



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 343 735**

(51) Int. Cl.:
C07D 277/60 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **05715296 .9**

(96) Fecha de presentación : **11.02.2005**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1716128**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **02.11.2006**

(54) Título: **Compuestos 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina sustituidos.**

(30) Prioridad: **11.02.2004 DE 10 2004 006 808**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.08.2010

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.08.2010

(73) Titular/es: **Grünenthal GmbH**
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen, DE

(72) Inventor/es: **Oberbörsch, Stefan;**
Sundermann, Corinna;
Sundermann, Bernd y
Bijsterveld, Edward

(74) Agente: **Aznárez Urbieto, Pablo**

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

Compuestos 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina sustituidos.

La presente invención se refiere a compuestos de 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina sustituidos, a procedimientos para su preparación, a medicamentos que contienen estos compuestos y a la utilización de dichos compuestos para la producción de medicamentos.

La depresión es un trastorno de la afectividad que presenta en primer plano un síndrome depresivo, relacionándose el concepto "depresivo" con la desazón o queriendo significar tristeza. Los antidepresivos utilizados para su tratamiento también son importantes adyuvantes para la terapia del dolor (Tzschentke, NA and 5-HT Reuptake Inhibitors and α_2 agonists, en Analgesics: From Chemistry and Pharmacology to Clinical Application, pp. 265-284, Wiley 2002), en particular en caso de estados de dolor crónico, ya que la carga permanente de dolor puede conducir a un estado de ánimo depresivo en el paciente. Esto es especialmente frecuente en caso de pacientes con dolores cancerosos (Berard, Int. Med. J. 1996, 3/4, 257-259). Dado que hasta la fecha no existe ningún analgésico con un componente activo anti-depresivo clínicamente relevante, los antidepresivos se han de añadir como medicación adicional a la administración de analgésicos. Teniendo en cuenta que los pacientes con dolor crónico con frecuencia requieren numerosos medicamentos diferentes, la administración adicional del antidepresivo constituye otra carga más para el organismo. Por este motivo y con el fin de aumentar la aceptación, existe una gran necesidad de un principio activo farmacológico que, además de su efecto analgésico, también presente un componente antidepresivo activo. La base para este efecto antidepresivo de un principio activo farmacológico consiste en su efecto inhibidor de reabsorción de la serotonina.

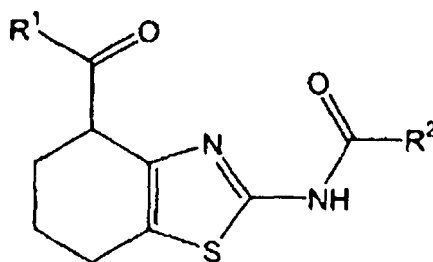
Por ello, un objetivo de la presente invención consistía en proponer compuestos que fueran particularmente adecuados como principios activos farmacéuticos en medicamentos, preferiblemente en medicamentos para la terapia, preferentemente simultánea, del dolor y la depresión. Además, los medicamentos han de ser adecuados para la regulación de los receptores 5-HT, los receptores de noradrenalina, para el tratamiento del abuso de alcohol y/o drogas y/o medicamentos, para la profilaxis y/o el tratamiento de la dependencia del alcohol y/o drogas y/o medicamentos, para la profilaxis y/o el tratamiento de la inflamación, para la profilaxis y/o el tratamiento de estados atímicos, para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos alimentarios, preferentemente seleccionados de entre el grupo consistente en bulimia, anorexia, obesidad y caquexia, para la profilaxis y/o el tratamiento de la catalepsia, para aumentar la vigilancia, para aumentar la libido o como ansiolítico.

Este objetivo se resolvió mediante los compuestos 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina sustituidos de la fórmula general I mostrada más abajo.

Sorprendentemente se ha comprobado que estos compuestos presentan afinidad por los receptores 5-HT y los receptores de la noradrenalina y conducen a la inhibición de la reabsorción de la noradrenalina (*noradrenalin-uptake*) y a la inhibición de la reabsorción de 5-hidroxitriptamina (5-HT) (*5-hydroxytryptamin-(5-HT)-Uptake*).

Por consiguiente, los compuestos 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina sustituidos de la fórmula general I mostrada más abajo son particularmente adecuados como principios activos farmacéuticos en medicamentos, preferentemente para la profilaxis y/o el tratamiento de la depresión, para el tratamiento del abuso de alcohol y/o drogas y/o medicamentos, para la profilaxis y/o el tratamiento de la dependencia del alcohol y/o drogas y/o medicamentos, para la profilaxis y/o el tratamiento de la inflamación, para la profilaxis y/o el tratamiento de estados atímicos, para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos alimentarios, preferentemente seleccionados de entre el grupo consistente en bulimia, anorexia, obesidad y caquexia, para la profilaxis y/o el tratamiento de la catalepsia, para aumentar la vigilancia, para aumentar la libido o como ansiolítico. Los compuestos según la invención presentan además un marcado efecto analgésico, por lo que los medicamentos correspondientes también son particularmente adecuados para la terapia simultánea del dolor y la depresión.

Por consiguiente, un objeto de la presente invención son los compuestos 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina sustituidos de fórmula general I,



I

ES 2 343 735 T3

en la que

R^1 representa un grupo $-NR^3R^4$ o un grupo $-NR^5R^6$;

R^2 representa un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, en caso dado sustituido al menos de forma simple; un grupo cicloalifático saturado o insaturado, en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro del anillo y que puede estar unido a través de un grupo alquileo, alquenileo o alquinileo en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro de la cadena; o un grupo arilo o heteroarilo en caso dado sustituido al menos de forma simple, que puede estar unido a través de un grupo alquileo, alquenileo o alquinileo en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro de la cadena;

R^3 representa hidrógeno; un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, en caso dado sustituido al menos de forma simple; un grupo cicloalifático saturado o insaturado, en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro del anillo y que puede estar unido a través de un grupo alquileo, alquenileo o alquinileo en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro de la cadena; o un grupo arilo o heteroarilo en caso dado sustituido al menos de forma simple, que puede estar unido a través de un grupo alquileo, alquenileo o alquinileo en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro de la cadena;

R^4 representa hidrógeno; un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, en caso dado sustituido al menos de forma simple; un grupo cicloalifático saturado o insaturado, en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro del anillo y que puede estar unido a través de un grupo alquileo, alquenileo o alquinileo en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro de la cadena; o un grupo arilo o heteroarilo en caso dado sustituido al menos de forma simple, que puede estar unido a través de un grupo alquileo, alquenileo o alquinileo en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro de la cadena;

R^5 y R^6 , junto con el átomo de nitrógeno que los porta como miembro del anillo, forman un grupo heterocíclico saturado, insaturado o aromático, en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos otro heteroátomo como miembro del anillo;

en caso dado en forma de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso opcionalmente en forma de las sales correspondientes, o en cada caso opcionalmente en forma de los solvatos correspondientes.

Cuando uno de los grupos R^1 a R^6 representa o presenta un grupo alifático, dicho grupo alifático -si no se indica otra cosa- puede estar sustituido de forma simple o múltiple, por ejemplo 1, 2, 3, 4 ó 5 veces, pudiendo seleccionarse los sustituyentes, en cada caso independientemente entre sí, preferentemente de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, alcoxi(C_{1-6}), hidroxilo, CN, CF_3 , CHF_3 , CH_2F , fenilo no sustituido y $-NR^aR^b$, pudiendo seleccionarse R^a y R^b , en cada caso independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en H, alquilo(C_{1-3}) y fenilo no sustituido.

Los grupos alifáticos adecuados, que pueden estar sustituidos de forma simple o múltiple, por ejemplo 1, 2, 3, 4 ó 5 veces, se pueden seleccionar por ejemplo de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 2,2-dimetilpropilo, penta-1,3-dienilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, vinilo, etinilo, propenilo, propinilo, butenilo y butinilo.

Cuando uno de los grupos R^1 a R^6 representa o presenta un grupo cicloalifático, dicho grupo cicloalifático -si no se indica otra cosa- puede estar sustituido de forma simple o múltiple, por ejemplo 1, 2, 3, 4 ó 5 veces, pudiendo seleccionarse los sustituyentes, en cada caso independientemente entre sí, preferentemente de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, alcoxi(C_{1-6}), alquilo(C_{1-6}), hidroxilo, CN, CF_3 , CHF_3 , CH_2F , fenilo no sustituido, $-NR^aR^b$, pudiendo seleccionarse R^a y R^b , en cada caso independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en H, alquilo(C_{1-3}) y fenilo no sustituido, y un grupo fenilo o benzofuranilo en caso dado unido a través de un grupo metileno, que puede estar sustituido de forma simple o múltiple, por ejemplo 1, 2, 3, 4 ó 5 veces, con un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, $-CF_3$, CHF_2 , CH_2F , fenoxi, benciloxi, fenilo, alcoxi(C_{1-4}), alquilo(C_{1-4}) y alquiltio (C_{1-4}).

Los grupos cicloalifáticos adecuados, que pueden estar sustituidos de forma simple o múltiple, por ejemplo 1, 2, 3, 4 ó 5 veces, se pueden seleccionar por ejemplo de entre el grupo consistente en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo.

ES 2 343 735 T3

Cuando uno de los grupos R^1 a R^6 representa o presenta un grupo arilo o heteroarilo, dicho grupo arilo o heteroarilo -si no se indica otra cosa- puede estar sustituido de forma simple o múltiple, por ejemplo 1, 2, 3, 4 ó 5 veces, pudiendo seleccionarse los sustituyentes, en cada caso independientemente entre sí, preferentemente de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, alcoxi(C_{1-6}), alquilo(C_{1-6}), hidroxilo, CN, CF_3 , CHF_3 , CH_2F , fenilo no sustituido, morfolinilo no sustituido y $-NR^aR^b$, pudiendo seleccionarse R^a y R^b , en cada caso independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en H, alquilo(C_{1-3}) y fenilo no sustituido.

Grupos arilo adecuados, que pueden estar sustituidos de forma simple o múltiple, por ejemplo 1, 2, 3, 4 ó 5 veces, son en particular fenilo y naftilo. Grupos heteroarilo adecuados se pueden seleccionar en particular entre el grupo consistente en piridilo, furanilo y tiofenilo.

Cuando los grupos R^5 y R^6 , junto con el átomo de nitrógeno que los porta como miembro del anillo, forman un grupo heterocíclico saturado, insaturado o aromático, que en caso dado presenta al menos otro heteroátomo como miembro del anillo, que está sustituido de forma simple o múltiple, por ejemplo 1, 2, 3, 4 ó 5 veces, los sustituyentes se pueden seleccionar preferentemente de entre el grupo consistente en un grupo alifático(C_{1-6}) lineal o ramificado, saturado o insaturado, en caso dado sustituido al menos de forma simple; un grupo cicloalifático de 5, 6 ó 7 miembros saturado o insaturado, en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado contiene un heteroátomo como miembro del anillo, que puede estar condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico en caso dado sustituido al menos de forma simple, por ejemplo 1, 2, 3, 4 ó 5 veces, y que en caso dado está unido a través de un grupo alquilenileno(C_{1-6}), alquilenileno(C_{2-6}) o alquinileno(C_{2-6}) en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo o al menos un grupo carbonilo($C=O$) como miembro de la cadena; y un grupo arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros en caso dado sustituido al menos de forma simple, que puede estar condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico en caso dado sustituido al menos de forma simple, por ejemplo 1, 2, 3, 4 ó 5 veces, y que en caso dado está unido a través de un grupo alquilenileno(C_{1-6}), alquilenileno(C_{2-6}) o alquinileno(C_{2-6}) en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro de la cadena. Si el heterociclo formado con R^5 y R^6 presenta uno o más heteroátomos, por ejemplo 1, 2 ó 3, éstos se pueden seleccionar preferentemente entre el grupo consistente en oxígeno, nitrógeno y azufre.

En el sentido de la presente invención, por el concepto "sistema de anillo monocíclico o policíclico" se entienden grupos hidrocarburo monocíclicos o policíclicos que pueden ser saturados, insaturados o aromáticos y que en caso dado pueden presentar uno o más, por ejemplo 1, 2 ó 3, heteroátomos como miembros del anillo. Un sistema de anillo monocíclico o policíclico de este tipo puede estar condensado, es decir anillado o unido, con un grupo arilo o un grupo heteroarilo.

En caso de presencia de un sistema de anillo policíclico, los diferentes anillos pueden presentar un grado de saturación diferente, es decir, ser saturados, insaturados o aromáticos, en cada caso independientemente entre sí. Los heteroátomos se pueden seleccionar en cada caso preferentemente de entre el grupo consistente en oxígeno, nitrógeno y azufre. Cada uno de los anillos del sistema de anillos tiene preferentemente 5 ó 6 miembros.

Cuando uno de los grupos R^1 a R^6 presenta un grupo alquilenileno, alquilenileno o alquinileno, éstos pueden ser en cada caso ramificados o no ramificados y en caso dado estar sustituidos de forma simple o múltiple, por ejemplo 1, 2, 3, 4 ó 5 veces, pudiendo seleccionarse los sustituyentes, independientemente entre sí, preferentemente de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, alcoxi(C_{1-6}), hidroxilo, CN, CF_3 , CHF_3 , CH_2F , fenilo no sustituido y $-NR^aR^b$, pudiendo seleccionarse R^a y R^b , en cada caso independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en H, alquilo(C_{1-3}) y fenilo no sustituido.

Cuando uno de los grupos R^1 a R^6 representa un grupo cicloalifático o un grupo heteroarilo que presenta al menos un heteroátomo, o presenta un grupo alquilenileno, alquilenileno o alquinileno con al menos un heteroátomo como miembro de la cadena, o cuando R^5 y R^6 , junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un heterociclo que presenta uno o más heteroátomos, los heteroátomos correspondientes se pueden seleccionar preferentemente de entre el grupo consistente en oxígeno, nitrógeno y azufre. Los grupos arriba mencionados pueden presentar preferentemente 1, 2 ó 3 heteroátomos como miembros del anillo o de la cadena, que se pueden seleccionar, en cada caso independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en oxígeno, nitrógeno y azufre.

Son preferentes los compuestos 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina sustituidos de fórmula general I en los que

R^2 representa un grupo alifático(C_1-C_{10}) lineal o ramificado, saturado o insaturado, en caso dado sustituido al menos de forma simple; un grupo cicloalifático de tres a siete miembros, saturado o insaturado, en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro del anillo y que puede estar unido a través de un grupo alquilenileno(C_1-C_{10}), alquilenileno(C_2-C_{10}) o alquinileno(C_2-C_{10}) en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro de la cadena; o un grupo arilo o heteroarilo de cinco a doce miembros, en caso dado sustituido al menos de forma simple, que puede estar unido a través de un grupo alquilenileno(C_1-C_{10}), alquilenileno(C_2-C_{10}) o alquinileno(C_2-C_{10}) en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro de la cadena;

preferentemente representa un grupo alquilo(C_1-C_{10}) lineal o ramificado; un grupo alqueno(C_2-C_{10}) lineal o ramificado; un grupo cicloalifático de cinco o seis miembros, saturado o insaturado, en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro del anillo y que puede estar unido a través de un grupo alqueno(C_1-C_5) o alqueno(C_2-C_5) en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro de la cadena; o un grupo fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-furanilo (2-furilo), 3-furanilo (3-furilo), 2-tiofenilo (2-tienilo) o 3-tiofenilo (3-tienilo), que en cada caso puede estar sustituido al menos de forma simple y/o estar unido a través de un grupo alqueno(C_1-C_5) o alqueno(C_2-C_5) en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro de la cadena;

de forma especialmente preferente representa un grupo alquilo(C_1-C_5) lineal o ramificado; un grupo alqueno(C_2-C_5) lineal o ramificado; un grupo cicloalifático de seis miembros saturado o insaturado, en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro del anillo y que puede estar unido a través de un grupo alqueno(C_1-C_3); o un grupo fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 2-tiofenilo o 3-tiofenilo, que en cada caso puede estar sustituido al menos de forma simple y/o estar unido a través de un grupo alqueno(C_1-C_5) o alqueno(C_2-C_5) en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro de la cadena;

y los demás grupos R^1 y R^3 a R^6 tienen en cada caso el significado arriba indicado,

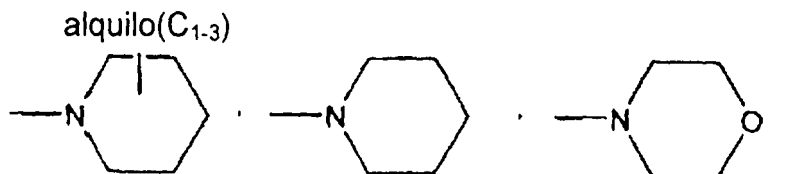
en caso dado en forma de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en caso dado en forma de las sales correspondientes, o en cada caso en forma de los solvatos correspondientes.

