alquilo, un radical arilo carbocíclico eventualmente sustituido de 1 a 3 veces con sustituyentes elegidos independientemente entre el grupo constituido por un átomo de halógeno, un radical alquilo y un radical alcoxi, o también representando R^{32} un radical arilo heterocíclico o un heterociclo saturado que contiene de 5 a 7 miembros y de 1 a 2 heteroátomos elegidos independientemente entre O, N y S,

representando R^{33} un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

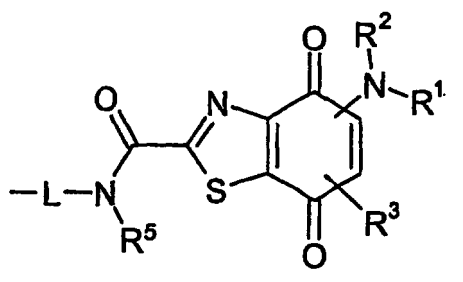
o finalmente R^4 y R^5 forman junto con el átomo de nitrógeno que les sostiene, un radical arilo heterocíclico elegido entre los radicales



10 cuyo núcleo aromático puede estar sustituido de 1 a 3 veces con sustituyentes elegidos independientemente entre el grupo constituido por un radical alquilo y un radical alcoxi;

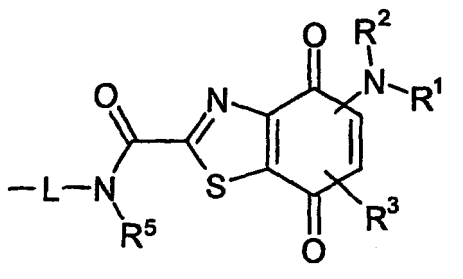
o una sal de dicho compuesto.

15 2. Un compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado** porque R^4 no representa un radical de la fórmula



ni una sal de dicho compuesto.

35 3. Un compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado** porque R^4 representa un radical de la fórmula



o una sal de dicho compuesto.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado** porque se elige entre los siguientes compuestos:

- 55 - 5-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-2-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,3-benzotiazol-4,7-diona;
- {2-[2-(2-[[5-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-il)carbonil]amino]etoxi]etoxi]etil} carbamato de *terc*-butilo;
- 60 - *N,N*-dibencil-5-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida;
- 5-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-*N,N*-bis(2-metoxietil)-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida;
- 5-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-4,7-dioxo-*N*-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida;
- 65 - 4,7-dioxo-*N*-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-5-[(2-pirrolidin-1-ilet)amino]-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida;

ES 2 314 736 T3

- 5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-N-isobutil-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida;
- (4-{[(5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-il)carbonil]amino}butil)carbamato de *terc*-butilo;
- 5 - 5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-2-{[4-(2-furoil)piperazin-1-il]carbonil}-1,3-benzotiazol-4,7-diona;
- 5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-N-(2-metoxietil)-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida;
- 10 - N-butyl-5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida;
- N-bencil-5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida;
- N-(ciclohexilmetil)-5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida;
- 15 - N,N'-(oxidietano-2,1-diil)bis(5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida);
- N,N'-[etano-1,2-diilbis(oxietano-2,1-diil)]bis(5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida);
- 20 - 5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-2-{[4-(morfolin-4-ilcarbonil)piperazin-1-il]carbonil}-1,3-benzotiazol-4,7-diona;
- 25 - 2-{[4-(morfolin-4-ilcarbonil)piperazin-1-il]carbonil}-5-[(2-pirrolidin-1-ilet)amino]-1,3-benzotiazol-4,7-diona;
- 5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-N-(4-metoxifenil)-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida;
- 5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-2-{[4-(metilsulfoni)piperazin-1-il]carbonil}-1,3-benzotiazol-4,7-diona;
- 30 - 5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-2-{[4-(tetrahidrofuran-2-ilcarbonil)piperazin-1-il]carbonil}-1,3-benzotiazol-4,7-diona;
- 6-bromo-5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-2-{[4-(tetrahidrofuran-2-ilcarbonil)piperazin-1-il]carbonil}-1,3-benzotiazol-4,7-diona;
- 35 - 5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,3-benzotiazol-4,7-diona;
- 5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-2-{[4-(2-tienilcarbonil)piperazin-1-il]carbonil}-1,3-benzotiazol-4,7-diona;
- 40 - 5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-N-etil-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida;
- N-(4-clorofenil)-5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida;
- 45 - N-1,3-benzodioxol-5-il-5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida;
- 5-[(2-metoxietil)amino]-2-{[4-(tetrahidrofuran-2-ilcarbonil)piperazin-1-il]carbonil}-1,3-benzotiazol-4,7-diona;
- 5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-{[4-(tetrahidrofuran-2-ilcarbonil)piperazin-1-il]carbonil}-1,3-benzotiazol-4,7-diona;
- 50 - 5-[(2-piridin-2-ilet)amino]-2-{[4-(tetrahidrofuran-2-ilcarbonil)piperazin-1-il]carbonil}-1,3-benzotiazol-4,7-diona;
- 5-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-2-{[4-(tetrahidrofuran-2-ilcarbonil)piperazin-1-il]carbonil}-1,3-benzotiazol-4,7-diona;
- 55 - 5-[(1-bencilpirrolidin-3-il)amino]-2-{[4-(tetrahidrofuran-2-ilcarbonil)piperazin-1-il]carbonil}-1,3-benzotiazol-4,7-diona;
- 60 - 5-[(2-ciclohexilet)amino]-2-{[4-(tetrahidrofuran-2-ilcarbonil)piperazin-1-il]carbonil}-1,3-benzotiazol-4,7-diona;
- 5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-N-(4-fluorofenil)-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida;
- 65 - 6-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,3-benzotiazol-4,7-diona;
- 5-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida;