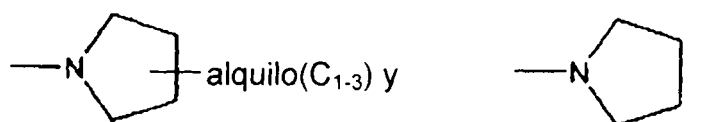
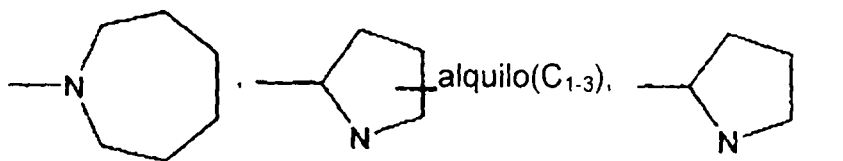
También son preferentes los compuestos 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina sustituidos de fórmula general I en los que el grupo

R^3 representa hidrógeno; un grupo alifático(C_1-C_{10}) lineal o ramificado, saturado o insaturado, en caso dado sustituido al menos de forma simple; un grupo cicloalifático de tres a siete miembros, saturado o insaturado, en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro del anillo y que puede estar unido a través de un grupo alqueno(C_1-C_{10}), alqueno(C_2-C_{10}) o alqueno(C_2-C_{10}) en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro de la cadena; o un grupo arilo o heteroarilo de cinco a doce miembros, en caso dado sustituido al menos de forma simple, que puede estar unido a través de un grupo alqueno(C_1-C_{10}), alqueno(C_2-C_{10}) o alqueno(C_2-C_{10}) en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro de la cadena;

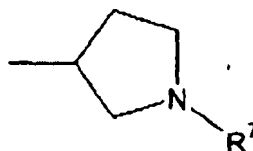
preferentemente representa hidrógeno; un grupo alquilo(C_1-C_{10}) lineal o ramificado, en caso dado sustituido al menos de forma simple; un grupo cicloalifático de cinco, seis o siete miembros, saturado o insaturado, en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro del anillo y que puede estar unido a través de un grupo alqueno(C_1-C_{10}), alqueno(C_2-C_{10}) o alqueno(C_2-C_{10}) en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro de la cadena; o un grupo arilo o heteroarilo de cinco a doce miembros, en caso dado sustituido al menos de forma simple, que puede estar unido a través de un grupo alqueno(C_1-C_{10}), alqueno(C_2-C_{10}) o alqueno(C_2-C_{10}) en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro de la cadena;

de forma especialmente preferente representa hidrógeno; un grupo alquilo(C_{1-3}) lineal o ramificado, en caso dado sustituido al menos de forma simple; un grupo cicloalifático unido a través de un grupo alqueno(C_{1-3}), seleccionado entre el grupo consistente en





o un grupo cicloalifático



representando el grupo R^7 un grupo fenilo o benzofuranilo unido a través de un grupo metileno, que puede estar sustituido de forma simple o múltiple, igual o diferente, con un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , fenoxi, benciloxi, fenilo, alcoxi(C_{1-4}) y alquiltio(C_{1-4});

o el grupo R^3 representa un grupo fenilo en caso dado unido a través de un grupo metileno, que puede estar sustituido de forma simple o múltiple, igual o diferente, con un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en di-alquil(C_{1-3})amino, metoxi(C_{1-3}) y morfolinilo;

y los demás grupos R^1 , R^2 y R^4 a R^6 tienen en cada caso el significado arriba indicado,

en caso dado en forma de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en caso dado en forma de las sales correspondientes, o en cada caso en forma de los solvatos correspondientes.

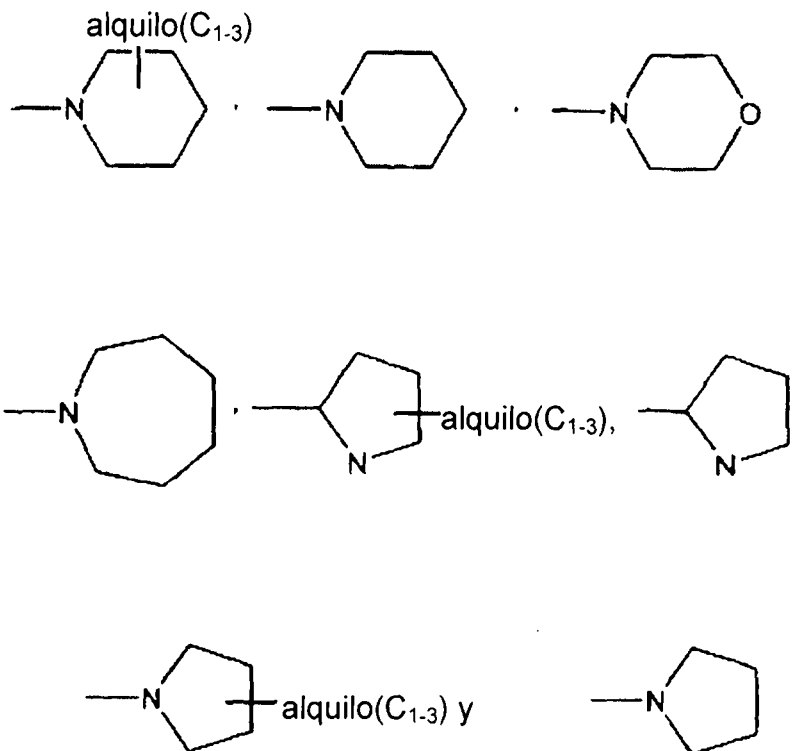
Son igualmente preferentes los compuestos 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina sustituidos de fórmula general I en los que el grupo

R^4 representa hidrógeno; un grupo alifático(C_1-C_{10}) lineal o ramificado, saturado o insaturado, en caso dado sustituido al menos de forma simple; un grupo cicloalifático de tres a siete miembros, saturado o insaturado, en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro del anillo y que puede estar unido a través de un grupo alquilen(C_1-C_{10}), alquenilen(C_2-C_{10}) o alquinilen(C_2-C_{10}) en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro de la cadena; o un grupo arilo o heteroarilo de cinco a doce miembros, en caso dado sustituido al menos de forma simple, que puede estar unido a través de un grupo alquilen(C_1-C_{10}), alquenilen(C_2-C_{10}) o alquinilen(C_2-C_{10}) en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro de la cadena;

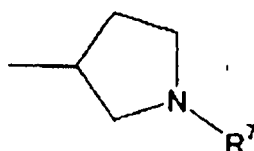
preferentemente representa hidrógeno; un grupo alquilo(C_1-C_{10}) lineal o ramificado, en caso dado sustituido al menos de forma simple; un grupo cicloalifático de cinco seis o siete miembros, saturado o insaturado, en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro del anillo y que puede estar unido a través de un grupo alquilen(C_1-C_{10}), alquenilen(C_2-C_{10}) o alquinilen(C_2-C_{10}) en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro de la cadena; o un grupo arilo o heteroarilo de cinco a doce miembros, en caso dado sustituido al menos de forma simple, que puede estar unido a través de un grupo alquilen(C_1-C_{10}), alquenilen(C_2-C_{10}) o alquinilen(C_2-C_{10}) en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro de la cadena;

ES 2 343 735 T3

de forma especialmente preferente representa un grupo alquilo(C₁₋₃) lineal o ramificado, en caso dado sustituido al menos de forma simple; un grupo cicloalifático unido a través de un grupo alquileo(C₁₋₃), seleccionado de entre el grupo consistente en



o un grupo cicloalifático



representando el grupo R⁷ un grupo fenilo o benzofuranilo unido a través de un grupo metileno, que puede estar sustituido de forma simple o múltiple, igual o diferente, con un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, CH₂F, fenoxi, benciloxi, fenilo, alcoxi(C₁₋₄) o alquiltio(C₁₋₄);

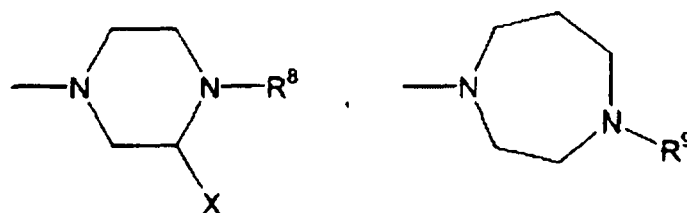
o el grupo R⁴ representa un grupo fenilo en caso dado unido a través de un grupo metileno, que puede estar sustituido de forma simple o múltiple, igual o diferente, con un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en di-alquil(C₁₋₃)amino, metoxi(C₁₋₃) y morfolinilo;

y los demás grupos R¹ a R³, R⁵ y R⁶ tienen en cada caso el significado arriba indicado,

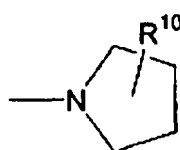
en caso dado en forma de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en caso dado en forma de las sales correspondientes, o en cada caso en forma de los solvatos correspondientes.

Además, son preferentes los compuestos 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina sustituidos de fórmula general I en los que R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno que los porta como miembro del anillo, forman un grupo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros saturado, insaturado o aromático, en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro del anillo;

preferentemente, junto con el átomo de nitrógeno que los porta como miembro del anillo, forman un grupo seleccionado de entre:



y



donde

X representa hidrógeno o un grupo alquilo(C_{1-3}), preferentemente hidrógeno o un grupo metilo;

R^8 , R^9 y R^{10} representan en cada caso un grupo alifático(C_{1-6}) lineal o ramificado, saturado o insaturado, en caso dado sustituido al menos de forma simple; un grupo cicloalifático de 5, 6 ó 7 miembros saturado o insaturado, en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado contiene un heteroátomo como miembro del anillo, que puede estar condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico en caso dado sustituido al menos de forma simple, y que en caso dado está unido a través de un grupo alquilenos(C_1-C_6), alquilenos(C_2-C_6) o alquilenos(C_2-C_6) en caso dado sustituido al menos de forma simple, que presenta en caso dado al menos un heteroátomo o en caso dado al menos un grupo carbonilo $-(C=O)$ como miembro de la cadena; o un grupo arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros en caso dado sustituido al menos de forma simple, que puede estar condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico en caso dado sustituido al menos de forma simple, y que en caso dado está unido a través de un grupo alquilenos(C_1-C_6), alquilenos(C_2-C_6) o alquilenos(C_2-C_6) en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro de la cadena;

preferentemente

R^8 representa un grupo alquilo(C_{1-3}) en caso dado sustituido por un grupo di-alquil(C_{1-3})amino; un grupo fenilo en caso dado sustituido al menos de forma simple; un grupo naftilo en caso dado sustituido al menos de forma simple; un grupo piridinilo en caso dado sustituido al menos de forma simple; un grupo furanilo en caso dado sustituido al menos de forma simple; un grupo tiofenilo en caso dado sustituido al menos de forma simple; un grupo pirrolidinilo en caso dado sustituido al menos de forma simple; un grupo benzo[1,3]-dioxolilo en caso dado sustituido al menos de forma simple; o un grupo benzofuranilo en caso dado sustituido al menos de forma simple; pudiendo los grupos cíclicos estar unidos en cada caso a través de un grupo alquilenos(C_{1-3}) o alquilenos(C_{2-3}) que en caso dado presenta un grupo carbonilo $-(C=O)$ como miembro de la cadena y/o estar sustituidos de forma simple o múltiple, igual o diferente, con un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en $-(C=O)$ -alquilo(C_{1-3}), alcoxi(C_{1-3}), alquilo(C_{1-3}), F, Cl, Br, $-CN$, CF_3 , CF_2H y CFH_2 ;

R^9 representa un grupo alquilo(C_{1-3}) lineal o ramificado; y

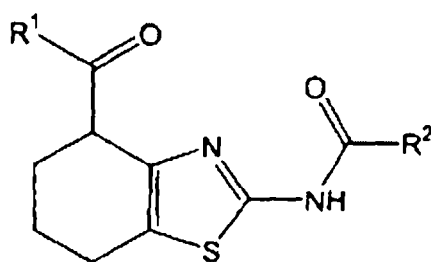
R^{10} representa un grupo pirrolidinilo unido a través de un grupo alquilenos(C_{1-2});

y los demás grupos R^1 a R^4 tienen en cada caso el significado arriba indicado,

en caso dado en forma de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en caso dado en forma de las sales correspondientes, o en cada caso en forma de los solvatos correspondientes.

ES 2 343 735 T3

Son especialmente preferentes los compuestos 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina sustituidos de fórmula general I,



I

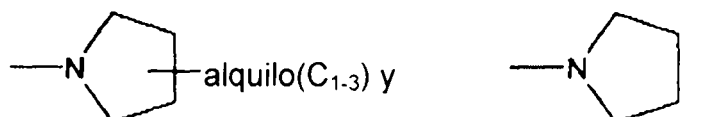
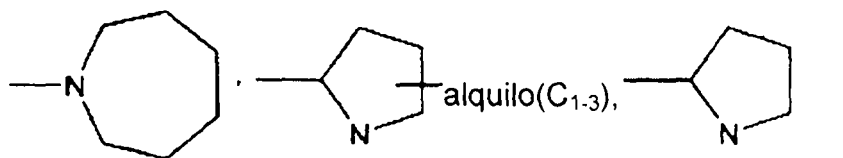
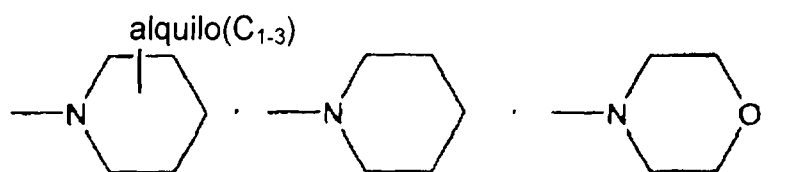
donde

R^1 representa un grupo $-NR^3R^4$ o un grupo $-NR^5R^6$;

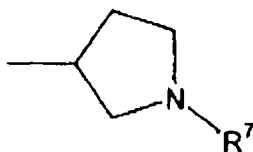
R^2 representa un grupo alquilo(C_{1-5}) lineal o ramificado; un grupo alqueno(C_{2-5}) lineal o ramificado; un grupo ciclohexilo en caso dado unido a través de un grupo $-(CH_2)$; un grupo 1- ó 2-naftilo en caso dado unido a través de un grupo $-(CH_2)$ o $-(CH=CH)$; un grupo 2- ó 3-furanilo en caso dado unido a través de un grupo $-(CH_2)$ o $-(CH=CH)$; un grupo 2- ó 3-tienilo en caso dado unido a través de un grupo $-(CH_2)$ o $-(CH=CH)$; o un grupo fenilo sustituido al menos de forma simple o no sustituido, en caso dado unido a través de un grupo $-(CH_2)$, $-(CH_2)_2$, $-C(H)(CH_3)$ o $(CH_2)-O$, pudiendo seleccionarse sus sustituyentes, independientemente entre sí, preferentemente de entre el grupo consistente en $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-OCH_3$, $-CO_2H$, CH_3 y C_2H_5 ;

R^3 representa un grupo hidrógeno o metilo;

R^4 representa un grupo alquilo(C_{1-3}) lineal o ramificado, en caso dado sustituido al menos de forma simple; un grupo cicloalifático unido a través de un grupo alqueno(C_{1-3}), seleccionado de entre el grupo consistente en



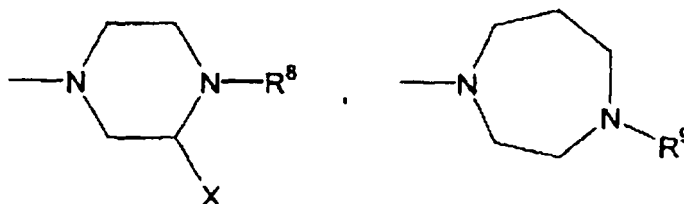
o un grupo cicloalifático



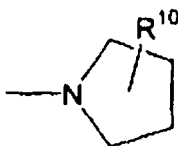
representando el grupo R^7 un grupo fenilo o benzofuranilo unido a través de un grupo metileno, que puede estar sustituido de forma simple o múltiple, igual o diferente, con un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , fenoxi, benciloxi, fenilo, alcoxi(C_{1-4}) y alquiltio(C_{1-4});

o el grupo R^4 representa un grupo fenilo en caso dado unido a través de un grupo metileno, que puede estar sustituido de forma simple o múltiple, igual o diferente, con un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en di-alquil(C_{1-3})amino, metoxi(C_{1-3}) y morfolinilo;

R^5 y R^6 , junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un grupo seleccionado de entre el siguiente



y



donde

X representa un grupo hidrógeno o un grupo metilo;

R^8 representa un grupo alquilo(C_{1-3}) lineal o ramificado, en caso dado sustituido con un grupo dimetilamino; un grupo fenilo en caso dado sustituido al menos de forma simple; un grupo naftilo en caso dado sustituido al menos de forma simple; un grupo piridinilo en caso dado sustituido al menos de forma simple; un grupo furanilo en caso dado sustituido al menos de forma simple; un grupo tiofenilo en caso dado sustituido al menos de forma simple; un grupo pirrolidinilo en caso dado sustituido al menos de forma simple; un grupo benzo[1,3]-dioxolilo en caso dado sustituido al menos de forma simple; o un grupo benzofuranilo en caso dado sustituido al menos de forma simple; pudiendo los grupos cíclicos estar unidos en cada caso a través de un grupo alquilenilo(C_{1-3}) o alquenilenilo(C_{2-3}) que en caso dado presenta un grupo carbonilo $-(C=O)$ como miembro de la cadena y/o estar sustituidos de forma simple o múltiple, igual o diferente, con un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en $-(C=O)$ -alquilo(C_{1-3}), alcoxi(C_{1-3}), F, Cl, Br, $-CN$, CF_3 , CF_2H y CFH_2 ;

R^9 representa un grupo metilo o etilo; y

R^{10} representa un grupo pirrolidinilo unido a través de un grupo $-(CH_2)$;

en caso dado en forma de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en caso dado en forma de las sales correspondientes, o en cada caso en forma de los solvatos correspondientes.

ES 2 343 735 T3

También son objeto de la presente invención los compuestos 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina sustituidos de fórmula general I en la que

R^1 representa un grupo $-NR^3R^4$ o un grupo $-NR^5R^6$;

R^2 representa un grupo alifático(C_{1-10}) lineal o ramificado, saturado o insaturado, en caso dado sustituido; un grupo cicloalifático de 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 miembros, saturado o insaturado, en caso dado sustituido, que puede estar unido a través de un grupo alquileo(C_1-C_5), alquilenilo(C_2-C_5) o alquinileno(C_2-C_5) lineal o ramificado, en caso dado sustituido, que en caso dado presenta 1 ó 2 heteroátomos como miembros de la cadena; o un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros, en caso dado sustituido, que puede estar unido a través de un grupo alquileo(C_1-C_5), alquilenilo(C_2-C_5) o alquinileno(C_2-C_5) lineal o ramificado, en caso dado sustituido, que en caso dado presenta 1 ó 2 heteroátomos como miembros de la cadena;

R^3 representa un grupo hidrógeno; un grupo alifático(C_{1-10}) lineal o ramificado, saturado o insaturado, en caso dado sustituido; un grupo cicloalifático de 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 miembros, saturado o insaturado, en caso dado sustituido, que puede estar unido a través de un grupo alquileo(C_1-C_5), alquilenilo(C_2-C_5) o alquinileno(C_2-C_5) lineal o ramificado, en caso dado sustituido, que en caso dado presenta 1 ó 2 heteroátomos como miembros de la cadena; o un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros, en caso dado sustituido, que puede estar unido a través de un grupo alquileo(C_1-C_5), alquilenilo(C_2-C_5) o alquinileno(C_2-C_5) lineal o ramificado, en caso dado sustituido, que en caso dado presenta 1 ó 2 heteroátomos como miembros de la cadena;

R^4 representa un grupo hidrógeno; un grupo alifático(C_{1-10}) lineal o ramificado, saturado o insaturado, en caso dado sustituido; un grupo cicloalifático de 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 miembros, saturado o insaturado, en caso dado sustituido, que puede estar unido a través de un alquileo(C_1-C_5), alquilenilo(C_2-C_5) o alquinileno(C_2-C_5) lineal o ramificado, en caso dado sustituido, que en caso dado presenta 1 ó 2 heteroátomos como miembros de la cadena; o un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros, en caso dado sustituido, que puede estar unido a través de un grupo alquileo(C_1-C_5), alquilenilo(C_2-C_5) o alquinileno(C_2-C_5) lineal o ramificado, en caso dado sustituido, que en caso dado presenta 1 ó 2 heteroátomos como miembros de la cadena;

R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno que los porta como miembro del anillo, forman un grupo heterocicloalifático de 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 miembros, saturado o insaturado, en caso dado sustituido, pudiendo el grupo heterocicloalifático estar sustituido en cada caso con un grupo R^8 y en caso dado un grupo X o un grupo R^9 o un grupo R^{10} y/o presentar en cada caso 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo X consistente en oxígeno, nitrógeno y azufre como miembros del anillo; representa un grupo alifático(C_{1-10}) lineal o ramificado, saturado o insaturado;

R^8 , R^9 y R^{10} representan en cada caso, independientemente entre sí, un grupo alifático(C_{1-10}) lineal o ramificado, saturado o insaturado, en caso dado sustituido; un grupo cicloalifático de 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 miembros, saturado o insaturado, en caso dado sustituido, que puede estar unido a través de un grupo alquileo(C_1-C_5), alquilenilo(C_2-C_5) o alquinileno(C_2-C_5) lineal o ramificado, en caso dado sustituido, que en caso dado presenta 1 ó 2 heteroátomos como miembros de la cadena y/o en caso dado un grupo carbonilo ($-C=O$) como miembro de la cadena, y/o estar condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico saturado, insaturado o aromático, en caso dado sustituido; o un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros, en caso dado sustituido, que puede estar unido a través de un grupo alquileo(C_1-C_5), alquilenilo(C_2-C_5) o alquinileno(C_2-C_5) lineal o ramificado, en caso dado sustituido, que en caso dado presenta 1 ó 2 heteroátomos como miembros de la cadena y/o en caso dado un grupo carbonilo ($-C=O$) como miembro de la cadena, y/o estar condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico saturado o insaturado, en caso dado sustituido;

y

los grupos alifáticos(C_{1-10}) arriba mencionados pueden estar sustituidos en cada caso con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, $-CN$, $-NO_2$, hidroxilo, alcoxi (C_{1-6}), $-NH_2$, $-NH$ -(alquilo(C_{1-3})), $-N$ (alquil(C_{1-3}))(alquilo(C_{1-3})), $-NH$ -fenilo, $-N$ (alquil(C_{1-3}))fenilo y $-N$ (fenilo) $_2$; los grupos cicloalifáticos arriba mencionados pueden estar sustituidos en cada caso con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, $-CN$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, hidroxilo, alcoxi(C_{1-6}), $-NH_2$, $-NH$ -(alquilo(C_{1-3})), $-N$ (alquil(C_{1-3}))(alquilo(C_{1-3})), $-NH$ -fenilo, $-N$ (alquil(C_{1-3}))fenilo, $-N$ (fenilo) $_2$, $-SH$, $-alquiltio(C_{1-6})$, $-alquilo(C_{1-6})$, $-(CH_2)$ -benzo[b]furanilo, fenoxi, benciloxi, fenilo y bencilo, pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de los grupos fenoxi, benciloxi, fenilo, $-(CH_2)$ -benzo[b]furanilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, $-alquilo(C_{1-4})$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-alcoxi(C_{1-4})$, $-alquiltio(C_{1-4})$, fenoxi, fenilo y benciloxi,

y los grupos cicloalifáticos arriba mencionados pueden presentar en cada caso 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en oxígeno, nitrógeno y azufre;

los grupos alquilenos(C_1-C_5), alquenilenos(C_2-C_5) o alquinilenos(C_2-C_5) anteriormente mencionados pueden estar sustituidos en cada caso con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -CN, -NO₂, hidroxilo, alcoxi(C_{1-6}), -NH₂, -NH-(alquilo(C_{1-3}))), -N(alquil(C_{1-3}))(alquilo(C_{1-3}))), -NH-fenilo, -N(alquil(C_{1-3}))fenilo, -N(fenilo)₂ y fenilo, y

los grupos alquilenos(C_1-C_5), alquenilenos(C_2-C_5) o alquinilenos(C_2-C_5) anteriormente mencionados pueden presentar en cada caso 1 ó 2 heteroátomos seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en oxígeno, nitrógeno y azufre;

los grupos arilo o heteroarilo arriba mencionados pueden estar sustituidos en cada caso con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, hidroxilo, alcoxi(C_{1-6}), -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -alquiltio(C_{1-6}), -alquilo(C_{1-6}), -NH₂, -NH-(alquilo(C_{1-3}))), -N(alquil(C_{1-3}))(alquilo(C_{1-3}))), -NH-fenilo, -N(alquil(C_{1-3}))fenilo, -N(fenilo)₂, fenoxi, benciloxi, fenilo, bencilo y morfolinilo, pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de los grupos fenoxi, benciloxi, fenilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, hidroxilo, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, -alcoxi(C_{1-6}), -O-CF₃, -S-CF₃, fenilo y benciloxi,

y los grupos heteroarilo arriba mencionados pueden presentar en cada caso 1, 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en oxígeno, nitrógeno y azufre como miembros del anillo;

y los anillos de los sistemas de anillo monocíclicos o policíclicos arriba mencionados pueden estar sustituidos en cada caso opcionalmente con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, hidroxilo, alcoxi(C_{1-6}), -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -alquiltio(C_{1-6}), -alquilo(C_{1-6}), -NH₂, -NH-(alquilo(C_{1-3}))), -N(alquil(C_{1-3}))(alquilo(C_{1-3}))), -NH-fenilo, -N(alquil(C_{1-3}))fenilo, -N(fenilo)₂, fenoxi, benciloxi, fenilo, bencilo y morfolinilo, pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de los grupos fenoxi, benciloxi, fenilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, hidroxilo, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, -alcoxi(C_{1-6}), -O-CF₃, -S-CF₃, fenilo y benciloxi,

y los anillos de los sistemas de anillo monocíclicos o policíclicos arriba mencionados tienen en cada caso 5, 6 ó 7 miembros y pueden presentar en cada caso 1, 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en oxígeno, nitrógeno y azufre;

en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de las sales correspondientes, o en cada caso en forma de los solvatos correspondientes.

También son preferentes los compuestos 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina sustituidos de fórmula general I en los que

R² representa un grupo alquilo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, (1,1)-dimetilpropilo y n-hexilo, pudiendo estar sustituido el grupo alquilo en cada caso con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -CN, -NO₂, hidroxilo, alcoxi(C_{1-6}), -NH₂, -NH-(alquilo(C_{1-3}))), -N(alquil(C_{1-3}))(alquilo(C_{1-3}))), -NH-fenilo, -N(alquil(C_{1-3}))fenilo y -N(fenilo)₂; un grupo alquenilo seleccionado de entre el grupo consistente en vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo y pent-1,3-dienilo, pudiendo estar sustituido el grupo alquenilo en cada caso con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -CN, -NO₂, hidroxilo, alcoxi(C_{1-6}), -NH₂, -NH-(alquilo(C_{1-3}))), -N(alquil(C_{1-3}))(alquilo(C_{1-3}))), -NH-fenilo, -N(alquil(C_{1-3}))fenilo y -N(fenilo)₂; un grupo (hetero)cicloalifático seleccionado de entre el grupo consistente en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, imidazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, azepanilo, diazepanilo y ditio-lanilo, pudiendo el grupo (hetero)cicloalifático estar unido en cada caso a través de un grupo alquilenos(C_{1-5}) lineal o ramificado, no sustituido, y/o estar sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, hidroxilo, -alcoxi(C_{1-6}), -NH₂-NH-(alquilo(C_{1-3}))), -N(alquil(C_{1-3}))(alquilo(C_{1-3}))), -NH-fenilo, -N(alquil(C_{1-3}))fenilo y -N(fenilo)₂, -SH, -alquiltio(C_{1-6}), -alquilo(C_{1-6}), -(CH₂)-benzo[b]furanilo, fenoxi, benciloxi, fenilo y bencilo, pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de los grupos fenoxi, benciloxi, fenilo, -(CH₂)-benzo[b]furanilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -alquilo(C_{1-4}), -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -alcoxi(C_{1-4}), -alquiltio(C_{1-4}), fenoxi, fenilo y benciloxi; o un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo, naftilo, tiofenilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piranilo, triazolilo, piridinilo, imidazolilo, indolilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indazolilo, quinazolinilo, quinolinilo e isoquinolinilo, pudiendo estar unido el grupo en cada caso a través de un grupo alquilenos(C_{1-5}) o alquenilenos(C_{2-5}) lineal o ramificado, no sustituido, que en caso dado presenta un átomo de oxígeno como miembro de la cadena, y/o estar sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente

ES 2 343 735 T3

entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, hidroxilo, -alcoxi(C₁₋₆), -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -alquiltio(C₁₋₆), -alquilo(C₁₋₆), -NH₂, -NH-(alquilo(C₁₋₃)), -N(alquil(C₁₋₃))(alquilo(C₁₋₃)), -NH-fenilo, -N(alquil(C₁₋₃))fenilo y -N(fenilo)₂, fenoxi, benciloxi, fenilo, bencilo y morfolinilo, pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de los grupos fenoxi, benciloxi, fenilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, hidroxilo, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, -alcoxi(C₁₋₆), -O-CF₃, -S-CF₃, fenilo y benciloxi;

preferentemente

- 10 R² representa un grupo alquilo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, (1,1)-dimetilpropilo y n-hexilo; un grupo alqueno seleccionado de entre el grupo consistente en vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo y pent-1,3-dienilo; un grupo cicloalifático seleccionado de entre el grupo consistente en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo, que puede estar unido a través de un grupo -(CH₂), -(CH₂)₂, -CH(CH₃) o -(CH₂)₃ y/o estar sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, hidroxilo, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-C₃H₇, -NH₂, -NH-CH₃, -NH-C₂H₅, -N-(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(CH₃)(C₂H₅), -NH-fenilo, -N(CH₃)-fenilo, -N(C₂H₅)-fenilo, -N(fenilo)₂, -SH, -S-CH₃, -S-C₂H₅, -S-C₃H₇, -S-C(CH₃)₃, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo y terc-butilo; o un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 2-tiofenilo o 3-tiofenilo, que puede estar unido a través de un grupo -(CH₂)-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)-O-, -CH(CH₃)-, -(CH=CH)- o -(CH₂)₃- y/o estar sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, hidroxilo, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-C₃H₇, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-CH₃, -S-C₂H₅, -S-C₃H₇, -S-C(CH₃)₃, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, -NH₂, -NH-CH₃, -NH-C₂H₅, -N-(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(CH₃)(C₂H₅), -NH-fenilo, -N(CH₃)-fenilo, -N(C₂H₅)-fenilo, -N(fenilo)₂, fenoxi, benciloxi, fenilo, bencilo y morfolinilo;

de forma especialmente preferente

- 30 R² representa un grupo alquilo seleccionado de entre el grupo consistente en n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo y (1,1)-dimetilpropilo; un grupo alqueno seleccionado de entre el grupo consistente en 1-pentenilo, 2-pentenilo y pent-1,3-dienilo; un grupo cicloalifático seleccionado de entre el grupo consistente en ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, que está unido a través de un grupo -(CH₂); o un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 2-tiofenilo o 3-tiofenilo, que puede estar unido a través de un grupo -(CH₂)-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)-O-, -CH(CH₃)-, -(CH=CH)* o -(CH₂)₃- y/o estar sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -O-CH₃, -O-C₂H₅, metilo, etilo, n-propilo e isopropilo;

y en cada caso los demás grupos R¹, R³ a R⁶, X y R⁸ a R¹⁰ tienen el significado arriba indicado,

- 40 en caso dado en forma de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en caso dado en forma de las sales correspondientes, o en cada caso en forma de los solvatos correspondientes.

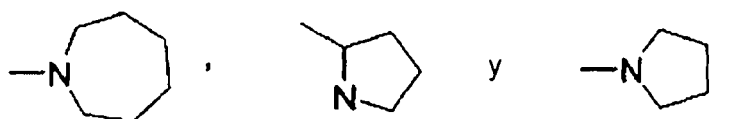
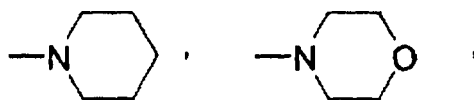
- 45 También son preferentes los compuestos 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina sustituidos de fórmula general I en los que

- 50 R³ representa un grupo hidrógeno; un grupo alquilo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, (1,1)-dimetilpropilo y n-hexilo, pudiendo estar sustituido el grupo alquilo en cada caso con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -CN, -NO₂, hidroxilo, alcoxi(C₁₋₆), -NH₂, -NH-(alquilo(C₁₋₃)), -N(alquil(C₁₋₃))(alquilo(C₁₋₃)), -NH-fenilo, -N(alquil(C₁₋₃))fenilo y -N(fenilo)₂; un grupo alqueno seleccionado de entre el grupo consistente en vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo y pent-1,3-dienilo, pudiendo estar sustituido el grupo alqueno en cada caso con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -CN, -NO₂, hidroxilo, alcoxi(C₁₋₆), -NH₂, -NH-(alquilo(C₁₋₃)), -N(alquil(C₁₋₃))(alquilo(C₁₋₃)), -NH-fenilo, -N(alquil(C₁₋₃))fenilo y -N(fenilo)₂; un grupo (hetero)cicloalifático seleccionado de entre el grupo consistente en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, imidazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropirranilo, azepanilo, diazepanilo y ditiolanilo, pudiendo el grupo (hetero)cicloalifático estar unido en cada caso a través de un grupo alquilenilo(C₁₋₅) lineal o ramificado, no sustituido, y/o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, hidroxilo, -alcoxi(C₁₋₆), -NH₂, -NH-(alquilo(C₁₋₃)), -N(alquil(C₁₋₃))(alquilo(C₁₋₃)), -NH-fenilo, -N(alquil(C₁₋₃))fenilo y -N(fenilo)₂, -SH, -alquiltio(C₁₋₆), -alquilo(C₁₋₆), -(CH₂)-benzo[b]furanilo, fenoxi, benciloxi, fenilo y bencilo, pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de los grupos fenoxi, benciloxi, fenilo, -(CH₂)-benzo[b]furanilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -alquilo(C₁₋₄), -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -alcoxi(C₁₋₄), -alquiltio(C₁₋₄), fenoxi, fenilo y benciloxi; o un grupo seleccionado de entre el grupo consistente

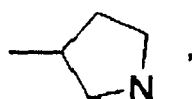
en fenilo, naftilo, tiofenilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piranilo, triazolilo, piridinilo, imidazolilo, indolilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indazolilo, quinazolinilo, quinolinilo e isoquinolinilo, pudiendo estar unido el grupo en cada caso a través de un grupo alquilenilo(C₁₋₅) o alquenilenilo(C₂₋₅) lineal o ramificado, no sustituido, que en caso dado presenta un átomo de oxígeno como miembro de la cadena, y/o estar sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, hidroxilo, -alcoxi(C₁₋₆), -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -alquiltio(C₁₋₆), -alquilo(C₁₋₆), -NH₂, -NH-(alquilo(C₁₋₃)), -N(alquilo(C₁₋₃))(alquilo(C₁₋₃)), -NH-fenilo, -N(alquilo(C₁₋₃))fenilo y -N(fenilo)₂, fenoxi, benciloxi, fenilo, bencilo y morfolinilo, pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de los grupos fenoxi, benciloxi, fenilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, hidroxilo, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, -alcoxi(C₁₋₆), -O-CF₃, -S-CF₃, fenilo y benciloxi;

preferentemente

R³ representa un grupo hidrógeno; un grupo alquilo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, n-butilo y n-pentilo, pudiendo estar sustituido el grupo alquilo en cada caso con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en NH₂, -NH-CH₃, -NH-C₂H₅, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(CH₃)(C₂H₅), -NH-fenilo, -N(CH₃)-fenilo, -N(C₂H₅)-fenilo y -N(fenilo)₂; un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en



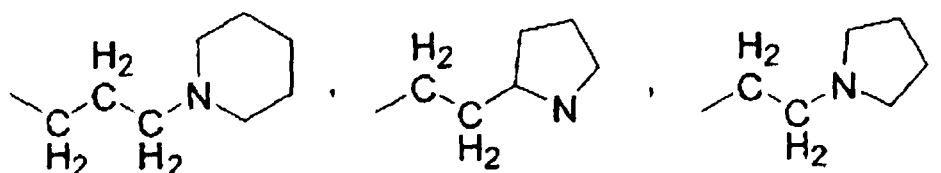
que puede estar unido a través de un grupo -(CH₂)-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)-O-, -CH(CH₃)-, -(CH=CH)- o -(CH₂)₃- y/o estar sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en metilo, etilo y n-propilo; el siguiente grupo

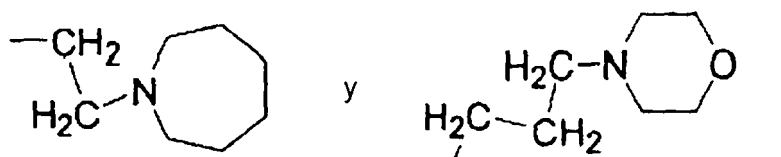


que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en -(CH₂)-benzo[b]furanilo y bencilo, pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de los grupos -(CH₂)-benzo[b]furanilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -alquilo(C₁₋₄), -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -alcoxi(C₁₋₄), -alquiltio(C₁₋₄), fenoxi, fenilo y benciloxi; o un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo y naftilo, pudiendo el grupo estar unido en cada caso a través de un grupo -(CH₂), -(CH₂)₂ o -(CH₂)₃ y/o estar sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en -alcoxi(C₁₋₆), -alquilo(C₁₋₆), -NH₂, -NH-(alquilo(C₁₋₃)), -N(alquilo(C₁₋₃))(alquilo(C₁₋₃)), -NH-fenilo, -N(alquilo(C₁₋₃))fenilo y -N(fenilo)₂ y morfolinilo;

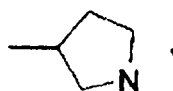
de forma especialmente preferente

R³ representa un grupo hidrógeno; un grupo seleccionado entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, -(CH₂)-N(CH₃)₂, -(CH₂)-(CH₂)-N(CH₃)₂, -(CH₂)-(CH₂)-(CH₂)-N(CH₃)₂, -(CH₂)-(CH₂)-N(C₂H₅)₂, -(CH₂)-(CH₂)-(CH₂)-N(C₂H₅)₂, -(CH₂)-(CH₂)-N(CH₃)(fenilo) y -(CH₂)-(CH₂)-(CH₂)-N(CH₃)(fenilo); un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en





que puede estar sustituido con un grupo metilo; el siguiente grupo



que puede estar sustituido en el átomo de nitrógeno con un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en $-(CH_2)$ -benzo[b]furanilo y bencilo, pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de los grupos $-(CH_2)$ -benzo[b]furanilo y bencilo con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, $-O-CH_3$, $-OC_2H_5$, $-O-C_3H_7$, $-S-CH_3$, $-S-C_2H_5$, $-S-C_3H_7$, $-S-C(CH_3)_3$, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, fenoxi y benciloxi; o un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo y bencilo, pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de los grupos fenilo y bencilo con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en $-O-CH_3$, $-O-C_2H_5$, $-O-C_3H_7$, $-N-(CH_3)_2$, $-N(C_2H_5)$ y morfolinilo;

de forma totalmente preferente

R^3 representa un grupo hidrógeno o un grupo metilo;

y en cada caso los demás grupos R^1 , R^2 , R^4 a R^6 , X y R^8 a R^{10} tienen el significado arriba indicado,

en caso dado en forma de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en caso dado en forma de las sales correspondientes, o en cada caso en forma de los solvatos correspondientes.