- 5- {[2-(dimetilamino)etil]amino}-2-[(6-metoxi-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)carbonil]-1,3-benzotiazol-4,7-diona;

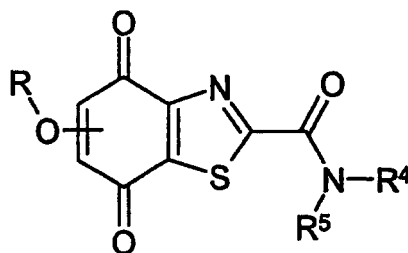
- 5- {[2-(dimetilamino)etil]amino}-2- {[4-(4-metoxibenzoil)piperazin-1-il]carbonil}-1,3-benzotiazol-4,7-diona;

- 5- {[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]-*N*-etil-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida;

- *N*-etil-5- {[2-(4-fluorofenil)etil]amino}-4,7-dioxo-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-carboxamida;

o una sal de dicho compuesto.

5. Un compuesto de la fórmula general (A)



(A)

en la que:

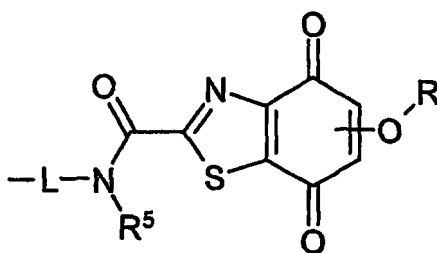
R es un radical alquilo;

R⁵ tiene el mismo significado que en la fórmula general (I) de la reivindicación 1;

y R⁴ representa un radical alquilo, un radical haloalquilo, un radical cicloalquilo, un radical cicloalquilalquilo, un radical alcoxilalquilo, uno de los radicales arilo carbocíclico o heterocíclico o aralquilo carbocíclico o heterocíclico cuyo núcleo arilo está eventualmente sustituido de 1 a 3 veces con sustituyentes elegidos independientemente entre el grupo constituido por un átomo de halógeno, un radical alquilo, un radical alcoxi, un radical haloalquilo y un radical -SO₂-NH₂,

o también R⁴ representa uno de los radicales -(CH₂)_m-[O-(CH₂)_p]_q-O-Alk, -(CH₂)_r-[O-(CH₂)_s]_t-NR²¹R²² o -(CH₂)_v-A en los cuales m, p y s son cada uno independientemente un número entero de 2 a 4, q es un número entero de 1 a 4, t es un número entero de 0 a 4, r es un número entero de 2 a 12 y v es un número entero de 1 a 12, Alk es un radical alquilo, R²¹ es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alcoxicarbonilo o aralcoxicarbonilo, R²² es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y A es un heterociclo saturado que contiene de 1 a 2 heteroátomos elegidos independientemente entre O, N y S y que está unido al grupo -(CH₂)_v- por un miembro N o CH, conteniendo por otra parte dicho heterociclo saturado de 2 a 6 miembros suplementarios elegidos independientemente entre -CHR²³-, -CO-, -NR²⁴-, -O- y -S-, representando R²³ un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y representando R²⁴ un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o un agrupamiento alcoxicarbonilo o aralcoxicarbonilo,

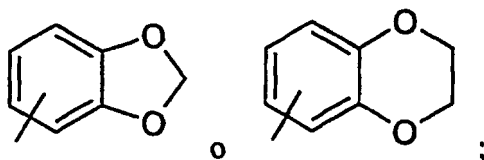
o también R⁴ representa un radical de la fórmula



en la que R y R⁵ son idénticos a los radicales R y R⁵ mencionados precedentemente y L se elige entre los radicales -(CH₂)_g-[O-(CH₂)_w]_x-[O-(CH₂)_y]_z- y -(CH₂)_a-Ω-(CH₂)_b- en los cuales g, w e y son números enteros de 2 a 4, x es un número entero de 1 a 3 y z es 0 o 1, a y b son independientemente números enteros de 2 a 6 y Ω se elige entre el grupo constituido por -O-, -S-, -NR²⁵-, -CO-, -CO-NR²⁶-, -CR²⁷R²⁸-, un radical cicloalquilo que contiene de 3 a 7 átomos de carbono y finalmente un radical arilo carbocíclico, representando R²⁵ un radical alquilo, representando R²⁶

un átomo de hidrógeno o un radical metilo, siendo elegidos cada uno de R^{27} y R^{28} independientemente entre un átomo de hidrógeno y un grupo metilo;

o incluso R^4 representa un radical de la fórmula



o una sal de dicho compuesto.

6. A título de medicamento, un compuesto de la fórmula general (I) según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

7. Una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, un compuesto de la fórmula general (I) según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

8. La utilización de un compuesto de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, o de una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, para preparar un medicamento destinado a tratar una enfermedad o un trastorno elegido entre las siguientes enfermedades o los siguientes trastornos: las enfermedades proliferativas tumorales y en particular el cáncer, las enfermedades proliferativas no tumorales, las enfermedades neurodegenerativas, las enfermedades parasitarias, las infecciones virales, la alopecia espontánea, la alopecia inducida por productos exógenos, la alopecia radio-inducida, las enfermedades auto-inmunes, los rechazos de trasplantes, las enfermedades inflamatorias o las alergias.

9. La utilización según la reivindicación 8, **caracterizada** porque el medicamento preparado se destina a tratar el cáncer.

10. La utilización según la reivindicación 9, **caracterizada** porque el cáncer destinado a ser tratado se elige entre el cáncer, y especialmente el cáncer de mama, los linfomas, los cánceres de cuello o de cabeza, el cáncer de pulmón, el cáncer de colon, el cáncer de próstata o el cáncer de páncreas.