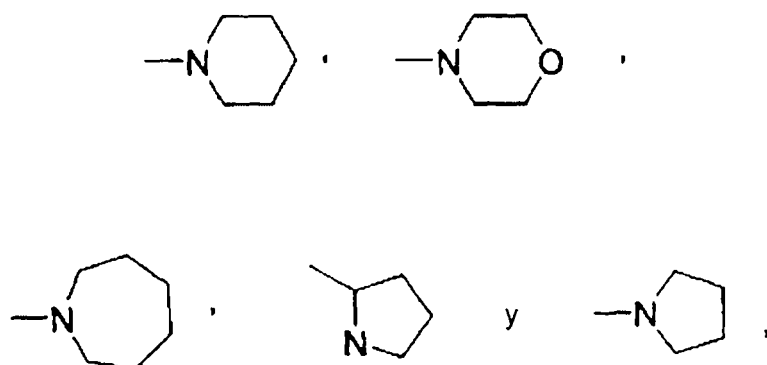
También son preferentes los compuestos 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina sustituidos de fórmula general I en los que

R^4 representa un grupo hidrógeno; un grupo alquilo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, (1,1)-dimetilpropilo y n-hexilo, pudiendo estar sustituido el grupo alquilo en cada caso con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, $-CN$, $-NO_2$, hidroxilo, alcoxi(C_{1-6}), $-NH_2$, $-NH$ -(alquilo(C_{1-3})), $-N$ -(alquil(C_{1-3}))(alquilo(C_{1-3})), $-NH$ -fenilo, $-N$ -(alquil(C_{1-3}))fenilo y $-N$ (fenilo) $_2$; un grupo alqueno seleccionado de entre el grupo consistente en vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo y pent-1,3-dienilo, pudiendo estar sustituido el grupo alqueno en cada caso con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, $-CN$, $-NO_2$, hidroxilo, alcoxi(C_{1-6}), $-NH_2$, $-NH$ -(alquilo(C_{1-3})), $-N$ -(alquil(C_{1-3}))(alquilo(C_{1-3})), $-NH$ -fenilo, $-N$ -(alquil(C_{1-3}))fenilo y $-N$ (fenilo) $_2$; un grupo (hetero)cicloalifático seleccionado de entre el grupo consistente en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, imidazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, azepanilo, diazepanilo y ditiolanilo, pudiendo el grupo (hetero)cicloalifático estar unido en cada caso a través de un grupo alquilenilo(C_{1-5}) lineal o ramificado no sustituido, y/o estar sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, $-CN$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, hidroxilo, $-alcoxi(C_{1-6})$, $-NH_2$, $-NH$ -(alquilo(C_{1-3})), $-N$ -(alquil(C_{1-3}))(alquilo(C_{1-3})), $-NH$ -fenilo, $-N$ -(alquil(C_{1-3}))fenilo y $-N$ (fenilo) $_2$, $-SH$, $-alquiltio(C_{1-6})$, $-alquilo(C_{1-6})$, $-(CH_2)$ -benzo[b]furanilo, fenoxi, benciloxi, fenilo y bencilo, pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de los grupos fenoxi, benciloxi, fenilo, $-(CH_2)$ -benzo[b]furanilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, $-alquilo(C_{1-4})$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-alcoxi(C_{1-4})$, $-alquiltio(C_{1-4})$, fenoxi, fenilo y benciloxi; o un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo, naftilo, tiofenilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piranilo, triazolilo, piridinilo, imidazolilo, indolilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indazolilo, quinazolinilo, quinolinilo e isoquinolinilo, pudiendo estar unido el grupo en cada caso a través de un grupo alquilenilo(C_{1-5}) o alquilenilo(C_{2-5}) lineal o ramificado no sustituido, que en caso dado presenta un átomo de oxígeno como miembro de la cadena, y/o estar sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, $-CN$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, hidroxilo, $-alcoxi(C_{1-6})$, $-O-CF_3$, $-S-CF_3$, $-SH$, $-alquiltio(C_{1-6})$, $-alquilo(C_{1-6})$, $-NH_2$, $-NH$ -(alquilo(C_{1-3})), $-N$ -(alquil(C_{1-3}))(alquilo(C_{1-3})), $-NH$ -fenilo, $-N$

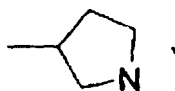
(alquil(C₁₋₃))fenilo y -N(fenilo)₂, fenoxi, benciloxi, fenilo, bencilo y morfolinilo, pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de los grupos fenoxi, benciloxi, fenilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, hidroxilo, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, -alcoxi(C₁₋₆), -O-CF₃, -S-CF₃, fenilo y benciloxi;

preferentemente

R⁴ representa un grupo hidrógeno; un grupo alquilo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, n-butilo y n-pentilo, pudiendo estar sustituido el grupo alquilo en cada caso con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en NH₂, -NH-CH₃, -NH-C₂H₅, -N-(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(CH₃)(C₂H₅), -NH-fenilo, -N(CH₃)-fenilo, -N(C₂H₅)-fenilo y -N(fenilo)₂; un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en



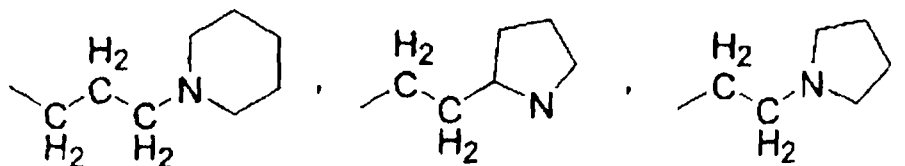
que puede estar unido a través de un grupo -(CH₂), -(CH₂)₂, -(CH₂)-O, -CH(CH₃), -(CH=CH) o -(CH₂)₃ y/o estar sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en metilo, etilo y n-propilo; el siguiente grupo

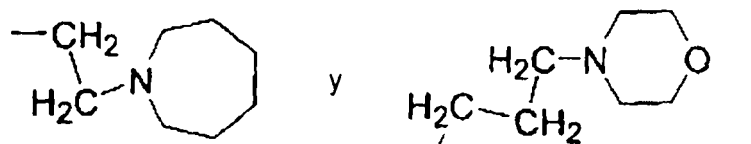


que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en -(CH₂)-benzo[b]furanilo y bencilo, pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de los grupos -(CH₂)-benzo[b]furanilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -alquilo(C₁₋₄), -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -alcoxi(C₁₋₄), -alquiltio(C₁₋₄), fenoxi, fenilo y benciloxi; o un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo y naftilo, pudiendo el grupo estar unido en cada caso a través de un grupo -(CH₂), -(CH₂)₂ o -(CH₂)₃ y/o estar sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en -alcoxi(C₁₋₆), -alquilo(C₁₋₆), -NH₂, -NH-(alquilo(C₁₋₃)), -N(alquilo(C₁₋₃))(alquilo(C₁₋₃)), -NH-fenilo, -N(alquilo(C₁₋₃))fenilo y -N(fenilo)₂ y morfolinilo;

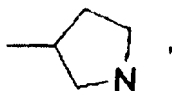
de forma especialmente preferente

R⁴ representa un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, -(CH₂)-N(CH₃)₂, -(CH₂)-(CH₂)-N(CH₃)₂, -(CH₂)-(CH₂)-(CH₂)-N(CH₃)₂, -(CH₂)-(CH₂)-N(C₂H₅)₂, -(CH₂)-(CH₂)-(CH₂)-N(C₂H₅)₂, -(CH₂)-(CH₂)-N(CH₃)(fenilo) y -(CH₂)-(CH₂)-(CH₂)-N(CH₃)(fenilo); un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en





que puede estar sustituido con un grupo metilo; el siguiente grupo



que puede estar sustituido en el átomo de nitrógeno con un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en $-(CH_2)-$ benzo[b]furanilo y bencilo, pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de los grupos $-(CH_2)-$ benzo[b]furanilo y bencilo con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, $-O-CH_3$, $-OC_2H_5$, $-O-C_3H_7$, $-S-CH_3$, $-S-C_2H_5$, $-S-C_3H_7$, $-S-C(CH_3)_3$, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, fenoxi y benciloxi; o un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo y bencilo, pudiendo estar sustituida la parte cíclica de los grupos fenilo y bencilo con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en $-O-CH_3$, $-O-C_2H_5$, $-O-C_3H_7$, $-N-(CH_3)_2$, $-N(C_2H_5)$ y morfolinilo;

y en cada caso los demás grupos R^1 a R^3 , R^5 y R^6 , X y R^8 a R^{10} tienen el significado arriba indicado,

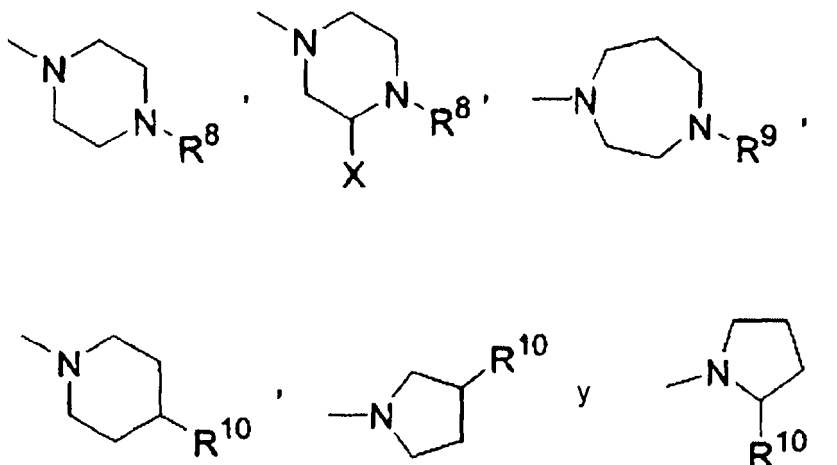
en caso dado en forma de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en caso dado en forma de las sales correspondientes, o en cada caso en forma de los solvatos correspondientes.

También son preferentes los compuestos 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina sustituidos de fórmula general I en los que

R^5 y R^6 , junto con el átomo de nitrógeno que los porta como miembro del anillo, forman un grupo heterocicloalifático seleccionado de entre el grupo consistente en piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, azepanilo, diazepanilo y piperidinilo, pudiendo estar sustituidos los grupos heterocicloalifáticos con un grupo R^8 y en caso dado un grupo X o un grupo R^9 o un grupo R^{10} ;

de forma especialmente preferente

R^5 y R^6 , junto con el átomo de nitrógeno que los porta como miembro del anillo, forman uno de los siguientes grupos



y en cada caso los demás grupos R^1 a R^4 , X y R^8 a R^{10} tienen el significado arriba indicado,

ES 2 343 735 T3

en caso dado en forma de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en caso dado en forma de las sales correspondientes, o en cada caso en forma de los solvatos correspondientes.

5

También son preferentes los compuestos 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina sustituidos de fórmula general I en los que

10 X representa un grupo alquilo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, (1,1)-dimetilpropilo y n-hexilo;

preferentemente

15 X representa un grupo metilo;

y en cada caso los demás grupos R^1 a R^6 y R^8 a R^{10} tienen el significado arriba indicado,

20 en caso dado en forma de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en caso dado en forma de las sales correspondientes, o en cada caso en forma de los solvatos correspondientes.

25 También son preferentes los compuestos 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina sustituidos de fórmula general I en los que

R^8 , R^9 y R^{10} representan en cada caso, independientemente entre sí, un grupo alquilo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, (1,1)-dimetilpropilo y n-hexilo, pudiendo estar sustituido el grupo alquilo en cada caso con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -CN, -NO₂, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), -NH₂, -NH-(alquilo(C₁₋₃)), -N(alquil(C₁₋₃))(alquilo(C₁₋₃)), -NH-fenilo, -N(alquil(C₁₋₃))fenilo y -N(fenilo)₂; un grupo alqueno seleccionado de entre el grupo consistente en vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo y pent-1,3-dienilo, pudiendo estar sustituido el grupo alqueno en cada caso con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -CN, -NO₂, hidroxilo, alcoxi(C₁₋₆), -NH₂, -NH-(alquilo(C₁₋₃)), -N(alquil(C₁₋₃))(alquilo(C₁₋₃)), -NH-fenilo, -N(alquil(C₁₋₃))fenilo y -N(fenilo)₂; un grupo (hetero)cicloalifático seleccionado de entre el grupo consistente en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, imidazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropirranilo, azepanilo, diazepanilo y ditiolanilo, pudiendo el grupo (hetero)cicloalifático estar unido en cada caso a través de un grupo alqueno(C₁₋₅) lineal o ramificado, que en caso dado presenta un grupo carbonilo -(C=O) como miembro de la cadena, y/o estar sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, hidroxilo, -alcoxi(C₁₋₆), -NH₂, -NH-(alquilo(C₁₋₃)), -N(alquil(C₁₋₃))(alquilo(C₁₋₃)), -NH-fenilo, -N(alquil(C₁₋₃))fenilo y -N(fenilo)₂, -SH, -alquiltio(C₁₋₆), -alquilo(C₁₋₆), -CH₂-benzo[b]furanilo, fenoxi, benciloxi, fenilo y bencilo, pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de los grupos fenoxi, benciloxi, fenilo, -CH₂-benzo[b]furanilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -alquilo(C₁₋₄), -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -alcoxi(C₁₋₄), -alquiltio(C₁₋₄), fenoxi, fenilo y benciloxi; o un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo, naftilo, (1,3)-benzodioxolilo, (1,4)-benzodioxanilo, tiofenilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piranilo, triazolilo, piridinilo, imidazolilo, indolilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indazolilo, quinazolinilo, quinolinilo e isoquinolinilo, pudiendo estar unido el grupo en cada caso a través de un grupo alqueno(C₁₋₅) o alquilenilo(C₂₋₅) lineal o ramificado, que en caso dado está sustituido con un grupo fenilo y en caso dado presenta un grupo carbonilo -(C=O) como miembro de la cadena, y/o estar sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, hidroxilo, -alcoxi(C₁₋₆), -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -alquiltio(C₁₋₆), -alquilo(C₁₋₆), -NH₂-NH-(alquilo(C₁₋₃)), -N(alquil(C₁₋₃))(alquilo(C₁₋₃)), -NH-fenilo, -N(alquil(C₁₋₃))fenilo y -N(fenilo)₂, fenoxi, benciloxi, fenilo, bencilo y morfolinilo, pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de los grupos fenoxi, benciloxi, fenilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, hidroxilo, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, -alcoxi(C₁₋₆), -O-CF₃, -S-CF₃, fenilo y benciloxi;

60

preferentemente

R^8 representa un grupo alquilo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo y n-pentilo, pudiendo estar sustituido el grupo alquilo en cada caso con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en NH₂, -NH-CH₃, -NH-C₂H₅, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(CH₃)(C₂H₅), -NH-fenilo, -N(CH₃)-fenilo, -N(C₂H₅)-fenilo y -N(fenilo)₂; un grupo cicloalifático seleccionado de entre el grupo consistente en pirrolidinilo y piperidinilo, que puede estar unido a través de un grupo -(C=O)- o -(CH₂)-(C=O)- y/o estar sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de

65

ES 2 343 735 T3

entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, hidroxilo, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-C₃H₇, -NH₂, -NH-CH₃, -NH-C₂H₅, -N-(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(CH₃)(C₂H₅), -NH-fenilo, -N(CH₃)-fenilo, -N(C₂H₅)-fenilo, -N(fenilo)₂, -SH, -S-CH₃, -S-C₂H₅, -S-C₃H₇, -S-C(CH₃)₃, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo y terc-butilo; o un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 2-tiofenilo, 3-tiofenilo, 1-piridinilo, 2-piridinilo, 3-piridinilo, benzo[b]furanilo, (1,3)-benzodioxolilo y (1,4)-benzodioxanilo, que puede estar unido a través de un grupo -(C=O)-, -(CH₂)-, -(CH₂)₂-, -CH(CH₃)-, -(CH=CH)-, -(CH₂)-(C=O)-, -(CH₂)-(CH=CH)- o -(CH₂)₃- y/o estar sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, hidroxilo, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-C₃H₇, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-CH₃, -S-C₂H₅, -S-C₃H₇, -S-C(CH₃)₃, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, -NH₂, -NH-CH₃, -NH-C₂H₅, -N-(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(CH₃)(C₂H₅), -NH-fenilo, -N(CH₃)-fenilo, -N(C₂H₅)-fenilo, -N(fenilo)₂, fenoxi, benciloxi, fenilo, bencilo y morfolinilo;

R⁹ representa un grupo alquilo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, (1,1)-dimetilpropilo y n-hexilo; y

R¹⁰ representa un grupo cicloalifático seleccionado de entre el grupo consistente en pirrolidinilo y piperidinilo, que puede estar unido a través de un grupo -(CH₂)-, -(CH₂)₂-, -CH(CH₃)- o -(CH₂)₃- y/o estar sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, hidroxilo, -OCH₃, -O-C₂H₅, -O-C₃H₇, -NH₂, -NH-CH₃, -NH-C₂H₅, -N-(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(CH₃)(C₂H₅), -NH-fenilo, -N(CH₃)-fenilo, -N(C₂H₅)-fenilo, -N(fenilo)₂, -SH, -S-CH₃, -S-C₂H₅, -S-C₃H₇, -S-C(CH₃)₃, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo y terc-butilo; o un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo, que puede estar unido a través de un grupo -(CH₂)-, -[(CH)fenilo]-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, y/o estar sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, hidroxilo, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-C₃H₇, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-CH₃, -S-C₂H₅, -S-C₃H₇, -S-C(CH₃)₃, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, -NH₂, -NH-CH₃, -NH-C₂H₅, -N-(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(CH₃)(C₂H₅), -NH-fenilo, -N(CH₃)-fenilo, -N(C₂H₅)-fenilo, -N(fenilo)₂, fenoxi, benciloxi, fenilo, bencilo y morfolinilo;

de forma especialmente preferente

R⁸ representa un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y -(CH₂)-(CH₂)-N(CH₃)₂; un grupo pirrolidinilo unido a través de un grupo -(CH₂)-(C=O)-, o un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-tiofenilo, 3-tiofenilo, 1-piridinilo, 2-piridinilo, 3-piridinilo, benzo[b]furanilo, (1,3)-benzodioxolilo y (1,4)-benzodioxanilo, que puede estar unido a través de un grupo -(C=O)-, -(CH₂)-, -(CH₂)₂-, -CH(CH₃)-, -(CH=CH)-, -(CH₂)-(C=O)-, -(CH₂)-(CH=CH)- o -(CH₂)₃- y/o estar sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -O-CH₃ y -O-C₂H₅,

R⁹ representa un grupo metilo o etilo; y

R¹⁰ representa un grupo pirrolidinilo unido a través de un grupo -(CH₂), o un grupo benzihidrido;

y en cada caso los demás grupos R¹ a R⁶ y X tienen el significado arriba indicado,

en caso dado en forma de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en caso dado en forma de las sales correspondientes, o en cada caso en forma de los solvatos correspondientes.

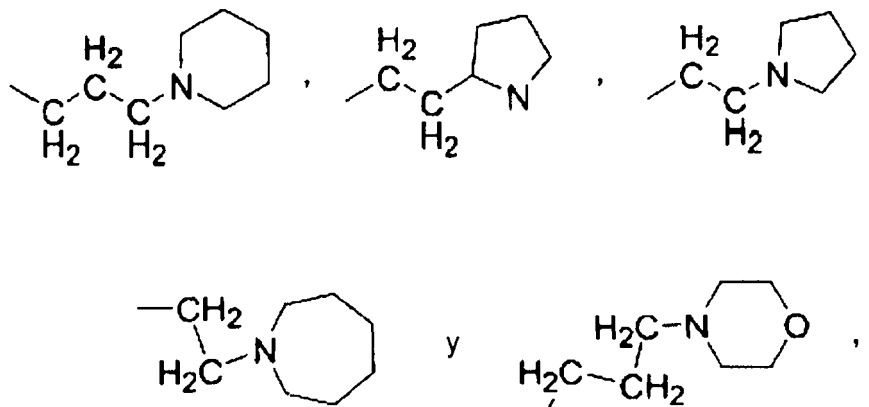
Son especialmente preferentes los compuestos 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina sustituidos de fórmula general I en los que

R¹ representa un grupo -NR³R⁴ o un grupo -NR⁵R⁶;

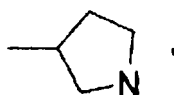
R² representa un grupo alquilo seleccionado de entre el grupo consistente en n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo y (1,1)-dimetilpropilo; un grupo alqueno seleccionado de entre el grupo consistente en 1-pentenilo, 2-pentenilo y pent-1,3-dienilo; un grupo cicloalifático seleccionado de entre el grupo consistente en ciclohexilo y cicloheptilo, que está unido a través de un grupo -(CH₂); o un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 2-tiofenilo o 3-tiofenilo, que puede estar unido a través de un grupo -(CH₂)-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -CH(CH₃)-, -(CH=CH)- o -(CH₂)₃- y/o estar sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -O-CH₃, -O-C₂H₅, metilo, etilo, n-propilo e isopropilo;

R³ representa un grupo hidrógeno o un grupo metilo;

R⁴ representa un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, $-(CH_2)-N(CH_3)_2$, $-(CH_2)-(CH_2)-N(CH_3)_2$, $-(CH_2)-(CH_2)-(CH_2)-N(CH_3)_2$, $-(CH_2)-(CH_2)-N(C_2H_5)_2$, $-(CH_2)-(CH_2)-(CH_2)-N(C_2H_5)_2$, $-(CH_2)-(CH_2)-N(CH_3)(\text{fenilo})$ y $-(CH_2)-(CH_2)-(CH_2)-N(CH_3)(\text{fenilo})$; un grupo seleccionado entre el grupo consistente en

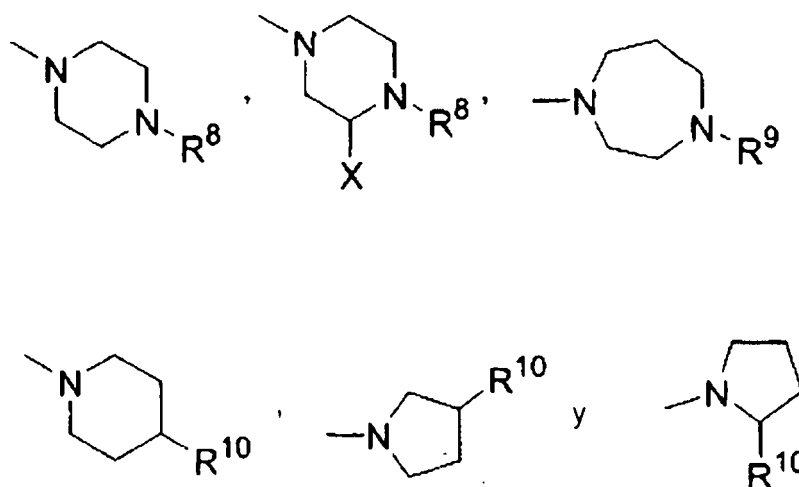


que puede estar sustituido con un grupo metilo; el siguiente grupo



que puede estar sustituido en el átomo de nitrógeno con un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en $-(CH_2)-\text{benzo}[b]\text{furanilo}$ y bencilo, pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de los grupos $-(CH_2)-\text{benzo}[b]\text{furanilo}$ y bencilo con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, $-O-CH_3$, $-OC_2H_5$, $-O-C_3H_7$, $-S-CH_3$, $-S-C_2H_5$, $-S-C_3H_7$, $-S-C(CH_3)_3$, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, fenoxi y benciloxi; o un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo y bencilo, pudiendo estar sustituida la parte cíclica de los grupos fenilo y bencilo con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en $-O-CH_3$, $-O-C_2H_5$, $-O-C_3H_7$, $-N-(CH_3)_2$, $-N(C_2H_5)$ y morfolinilo;

R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno que los une porta miembro del anillo, forman uno de los siguientes grupos



X representa un grupo metilo;

R⁸ representa un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y $-(CH_2)-(CH_2)-N(CH_3)_2$, un grupo pirrolidinilo unido a través de un grupo $-(CH_2)-(C=O)-$, o un grupo se-

ES 2 343 735 T3

leccionado de entre el grupo consistente en fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-tiofenilo, 3-tiofenilo, 1-piridinilo, 2-piridinilo, 3-piridinilo, benzo[b]furanilo, (1,3)-benzodioxolilo y (1,4)-benzodioxanilo, que puede estar unido a través de un grupo $-(C=O)-$, $-(CH_2)-$, $-(CH_2)_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-(CH=CH)-$, $-(CH_2)-(C=O)-$, $-(CH_2)-(CH=CH)-$ o $-(CH_2)_3-$ y/o estar sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, $-CN$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-O-CH_3$ y $-O-C_2H_5$;

R^9 representa un grupo metilo o etilo; y

R^{10} representa un grupo pirrolidinilo unido a través de un grupo $-(CH_2)-$, o un grupo benzihidrido;

en caso dado opcionalmente en forma de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en caso dado en forma de las sales correspondientes, o en cada caso en forma de los solvatos correspondientes.

Son totalmente preferentes los compuestos 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina sustituidos de fórmula general I seleccionados de entre el grupo consistente en:

- 2-ciclohexil-N-{4-[4-(2-dimetilaminoetil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il}acetamida,
N-[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-2-fenoxiacetamida,
(3-dimetilaminopropil)amida de ácido 2-(2-fenilpropionilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,
[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-amida de ácido naftaleno-2-carboxílico,
N-[4-(2-pirrolidin-1-ilmetilpirrolidin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-2-tiofen-2-ilacetamida,
N-{4-[4-(7-metoxibenzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il}-2-(2-metoxifenil)acetamida,
N-{4-[4-(4-metoxifenil)-3-metilpiperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il}benzamida,
{4-[4-(4-acetilfenil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il}amida de ácido furano-2-carboxílico,
[1-(2,4,6-trimetoxibencil)pirrolidin-3-il]amida de ácido 2-[(furan-2-carbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,
N-[4-(4-isopropilpiperazin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-2-fenilpropionamida,
3-furan-2-il-N-[4-(4-tiofen-3-ilmetilpiperazin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]acrilamida,
[1-(2-cloro-6-fluorobencil)pirrolidin-3-il]metil-amida de ácido 2-(4-metoxi-benzoilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,
[4-(4-piridin-4-ilpiperazin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]amida de ácido hexanoico,
(3-morfolin-4-ilpropil)amida de ácido 2-(2-tiofen-2-il-acetilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,
[1-(4-fenoxibencil)pirrolidin-3-il]amida de ácido 2-(2-fenil-propionilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,
(2-azepan-1-iletil)amida de ácido 2-[(furan-3-carbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,
[4-(4-benzofuran-2-ilmetilpiperazin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]amida de ácido furano-3-carboxílico,
[3-(2-metilpiperidin-1-il)propil]amida de ácido 2-hexanilamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,
(2-dimetilaminoetil)amida de ácido 2-(2-fenil-propionilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,
2-etoxi-N-[4-(4-fenetilpiperazin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]benzamida,
2-(4-fluorofenoxi)-N-[4-(4-fenilpiperazin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]acetamida,

ES 2 343 735 T3

[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]amida de ácido 2-(2-fenil-propionilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,

[3-(2-metilpiperidin-1-il)propil]amida de ácido 2-(3-furan-2-il-acriloilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,

(3-dimetilaminopropil)amida de ácido 2-(3,3-dimetil-butililamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,

N-[4-[4-(4-clorobencil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-4-metoxibenzamida,

[4-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]amida de ácido naftaleno-2-carboxílico,

N-[4-(4-benzofuran-2-ilmetil-piperazin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]butiramida,

N-[4-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]benzamida,

(1-bifenil-4-ilmetil-pirrolidin-3-il)metilamida de ácido 2-butililamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,

(2-dimetilaminoetil)amida de ácido 2-(2-fenoxi-acetilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,

2-etoxi-N-[4-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]benzamida,

{4-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-iletil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il}amida de ácido naftaleno-2-carboxílico,

[1-(2-bromo-4,5-dimetoxibencil)pirrolidin-3-il]amida de ácido 2-(2-fenil-propionilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,

{4-[4-(2,4,6-trimetoxibencil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il}amida de ácido hexanoico,

[1-(2-terc-butilsulfanil-bencil)pirrolidin-3-il]amida de ácido 2-(3,5-dimetil-benzoilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,

[1-(2-benciloxibencil)pirrolidin-3-il]metilamida de ácido 2-(2-fenil-propionilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,

(1-bifenil-4-ilmetil-pirrolidin-3-il)metilamida de ácido 2-hexa-2,4-dienoilamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,

(2-dietilaminoetil)amida de ácido 2-(3-fenil-propionilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,

(2-azepan-1-iletil)amida de ácido 2-(2-tiofen-2-il-acetilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,

[1-(2-etoxibencil)pirrolidin-3-il]metilamida de ácido 2-(2-tiofen-2-il-acetilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,

(1-benzofuran-2-ilmetil-pirrolidin-3-il)metilamida de ácido 2-hexanilamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,

[3-(2-metilpiperidin-1-il)propil]amida de ácido 2-(2-fenoxi-acetilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,

(2-pirrolidin-1-iletil)amida de ácido 2-[(naftalen-2-carbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,

[1-(2-etoxibencil)pirrolidin-3-il]metilamida de ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)-acetilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,

4-dimetilamino-bencilamida de ácido 2-[(naftalen-2-carbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,

[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]amida de ácido 2-[2-(4-fluorofenoxi)acetilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,

{4-[4-(2-cianofenil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il}amida de ácido furano-2-carboxílico,

ES 2 343 735 T3

(1-benzofuran-2-ilmetil-pirrolidin-3-il)metil-amida de ácido 2-(3-fenil-propionilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,

[1-(2,6-diclorobencil)pirrolidin-3-il]metil-amida de ácido 2-hexa-2,4-dienoilamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,

[1-(5-bromo-2-etoxibencil)pirrolidin-3-il]amida de ácido 2-[(furan-2-carbonil)-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,

[1-(2-etoxibencil)pirrolidin-3-il]metil-amida de ácido 2-(2-fenoxi-acetilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,

{4-[4-(2-fluorofenil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il} amida de ácido hexanoico,

{4-[4-(2-fluorobencil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il} amida de ácido naftalen-2-carboxílico,

metil-[1-(2-trifluorometil-bencil)pirrolidin-3-il]-amida de ácido 2-(2-fenoxi-acetilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,

(1-bifenil-4-ilmetil-pirrolidin-3-il)metil-amida de ácido 2-(3-fenil-propionilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,

(1-benzofuran-2-ilmetil-pirrolidin-3-il)metil-amida de ácido 2-[2-(2-metoxifenil)-acetilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,

2-(3,5-difluorofenil)-N-[4-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]acetamida,

4-dimetilamino-bencilamida de ácido 2-[(furan-2-carbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,

{4-[4-(3-fluor-4-metoxibencil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il} amida de ácido hexanoico,

N-{4-[4-(4-metoxifenil)-3-metilpiperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il}-2-fenil-propionamida,

[1-(2-cloro-6-fluorobencil)pirrolidin-3-il]metil-amida de ácido 2-hexa-2,4-dienoilamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,

[1-(2,6-diclorobencil)pirrolidin-3-il]metil-amida de ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)-acetilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,

[1-(2-etoxibencil)pirrolidin-3-il]metil-amida de ácido 2-[2-(4-fluorofenoxi)-acetilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,

[4-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il] amida de ácido furano-3-carboxílico,

[4-(4-benzofuran-2-ilmetil-piperazin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il] amida de ácido hexanoico,

2-fenoxi-N-{4-[4-(1-feniletil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il} acetamida,

[1-(2,6-diclorobencil)pirrolidin-3-il]metil-amida de ácido 2-(2-ciclohexil-acetilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,

[3-(metil-fenil-amino)propil] amida de ácido 2-(2-ciclohexil-acetilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,

[3-(metil-fenil-amino)propil] amida de ácido 2-(2-etoxi-benzoilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,

3-fenil-N-{4-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il} propionamida,

[4-(4-fenetilpiperazin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il] amida de ácido furano-3-carboxílico,

3-fenil-N-{4-[4-(3-trifluorometil-fenil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il} propionamida,

ES 2 343 735 T3

[1-(2-benciloxibencil)pirrolidin-3-il]amida de ácido 2-(3,3-dimetil-butirilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,

2-(3,5-difluorofenil)-N-{4-[4-(3-trifluorometil-fenil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il} acetamida,

2-etoxi-N-{4-[4-(1-feniletíl)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il}benzamida,

3-furan-2-il-N-{4-[4-(3-trifluorometil-fenil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il}acrilamida,

N-{4-[4-(2-cianofenil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il}-3-fenilpropionamida,

[1-(2-cloro-6-fluorobencil)pirrolidin-3-il]metil-amida de ácido 2-(2-ciclohexil-acetilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,

N-{4-[4-(2-metoxinaftalen-1-ilmetil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il}-3,3-dimetilbutiramida,

(2,5-dietoxi-4-morfolin-4-ilfenil)amida de ácido 2-(3,3-dimetil-butirilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,

N-{4-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il}-2-(4-fluorofenil)acetamida,

N-[4-(4-bencilpiperazin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-3,3-dimetil-butiramida,

N-[4-(4-benzihidril-piperazin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)acetamida,

N-[4-(4-benzihidril-piperazin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-2-tiofen-2-il-acetamida,

N-{4-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il}-2-etoxi-benzamida,

3,3-dimetil-N-{4-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il}butiramida,

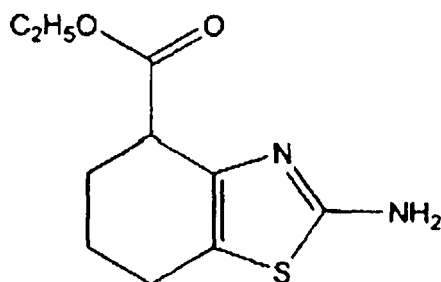
3,3-dimetil-N-{4-[4-(3-fenilalil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il}butiramida,

N-[4-(4-benzihidril-piperazin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-2-ciclohexil-acetamida y

[4-(4-fenilpiperazin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]amida de ácido furano-2-carboxílico;

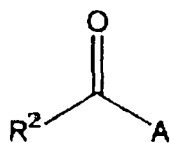
en caso dado en forma de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso opcionalmente en forma de las sales correspondientes, o en cada caso opcionalmente en forma de los solvatos correspondientes.

Otro objeto de la presente invención consiste en un procedimiento para la preparación de los compuestos 4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol-2-il-amina sustituidos según la invención de la fórmula general I arriba mostrada, de acuerdo con el cual al menos un compuesto de fórmula II



II,

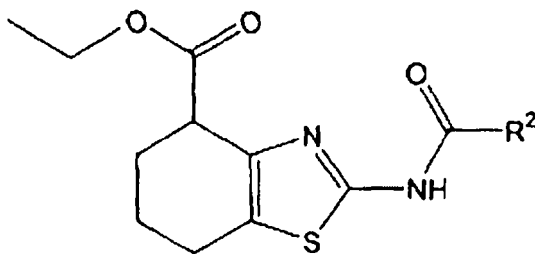
en caso dado en forma de una sal, se somete a reacción con al menos un reactivo de acilación de fórmula general III,



III

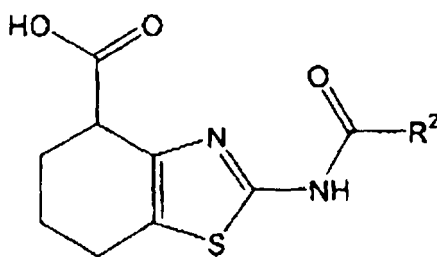
en la que R² tiene el significado arriba mencionado y A representa un grupo disociable del grupo acilo R²-(C=O), preferentemente -OH, -Cl o -O-(C=O)-R²,

para transformarlo en un compuesto de fórmula general IV,



IV

que en caso dado se purifica y/o en caso dado se aísla mediante métodos usuales, y en caso dado se somete a la disociación del etil éster para transformarlo en un compuesto de fórmula general V



V

que en caso dado se purifica y/o en caso dado se aísla mediante métodos usuales, y al menos un compuesto de fórmula general IV y/o al menos un compuesto de fórmula general V se somete a reacción con al menos un compuesto de fórmula general R¹-H, en la que R¹ tiene el significado arriba mencionado, para obtener un compuesto según la invención de la fórmula general I mostrada más arriba, que en caso dado se purifica y/o en caso dado se aísla mediante métodos usuales.

La síntesis del compuesto de la fórmula general II mostrada más arriba, en caso dado en forma de una sal correspondiente, se puede llevar a cabo mediante métodos usuales conocidos por los especialistas, por ejemplo mediante la reacción de 2-oxociclohexanoato de etilo con un halógeno, preferentemente bromo o cloro, bajo condiciones usuales conocidas por los especialistas, para obtener el 3-halo-2-oxociclohexanoato de etilo correspondientemente sustituido. La reacción tiene lugar preferentemente en un disolvente adecuado, por ejemplo cloroformo, a una temperatura ≤ 30°C, en caso dado bajo atmósfera de gas inerte, por ejemplo nitrógeno.

A continuación, el 3-halo-2-oxociclohexanoato de etilo así obtenido, preferentemente 3-bromo- o 3-cloro-2-oxociclohexanoato de etilo, se puede someter a reacción con tiourea mediante procedimientos usuales conocidos por los especialistas, para obtener el 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxilato de etilo de fórmula general II, en caso dado en forma de una sal, preferentemente en forma de bromhidrato o clorhidrato. La reacción se lleva a cabo preferentemente en un disolvente adecuado, por ejemplo etanol, a una temperatura $\leq 30^{\circ}\text{C}$, en caso dado bajo atmósfera de gas inerte, por ejemplo nitrógeno.

La reacción del 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxilato de etilo de fórmula general II, o de una sal correspondiente, con un reactivo de acilación de fórmula general III se puede llevar a cabo bajo condiciones usuales conocidas por los especialistas.

Preferentemente, el 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxilato de etilo se puede transformar en el compuesto correspondiente de fórmula general IV mediante acilación con un ácido carboxílico correspondiente, en presencia de un medio deshidratante, por ejemplo sulfato de sodio o de magnesio, óxido de fósforo, o en presencia de reactivos de acoplamiento, por ejemplo 1,1'-carbonildiimidazol o dicitlohexilcarbodiimida.

También preferentemente, la acilación del 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxilato de etilo se puede llevar a cabo con un cloruro de ácido carboxílico correspondiente o con un anhídrido de ácido carboxílico correspondiente, preferiblemente en presencia de al menos una base. Como bases son adecuadas las bases inorgánicas y/o las bases orgánicas usuales, por ejemplo diisopropiletilamina, trietilamina o dietilamina. La acilación con el cloruro de ácido carboxílico correspondiente se lleva a cabo preferentemente en un disolvente adecuado, por ejemplo cloruro de metileno, a una temperatura $\leq 30^{\circ}\text{C}$.

Los 2-[(acil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxilatos de etilo de fórmula general IV se pueden transformar directamente en los compuestos 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il-amina sustituidos de fórmula general I según la invención correspondientes bajo formación de amida con aminas primarias o secundarias correspondientemente sustituidas de fórmula general $\text{R}^1\text{-H}$, en la que R^1 tiene el significado arriba mencionado, bajo condiciones usuales conocidas por los especialistas.

Alternativamente (y ésta es la variante preferente del procedimiento según la invención) el 2-[(acil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxilato de etilo correspondientemente sustituido se puede someter en primer lugar a una disociación de éster bajo condiciones usuales conocidas por los especialistas. Preferentemente, la disociación de éster se puede llevar a cabo en presencia de una base inorgánica acuosa, por ejemplo hidróxido sódico (NaOH), hidróxido potásico (KOH) o hidróxido de litio (LiOH), a una temperatura $\leq 30^{\circ}\text{C}$, en caso dado bajo atmósfera de gas inerte, con lo que se obtiene el compuesto ácido 2-[(acil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico correspondiente de fórmula general V.

A continuación, el compuesto ácido 2-[(acil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico de fórmula general V así obtenido se puede someter a reacción bajo condiciones usuales conocidas por los especialistas, por ejemplo en presencia de medios deshidratantes, como sulfato de sodio o sulfato de magnesio, óxido de fósforo, o en presencia de reactivos de acoplamiento, por ejemplo 1,1'-carbonildiimidazol o dicitlohexilcarbodiimida, bajo formación de amida con aminas primarias o secundarias correspondientemente sustituidas de fórmula general $\text{R}^1\text{-H}$, en la que R^1 tiene el significado arriba mencionado, para obtener un compuesto 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il-amina sustituido de fórmula general I según la invención. La reacción se lleva a cabo preferentemente en un disolvente adecuado, por ejemplo cloruro de metileno, a una temperatura $\leq 30^{\circ}\text{C}$.

Los eductos, reactivos y disolventes utilizados en las reacciones arriba descritas se pueden adquirir en cada caso en el mercado o se pueden preparar mediante procedimientos usuales conocidos por los especialistas.

Si así se requiere o desea, los productos intermedios correspondientes de las reacciones arriba descritas, al igual que los compuestos 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina sustituidos según la invención de la fórmula general I mostrada más arriba, se pueden purificar y/o aislar en cada caso mediante procedimientos usuales, habituales para los especialistas, por ejemplo mediante procedimientos cromatográficos, recristalización, extracción, lavado o combinaciones de al menos dos de estos procedimientos.

Cuando, después de su preparación, los compuestos 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina sustituidos según la invención de la fórmula general I mostrada más arriba se obtienen en forma de una mezcla de sus estereoisómeros, por ejemplo en forma de sus racematos u otras mezclas de sus diferentes enantiómeros y/o diastereoisómeros, éstos se pueden separar y en caso dado aislar mediante procedimientos usuales conocidos por los especialistas. Como ejemplos se mencionan: procedimientos de separación cromatográficos, en particular procedimientos de cromatografía líquida bajo presión normal o presión elevada, preferentemente procedimientos MPLC y HPLC, y procedimientos de cristalización fraccionada. En este contexto se pueden separar entre sí principalmente enantiómeros individuales, por ejemplo de sales diastereoisoméricas formadas, mediante HPLC en fase quiral o mediante cristalización con ácidos quirales, por ejemplo ácido (+)-tartárico, ácido (-)-tartárico o ácido (+)-10-canforsulfónico.

Los compuestos 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina sustituidos según la invención de la fórmula general I mostrada más arriba, y en caso dado también los estereoisómeros correspondientes, también se pueden obtener en caso dado en forma de las sales correspondientes, preferentemente en forma de sus sales fisiológicamente compati-

bles, mediante procedimientos usuales conocidos por los especialistas, pudiendo presentar el medicamento según la invención una o más sales fisiológicamente compatibles de uno o más de estos compuestos.

Las sales correspondientes de los compuestos 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina sustituidos según la invención de la fórmula general I mostrada más arriba se pueden obtener, por ejemplo, mediante reacción con uno o más ácidos inorgánicos u orgánicos, seleccionados preferentemente de entre el grupo consistente en ácido perclórico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico, ácido sacárico, ácido ciclohexanosulfámico, aspartamo, ácido monometilsebácico, 5-oxoprolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-aminobenzoico, ácido 3-aminobenzoico o ácido 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido α -lipoico, acetilglicina, ácido hipúrico, ácido fosfórico, ácido maleico, ácido malónico y ácido aspártico.

Los compuestos 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina sustituidos según la invención de la fórmula general I mostrada más arriba, y en caso dado también los estereoisómeros correspondientes y en cada caso sus sales fisiológicamente compatibles, también se pueden obtener en caso dado en forma de sus solvatos, en particular en forma de sus hidratos, mediante procedimientos usuales conocidos por los especialistas.

Sorprendentemente se ha comprobado que estos compuestos 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina sustituidos según la invención presentan afinidad por los receptores de 5HT y de noradrenalina y conducen a la inhibición de la reabsorción de noradrenalina y a la inhibición de la reabsorción de 5-hidroxitriptamina-(5-HT).

Los compuestos 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina sustituidos según la invención de la fórmula general I mostrada más arriba, y en caso dado también los estereoisómeros correspondientes y en cada caso las sales y solvatos correspondientes, son toxicológicamente inocuos y, por consiguiente, son adecuados como principios activos farmacéuticos en medicamentos.

Por consiguiente, otro objeto de la presente invención consiste en un medicamento que contiene al menos un compuesto 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina sustituido de fórmula general I, en caso dado en forma de su estereoisómero puro, en particular de enantiómero o diastereoisómero, en forma de su racemato o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en caso dado en forma de una sal correspondiente, o en cada caso en forma de un solvato correspondiente.

Preferentemente, el medicamento según la invención es adecuado para la regulación de la reabsorción de la noradrenalina (*noradrenalin-uptake*), para la regulación de la reabsorción de 5-hidroxitriptófano (*5-HT-Uptake*), para el tratamiento del abuso de alcohol y/o drogas y/o medicamentos, para la profilaxis y/o el tratamiento de la dependencia del alcohol y/o drogas y/o medicamentos, para la profilaxis y/o el tratamiento de la inflamación, para la profilaxis y/o el tratamiento de la depresión, para la profilaxis y/o el tratamiento de estados atímicos, para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos alimentarios, preferentemente seleccionados de entre el grupo consistente en bulimia, anorexia, obesidad y caquexia, para la profilaxis y/o el tratamiento de la catalepsia, para aumentar la vigilancia, para aumentar la libido o como ansiolíticos. Los compuestos según la invención presentan además un marcado efecto analgésico, de modo que el medicamento según la invención también es extraordinariamente adecuado en particular para el tratamiento simultáneo del dolor y la depresión.

Otro objeto de la presente invención consiste en la utilización de al menos un compuesto 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina sustituido de fórmula general I, en caso dado en forma de su estereoisómero puro, en particular de enantiómero o diastereoisómero, en forma de su racemato o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en caso dado en forma de una sal correspondiente, o en cada caso en forma de un solvato correspondiente, para producir un medicamento para la regulación de la reabsorción de la noradrenalina (*noradrenalin-uptake*), para la regulación de la reabsorción de 5-hidroxitriptófano (*5-HT-Uptake*), para el tratamiento del abuso de alcohol y/o drogas y/o medicamentos, para la profilaxis y/o el tratamiento de la dependencia del alcohol y/o drogas y/o medicamentos, para la profilaxis y/o el tratamiento de la inflamación, para la profilaxis y/o el tratamiento de la depresión, para el tratamiento del dolor, para el tratamiento de estados atímicos, para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos alimentarios seleccionados de entre el grupo consistente en bulimia, anorexia, obesidad y caquexia, para la profilaxis y/o el tratamiento de la catalepsia, para aumentar la vigilancia, para aumentar la libido o como ansiolítico. Es especialmente preferente la utilización de al menos un compuesto 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina sustituido de fórmula general I, en caso dado en forma de su estereoisómero puro, en particular de enantiómero o diastereoisómero, en forma de su racemato o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en caso dado en forma de una sal correspondiente, o en cada caso en forma de un solvato correspondiente, para producir un medicamento para el tratamiento simultáneo del dolor y la depresión.

El medicamento según la invención se puede presentar y administrar en forma de medicamento líquido, semisólido o sólido, por ejemplo en forma de soluciones para inyección, gotas, jugos, jarabes, pulverizaciones, suspensiones, pastillas, parches, cápsulas, apósitos, supositorios, pomadas, cremas, lociones, geles, emulsiones, aerosoles, o en forma multiparticulada, por ejemplo en forma de pellets o granulados, en caso dado comprimidos en pastillas, rellenos en cápsulas o suspendidos en un líquido.

Además de uno o más de uno o más de los compuestos 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina sustituidos de la fórmula general I mostrada más arriba utilizados en el medicamento según la invención, en caso dado en forma de su estereoisómero puro, en particular de enantiómero o diastereoisómero, en forma de su racemato o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en caso

5 dado en forma de una sal correspondiente, o en cada caso en forma de un solvato correspondiente, el medicamento según la invención también contiene normalmente otras sustancias auxiliares farmacéuticas fisiológicamente compatibles, que se pueden seleccionar preferentemente de entre el grupo consistente en materiales vehículo, sustancias de carga, disolventes, diluyentes, agentes tensioactivos, colorantes, conservantes, disgregantes, deslizantes, lubricantes, sustancias aromáticas y aglutinantes.

10 La selección de las sustancias auxiliares fisiológicamente compatibles y de la cantidad a utilizar de las mismas depende de la forma de administración del medicamento, es decir, por vía oral, subcutánea, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o local, por ejemplo sobre infecciones en la piel, las mucosas y los ojos. Para la administración oral son adecuados preferentemente los preparados en forma de pastillas,

15 grageas, cápsulas, granulados, pellets, gotas, jugos y jarabes; para la administración parenteral, tópica y por inhalación las soluciones, suspensiones, preparados secos de fácil reconstitución y los aerosoles.

Los compuestos 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina sustituidos utilizados en el medicamento según la invención en un depósito, en forma disuelta o en un parche, en caso dado añadiendo agentes promotores de la penetración en la piel, son preparados adecuados para la administración percutánea.

Los preparados administrables por vía oral o percutánea también pueden liberar los compuestos 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina sustituidos correspondientes de forma retardada.

25 La cantidad de compuesto 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina sustituido correspondiente que se ha de administrar a los pacientes es variable y depende por ejemplo del peso o la edad del paciente y también del tipo de administración, la indicación y la gravedad de la enfermedad. Normalmente se administran entre 0,005 y 500 mg/kg, preferentemente entre 0,05 y 50 mg/kg de peso corporal del paciente, de al menos un compuesto 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina sustituido.

30 A continuación se describen los métodos farmacológicos para determinar la eficacia analgésica y también para determinar la inhibición de la reabsorción de la noradrenalina o de 5-HT mediante los compuestos 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina sustituidos según la invención.

35 *Métodos farmacológicos*

I. Prueba de analgesia en el ensayo Writhing en ratones

El análisis del efecto analgésico se lleva a cabo en ratones mediante el ensayo Writhing inducido por fenilquinona, modificado tal como se describe en la publicación de I.C. Hendershot y J. Forsaith (1959) J. Pharmacol. Exp. Ther. 125, 237-240. La descripción correspondiente se incorpora aquí como referencia y sirve como parte de esta exposición.

Para ello se utilizan ratones NMRI macho con un peso de 25 a 30 g. Se forman grupos de 10 animales por dosis de sustancia que, 10 minutos después de la administración intravenosa de las sustancias de ensayo, reciben una administración vía intraperitoneal de 0,3 ml/ratón de una solución acuosa de fenilquinona al 0,02% (Phenylbenzochinon, firma Sigma, Deisenhofen; preparación de la solución mediante adición de un 5% de etanol y conservación en baño de agua a 45°C). Los animales se introducen individualmente en jaulas de observación. Mediante un contador de pulsador se cuenta la cantidad de movimientos de extensión inducidos por dolor (denominados reacciones Writhing = presión del cuerpo con extensión de las extremidades traseras) de 5 a 20 minutos después de la administración de fenilquinona. Como control se utilizan animales a los que sólo se les administra una solución fisiológica de sal común. Todas las sustancias se analizan en la dosis estándar de 10 mg/kg. La inhibición porcentual (% inhibición) de la reacción Writhing por medio de una sustancia se calcula de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$55 \quad \% \text{ inhibición} = \frac{\text{Reacciones Writhing de animales tratados}}{\text{Reacciones Writhing animales control}} \times 100$$

60 Para algunas sustancias se calculan los valores ED₅₀ con un margen de confianza de un 95% de la reacción Writhing mediante análisis de regresión a partir de la disminución de las reacciones Writhing dependiente de la dosis en comparación con grupos de control de fenilquinona analizados paralelamente (programa de evaluación Martens EDV Service, Eckental).

II. Método para determinar la inhibición de la reabsorción de la noradrenalina y 5HT

Para poder realizar estudios *in vitro* se aislaron sinaptosomas frescos de áreas cerebrales de rata, tal como se describe en la publicación "The isolation of nerve endings from brain" de E.G. Gray y V.P. Whittaker, J. Anatomy 96, páginas 79-88, 1962. La descripción correspondiente se incorpora aquí como referencia y sirve como parte de la presente exposición.

El tejido (hipotálamo para determinar la inhibición de la reabsorción de noradrenalina y médula y puente de Varolio para determinar la inhibición de la reabsorción de 5HT) se homogeneizó en sacarosa 0,32M enfriada con hielo (100 mg de tejido/1 ml) en un homogeneizador de vidrio con émbolo de teflón utilizando cinco impactos ascendentes y descendentes completos a 840 revoluciones por minuto.

El homogeneizado se centrifugó durante 10 minutos a 4°C y 1.000 g. Después de una centrifugación posterior a 17.000 g durante 55 minutos se obtuvieron los sinaptosomas (fracción P₂), que se resuspendieron en glucosa 0,32M (0,5 mU/100 mg del peso original).

La reabsorción se midió en cada caso en una placa de microtitulación de 96 pocillos. Se utilizó un volumen de 250 µl y la incubación se llevó a cabo a temperatura ambiente (aproximadamente 20-25°C) bajo atmósfera de O₂.

El tiempo de incubación fue de 7,5 minutos en el caso de [³H]-NA y de 5 minutos en el caso de [³H]-5-HT. A continuación, las 96 muestras se filtraron a través de una placa de microtitulación Unifilter GF/B® (Packard) y se lavaron con 200 ml de tampón incubado con ayuda de un "Brabdel Cell-Harvester MPXRI-96T". La placa Unifiltre GF/B se secó durante 1 hora a 55°C. A continuación, la placa se cerró con un sello Back® (Packard) y se añadieron 35 µl de líquido de centelleo por pocillo (Ultima Gold®, Packard). Después de cerrar la placa con un sello TopI® (Packard) y tras ajustar el equilibrio (aproximadamente 5 horas), se midió la radiactividad en un "Trilux 1450 Microbeta" (Wallac).

Para el transportador de NA se obtuvieron los siguientes datos característicos:

Reabsorción de NA: Km = 0,32 ± 0,11 µM

La cantidad de proteína utilizada en la determinación arriba descrita correspondió a los valores dados a conocer en la literatura, por ejemplo tal como se describe en "Protein measurement with the folin phenol reagent", Lowry y col., J. Biol. Chem., 193, 265-275, 1951.

La literatura también ofrece descripciones detalladas de métodos correspondientes, por ejemplo en M.Ch. Frink, H.-H. Hennies, W. Engelberger, M. Haurand y B. Witffert (1996) *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 46 (III), 11, 1029-1036. Las descripciones correspondientes se incorporan aquí como referencia y sirven como parte de la presente exposición.

La invención se explica a continuación por medio de ejemplos. Estos ejemplos se dan únicamente a modo ilustrativo y no limitan la idea general de la invención.

Ejemplos

Instrucciones generales para la preparación de los compuestos 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina sustituidos de fórmula general I según la invención

Etapas 1

A una solución de 2-oxociclohexanoato de etilo (50 g, 0,29 mol) en CHCl₃ (150 ml) se añadió lentamente gota a gota, a lo largo de 45 minutos, bromo (47 g, 0,29 mol) a 0°C bajo nitrógeno como gas inerte, y la solución se agitó durante 6 horas a 0°C y a continuación 16 horas a temperatura ambiente. A continuación se introdujo aire en la solución de reacción durante 2 horas. La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 15 ml) y una disolución acuosa saturada de NaCl (3 x 20 ml). Después de secar la fase orgánica con Na₂SO₄ y filtrarla, se retiró el disolvente. Se obtuvo el producto 3-bromo-2-oxociclohexanoato de etilo con un rendimiento de 72,6 g (correspondientes a un 99% del valor teórico).

Etapas 2

A una mezcla de 3-bromo-2-oxociclohexanoato de etilo (50 g, 0,20 mol) y tiourea (15,3 g, 0,20 mol) se añadió etanol (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente bajo nitrógeno como gas inerte. Después de retirar el disolvente, se añadió éter (100 ml) al residuo. Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, la suspensión se filtró y el sólido se secó en vacío. Se obtuvo el producto bromhidrato de 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxilato de etilo con un rendimiento de 58,6 g (correspondientes a un 95% del valor teórico).

Etapa 3

A una solución de bromhidrato de 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxilato de etilo (5,0 g, 16,3 mmol) en piridina (50 ml) se añadió lentamente gota a gota a 0°C a lo largo de 30 minutos el cloruro de ácido carboxílico correspondiente (16,1 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ (50 ml). Después de agitar la mezcla durante 1 hora a 0°C y a continuación a lo largo de la noche a temperatura ambiente, se añadió CH₂Cl₂ (300 ml) y HCl 3M (300 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (300 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron mediante Na₂SO₄. Después de llevar a cabo una filtración y retirar el disolvente se obtuvo el 2-[(*acil*)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxilato de etilo correspondiente.

Etapa 4

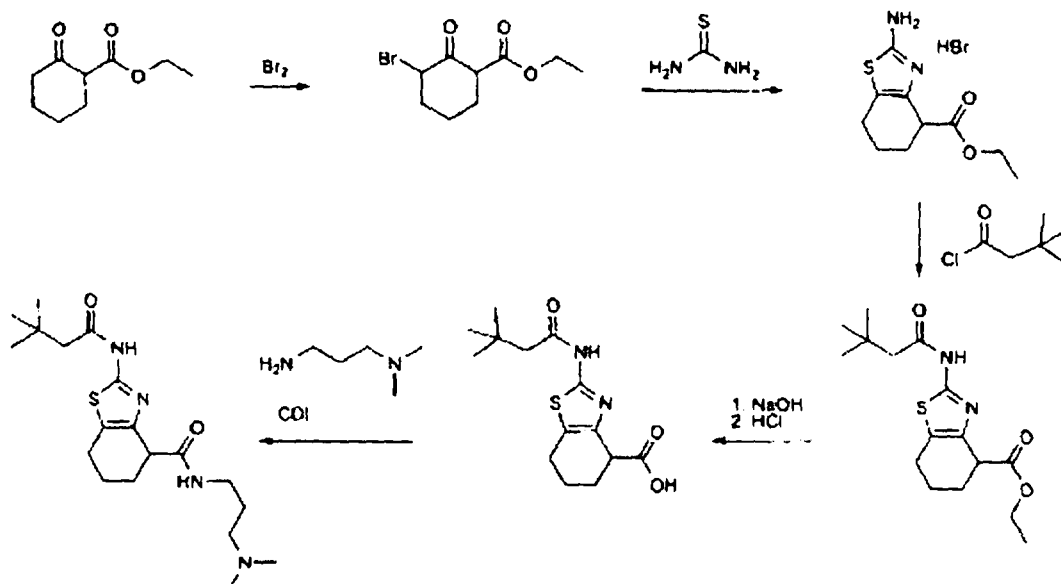
Al 2-[(*acil*)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxilato de etilo correspondiente (16 mmol) y NaOH (163 mmol) se añadió agua (20 ml) y metanol (80 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno como gas inerte hasta que se completó la reacción. Después de retirar el metanol, se añadió HCl 1M (250 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 ml). Después de secar las fases orgánicas reunidas mediante Na₂SO₄ y llevar a cabo una filtración se obtuvo el ácido 2-[(*acil*)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico correspondiente.

Etapa 5

A una solución de ácido 2-[(*acil*)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico correspondiente (100 μmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (CDI, 110 μmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de enfriar la suspensión a 0°C, se añadió la amina correspondiente (100 μmol) disuelta en CH₂Cl₂ (2 ml). Después de agitar la mezcla durante 30 minutos a 0°C y a lo largo de la noche a temperatura ambiente, se añadió agua (1 ml). Después de filtración, separación de la fase orgánica y secado, se retiró el disolvente y el residuo así obtenido se purificó mediante HPLC preparatoria, con lo que se obtuvo el compuesto de 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina sustituido según la invención correspondiente.

Ejemplo 24

(3-dimetilaminopropil)amida de ácido 2-(3,3-dimetil-butirilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico



Etapas 1 y 2

La preparación de bromhidrato de 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxilato de etilo tuvo lugar de acuerdo con las instrucciones generales arriba descritas.

Etapa 3

A una solución de bromhidrato de 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxilato de etilo (0,92 g, 0,3 mol) en acetonitrilo (25 ml) se añadió trietilamina (Et_3N , 0,41 g, 0,4 mol). Después de enfriar la mezcla a 0°C , se añadió lentamente cloruro de terc-butilacetilo (0,55 g, 0,4 mol) y a continuación se agitó a lo largo de la noche a temperatura ambiente. Después de retirar el disolvente y llevar a cabo una purificación por cromatografía en columna se obtuvo 2-(3,3-dimetil-butilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxilato de etilo con un rendimiento de 185 mg (correspondientes a un 19% del valor teórico).

Etapa 4

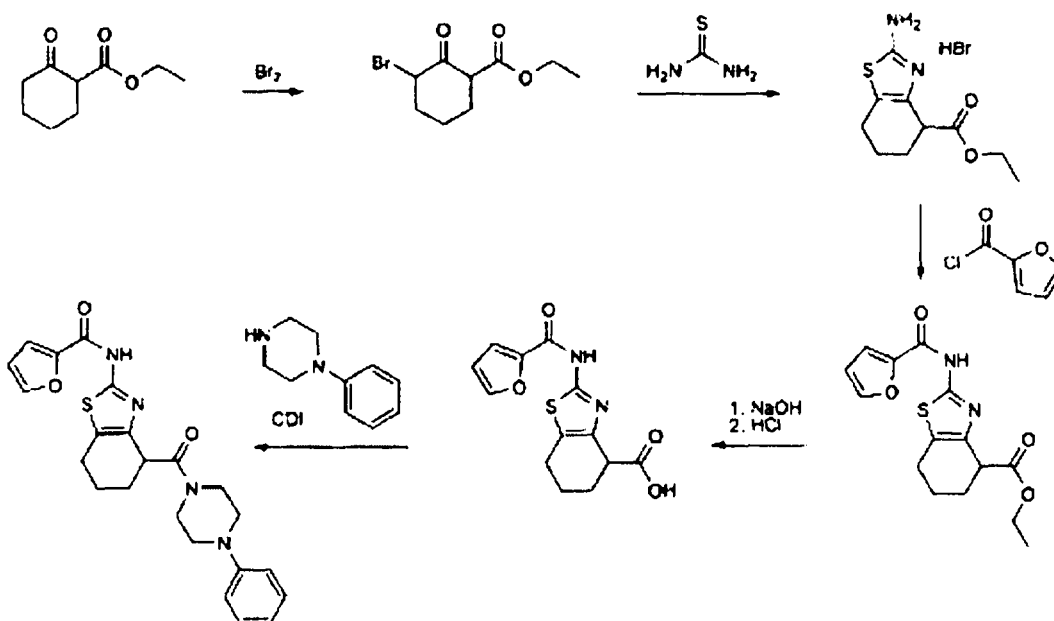
A una mezcla de 2-(3,3-dimetil-butilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxilato de etilo (185 mg, 0,57 mmol) y NaOH (27 mg, 0,675 mmol) se añadió agua (2 ml) y metanol (8 ml) y se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno como gas inerte. Para completar la reacción se añadió de nuevo NaOH (200 mg, 5 mmol) y se agitó durante otras 24 horas a temperatura ambiente. Después de retirar el MeOH , se añadió HCl 2M (10 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 ml). Después de secar las fases orgánicas reunidas mediante Na_2SO_4 y llevar a cabo una filtración, se obtuvo el producto ácido 2-(3,3-dimetil-butilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico con un rendimiento de 144 mg (correspondientes a un 85% del valor teórico).

Etapa 5

A una solución de ácido 2-(3,3-dimetil-butilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico (144 mg, 0,486 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (CDI , 87 mg, 0,537 μmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de enfriar la suspensión a 0°C , se añadió gota a gota a lo largo de 10 minutos N,N -dimetil-1,3-propanodiamina (51 mg, 0,50 mmol) disuelta en CH_2Cl_2 (10 ml). Después de agitar la mezcla durante 1 hora a 0°C y a lo largo de la noche a temperatura ambiente, se añadieron unas pocas gotas de agua y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). Después de secar la fase orgánica mediante Na_2SO_4 y llevar a cabo una filtración, se retiró el disolvente y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna. Se obtuvo el producto (3-dimetilamino-propil) amida de ácido 2-(3,3-dimetil-butilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico con un rendimiento de 125 mg (correspondientes a un 68% del valor teórico).

Ejemplo 89

[4-(4-fenilpiperazin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]amida de ácido furano-2-carboxílico



Etapas 1 y 2

La preparación de bromhidrato de 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxilato de etilo tuvo lugar de acuerdo con las instrucciones generales arriba descritas.

ES 2 343 735 T3

Etapa 3

A una solución de bromhidrato de 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxilato de etilo (5,0 g, 16,3 mmol) en piridina (50 ml) se añadió lentamente gota a gota, a 0°C, a lo largo de 30 minutos, cloruro de 2-furanoilo (2,1 g, 16,1 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ (50 ml). Después de agitar la mezcla durante 1 hora a 0°C y a continuación a lo largo de la noche a temperatura ambiente, se añadió CH₂Cl₂ (300 ml) y HCl 3M (300 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (300 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron mediante Na₂SO₄. Después de llevar a cabo una filtración y retirar el disolvente se obtuvo el producto crudo 2-[(furan-2-carbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxilato de etilo con un rendimiento de 5,3 g.

Etapa 4

A una mezcla de 2-[(furan-2-carbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxilato de etilo (5,3 g, 16 mmol) y NaOH (6,5 g, 163 mmol) se añadió agua (20 ml) y metanol (80 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno como gas inerte hasta que se completó la reacción. Después de retirar el metanol, se añadió HCl 1M (250 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 ml). Después de secar las fases orgánicas reunidas mediante Na₂SO₄ y llevar a cabo una filtración, se obtuvo el producto ácido 2-[(furan-2-carbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico a partir de bromhidrato de 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxilato de etilo con un rendimiento de 3,8 g (correspondientes a un 81% del valor teórico).

Etapa 5

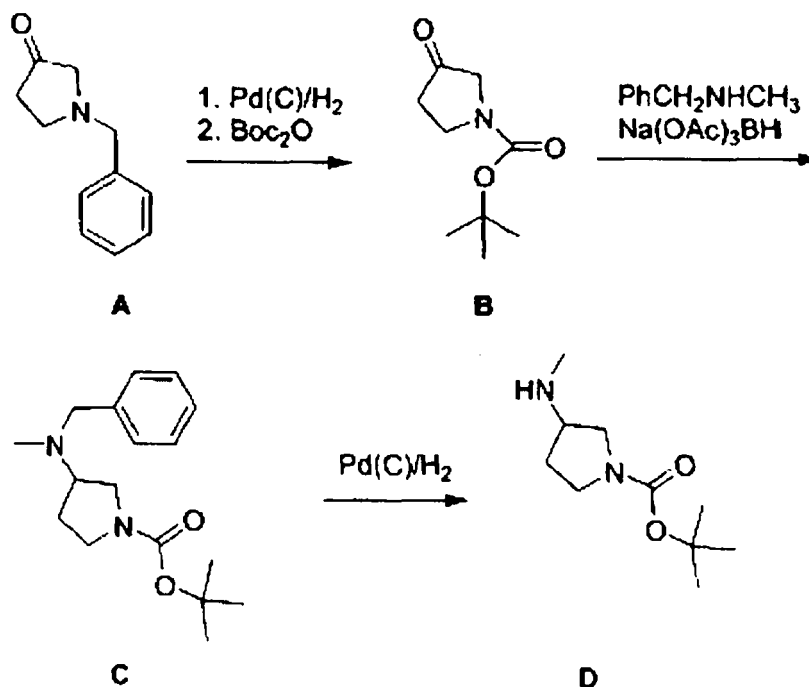
A una solución de ácido 2-[(furan-2-carbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico (0,5 g, 1,7 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (CDI, 0,31 g, 1,9 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de enfriar la suspensión a 0°C, se añadió gota a gota a lo largo de 5 minutos N-fenilpiperazina (0,28 g, 1,73 mmol) disuelta en CH₂Cl₂ (10 ml). Después de agitar la mezcla durante 30 minutos a 0°C y a lo largo de la noche a temperatura ambiente, se añadieron unas pocas gotas de agua. Después de llevar a cabo un secado mediante Na₂SO₄ y una filtración, se retiró el disolvente y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna. Se obtuvo el producto [4-(4-fenilpiperazin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]amida de ácido furano-2-carboxílico con un rendimiento de 514 mg (correspondientes a un 69% del valor teórico).

Abreviaturas

ac.	Acuoso
DCM	Diclorometano
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMF	Dimetilformamida
EDCI	N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
sat.	Saturado
HOAt	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
MeOH	Metanol
TA	Temperatura ambiente

Ejemplo 67

[1-(2,6-diclorobencil)pirrolidin-3-il]metil-amida de ácido 2-(2-ciclohexil-acetilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico



Etapa 1

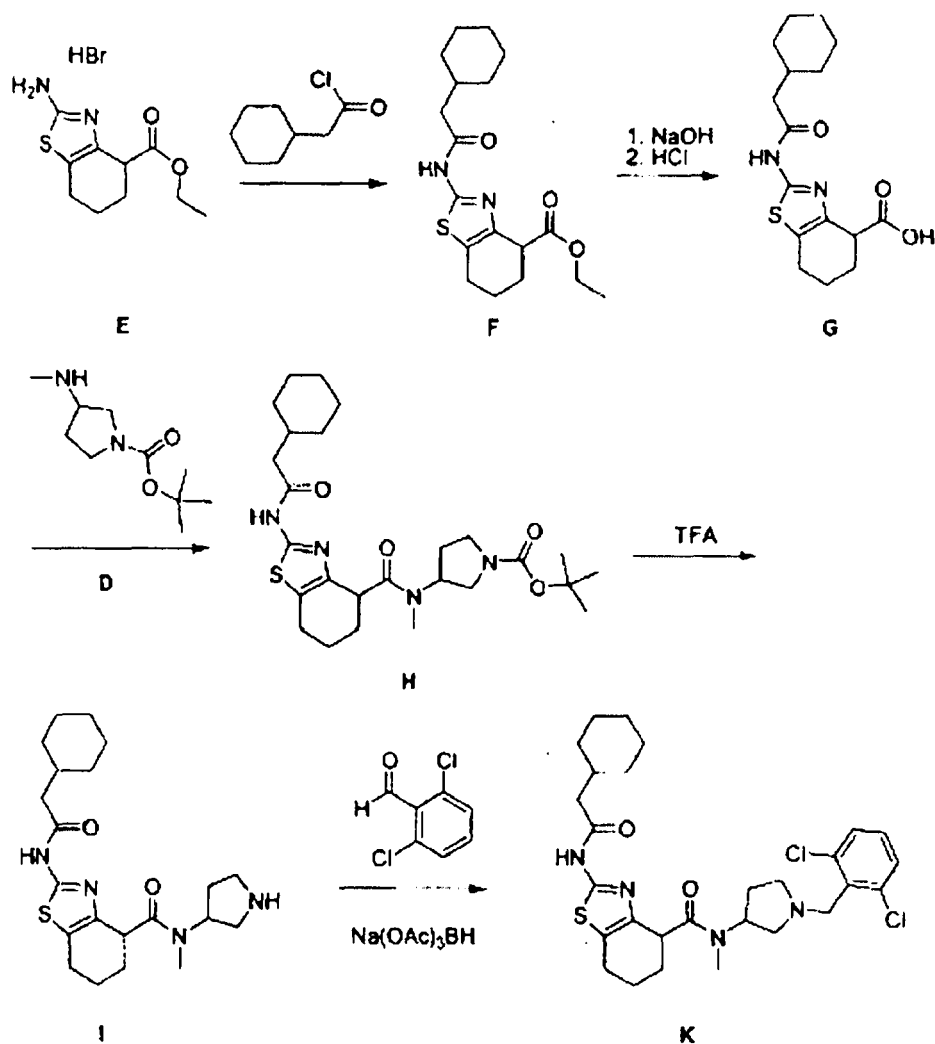
Una solución de 1-(fenilmetil)-3-pirrolidinona (A) (7,18 g, 41 mmol) y pirocarbonato de di-terc-butilo (BOC-anhídrido) (8,94 g, 41 mmol) en ETOH absoluto (100 ml) se sometió a burbujeo de nitrógeno. Después se añadió una suspensión de paladio/carbono (10%, 4,36 g, 4,1 mmol) en EtOH absoluto (50 ml). La mezcla de reacción se sometió a una atmósfera de hidrógeno en un balón (1 atm) y se agitó a lo largo de la noche a TA. Después de llevar a cabo una filtración a través de Celite y retirar el disolvente en vacío, se obtuvo el producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc/heptano 1:2). Se obtuvieron 5,98 g (correspondientes a un 79% del valor teórico) del producto B deseado.

Etapa 2

El compuesto B (5,95 g, 32 mmol) se disolvió en DCN (100 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y se añadió N-metilbencil-amina (4,28 g, 35 mmol). Después se añadió lentamente a 0°C triacetoxiborohidruro de sodio (10,2 g, 48 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a TA. A continuación se añadió DCM (250 ml) y una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (250 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo por agitación con DCM (250 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron mediante Na_2SO_4 y el disolvente se retiró en vacío. Se obtuvieron 9,72 g (100% del valor teórico) del producto C deseado.

Etapa 3

Una solución del compuesto C (9,7 g, 32 mmol) en 150 ml de EtOH absoluto se sometió a burbujeo de nitrógeno. Después se añadió una suspensión de paladio/carbono (10%, 3,42 g, 3,2 mmol) en EtOH absoluto (50 ml). La mezcla de reacción se sometió a una atmósfera de hidrógeno en un balón (1 atm) y se agitó a lo largo de la noche a TA. Después de llevar a cabo una filtración a través de Celite y retirar el disolvente en vacío, se obtuvieron 6,74 g (correspondientes a un 100% del valor teórico) del producto D deseado.



Etapa 1

A una solución de ácido ciclohexilacético (2,31 g, 16,24 mmol) en DCM (10 ml) se añadió cloruro de oxalilo (3,10 g, 24,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante dos horas a TA bajo atmósfera de nitrógeno. Después se retiró el disolvente en vacío, se añadió tolueno (50 ml) y de nuevo se retiró el disolvente. El residuo se disolvió en DCM (50 ml) y la solución resultante se añadió lentamente gota a gota a una solución de bromhidrato de 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxilato de etilo (E) (5,0 g, 16,3 mmol) en piridina (25 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante una hora a 0°C y a continuación a lo largo de la noche a TA. Después se añadió DCM (300 ml) y una disolución de ácido clorhídrico (3N en agua), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo por agitación con DCM (300 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron mediante Na₂SO₄ y el disolvente se retiró en vacío. Después de someter el residuo a una purificación por cromatografía en columna (SiO₂, EtOH/heptano 1:2) se obtuvieron 4,9 g (86% del valor teórico) del producto deseado: 2-(2-ciclohexil-acetilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxilato de etilo (F).

Etapa 2

A una mezcla de 2-(2-ciclohexil-acetilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxilato de etilo (F) (4,9 g, 14 mmol) y NaOH (5,6 g, 0,14 mol) se añadió agua (20 ml) y MeOH (80 ml) y la mezcla se agitó a TA bajo nitrógeno como gas inerte hasta que se completó la reacción. Después de retirar el MeOH se añadió una disolución de ácido clorhídrico 2N en agua (250 ml) y DCM (250 ml). Después se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo varias veces con DCM. Después de secar las fases orgánicas reunidas mediante Na₂SO₄ y llevar a cabo una filtración, se obtuvo el producto ácido 2-(2-ciclohexil-acetilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico (G) con un rendimiento de 3,9 g (correspondientes a un 87% del valor teórico).

Etapa 3

A una solución de la amina D (678 mg, 3,4 mmol) en DCM (15 ml) se añadió el ácido carboxílico ácido 2-(2-ciclohexil-acetilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico (G) (1201 mg, 3,7 mmol). Después se añadió a 0°C EDCI (713 mg, 3,7 mmol) y HOAt (69 mg, 0,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una hora a 0°C y a continuación a TA a lo largo de la noche. Luego se retiró el disolvente en vacío y, después de purificar el residuo por cromatografía en columna (SiO₂, DCM/MeOH 97:3 → 95:5), se obtuvieron 1,59 g del producto H deseado (93% del valor teórico).

Etapa 4

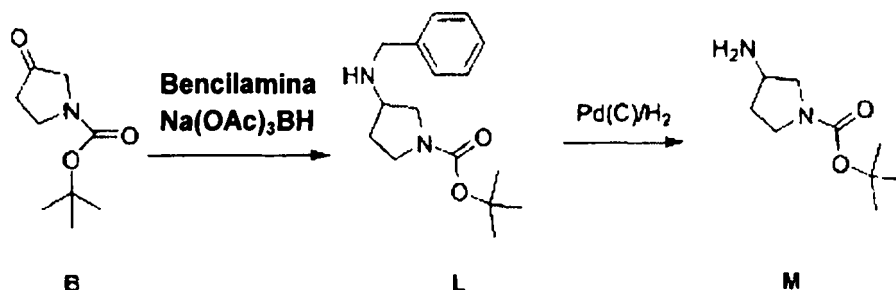
A una solución de H (836 mg, 1,66 mmol) en DCM (20 ml) se añadió lentamente ácido trifluoroacético (8,0 ml, 108 mmol) a TA. Una hora después se retiró el disolvente en vacío. El residuo se recogió tres veces en tolueno y en cada caso se retiró de nuevo el disolvente en vacío. El compuesto así obtenido, (1-pirrolidin-3-il)metil-amida de ácido 2-(2-ciclohexil-acetilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico (I), se utilizó en la etapa 5 sin ninguna purificación adicional.

Etapa 5

El compuesto (1-pirrolidin-3-il)metil-amida de ácido 2-(2-ciclohexil-acetilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico (I) (1,66 mmol) se disolvió en DCM (15 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Después se añadió 2,6-diclorobenzaldehído (320 mg, 1,82 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (530 mg, 2,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a lo largo de la noche a TA bajo atmósfera de nitrógeno. Después de retirar el disolvente en vacío y llevar a cabo una purificación por cromatografía en columna (SiO₂, DCM/MeOH 95:5), se obtuvieron 623 mg (1,11 mmol, 67% del valor teórico) del producto deseado: [1-(2,6-diclorobencil)pirrolidin-3-il]metil-amida de ácido 2-(2-ciclohexil)acetilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico (K).

Ejemplo 9

[1-(2,4,6-trimetoxibencil)pirrolidin-3-il]amida de ácido 2-[(furan-2-carbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico

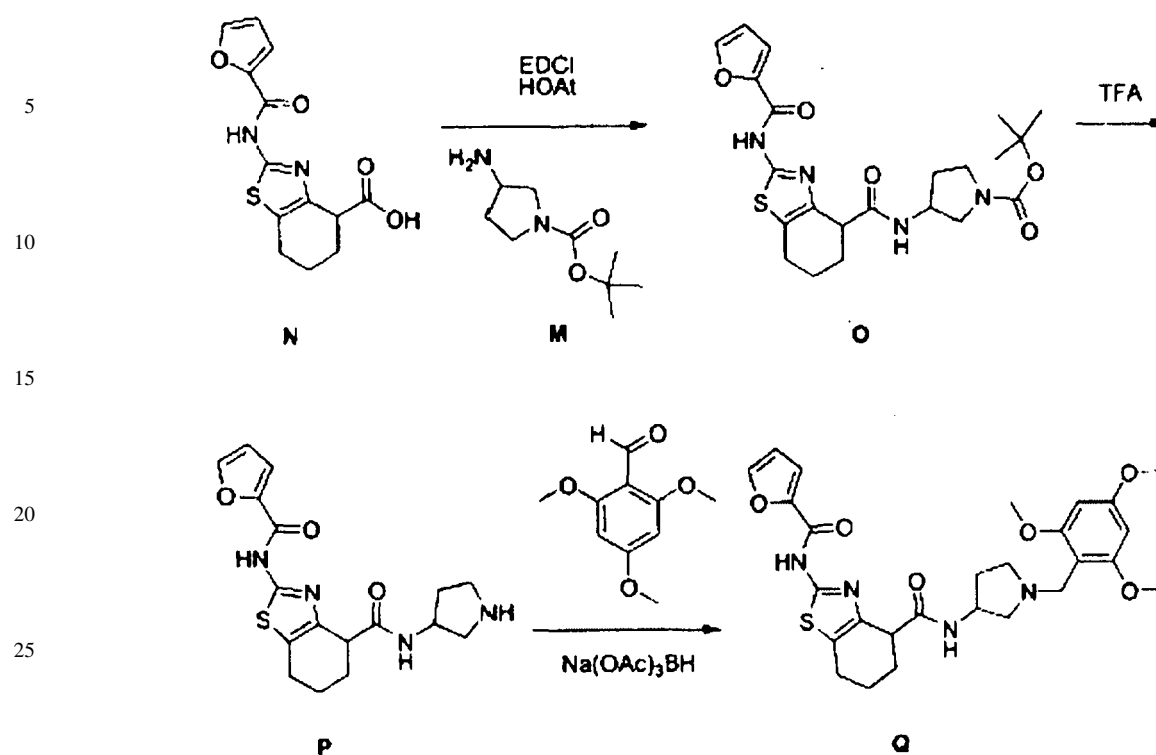


Etapa 1

El compuesto B (1,5 g, 8,1 mmol) se disolvió en DCM (25 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y se añadió bencilamina (955 mg, 8,91 mmol). Después se añadió lentamente triacetoxiborohidruro de sodio (2,58 g, 12,17 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a TA. A continuación se añadió DCM (250 ml) y una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Luego se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo por agitación con DCM (250 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron mediante Na₂SO₄ y el disolvente se retiró en vacío. Se obtuvieron 1,8 g (80% del valor teórico) del producto L deseado.

Etapa 2

Por una solución del compuesto L (1,8 g, 6,5 mmol) en 50 ml de EtOH absoluto se hizo pasar nitrógeno durante 20 minutos, luego se añadió paladio/carbono (10%, 347 mg, 0,33 mmol) y se hizo pasar de nuevo nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. La mezcla de reacción se sometió a una atmósfera de hidrógeno en un balón (1 atm) y se agitó a lo largo de la noche a TA. Luego se hizo pasar nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 30 minutos. Después de llevar a cabo una filtración a través de Celite, lavar la torta de filtrado con DCM y retirar el disolvente en vacío, se obtuvieron 1,45 g (correspondientes a un 100% del valor teórico) del producto M deseado, que se utilizó en la siguiente reacción sin ninguna purificación adicional.



El compuesto ácido 2-[(furan-2-carbonyl)amino]-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-4-carboxílico (N) se obtuvo tal como se describe en la síntesis del Ejemplo 89, etapa 4.

Etapa 1

A una solución de la amina M (727 mg, 3,90 mmol) en DCM seco (5 ml) y DMF seca (5 ml) se añadió el ácido carboxílico ácido 2-[(furan-2-carbonyl)amino]-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-4-carboxílico (N) (1,14 g, 3,9 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno como gas inerte. Después se añadió EDCI (822 mg, 4,29 mmol) y HOAt (53 mg, 0,38 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C y a continuación a TA a lo largo de la noche. El disolvente se retiró en vacío. El residuo se recogió varias veces en tolueno y el disolvente se retiró de nuevo en vacío. Después de purificación por cromatografía en columna del residuo (SiO_2 , DCM/MeOH 95:5) se obtuvieron 550 mg del producto O deseado (37% del valor teórico).

Etapa 2

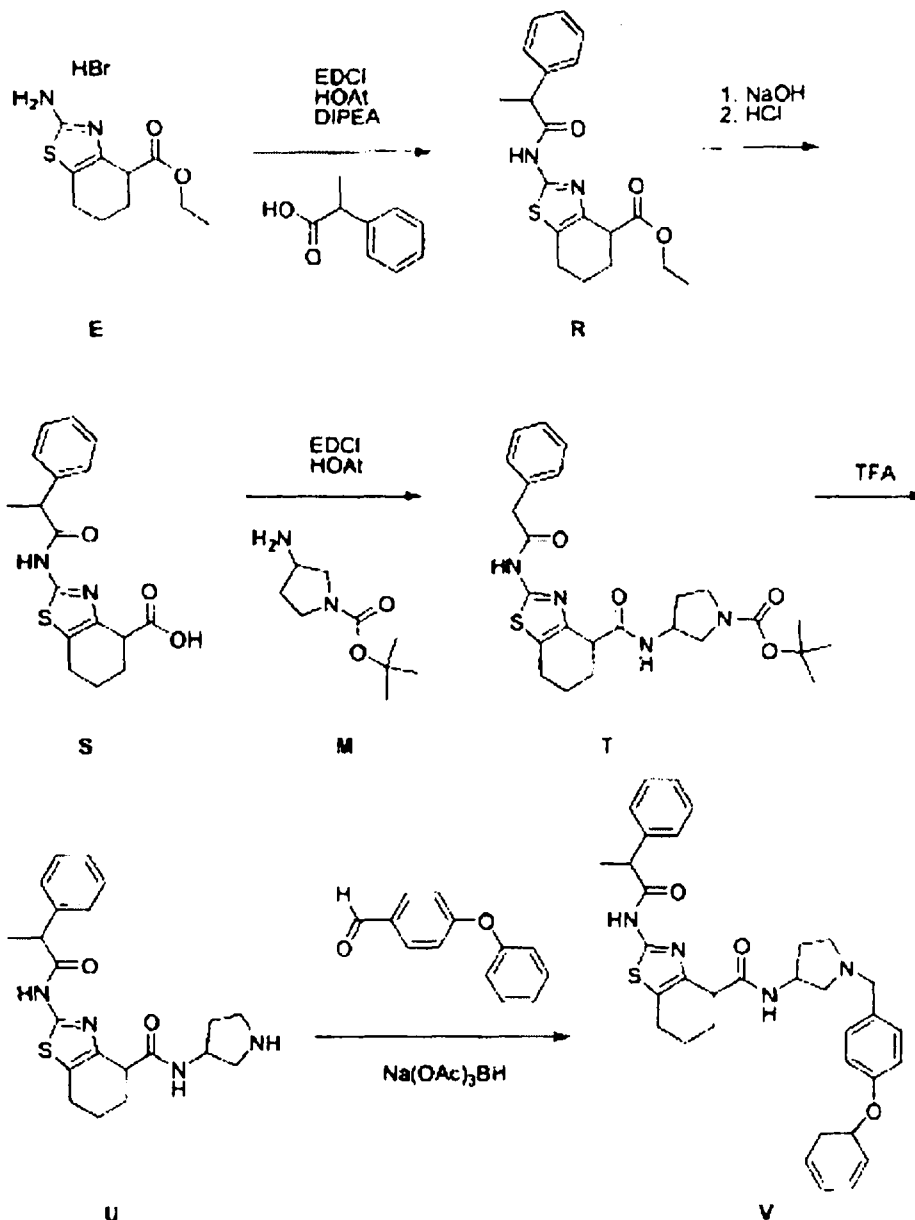
A una solución de O (311 mg, 0,68 mmol) en DCM (5 ml) se añadió lentamente ácido trifluoroacético (5,0 ml, 67 mmol) a TA bajo nitrógeno como gas inerte. Una hora después se retiró el disolvente en vacío. El residuo se recogió tres veces en tolueno y en cada caso se retiró de nuevo el disolvente en vacío. El compuesto (1-pirrolidin-3-il)amida de ácido 2-[(furan-2-carbonyl)amino]-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-4-carboxílico (P) así obtenido se utilizó en la etapa 3 sin ninguna purificación adicional.

Etapa 3

El compuesto (1-pirrolidin-3-il)amida de ácido 2-[(furan-2-carbonyl)amino]-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-4-carboxílico (P) (0,67 mmol) se disolvió en DCM (40 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Después se añadió 2,4,6-trimetoxibenzaldehído (159 mg, 0,81 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (215 mg, 1,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA a lo largo de la noche bajo atmósfera de nitrógeno. Después de llevar a cabo una filtración, retirar el disolvente en vacío y realizar una purificación por cromatografía en columna (SiO_2 , DCM/MeOH 95:5), se obtuvieron 233 mg (61% del valor teórico) del producto deseado: [1-(2,4,6-trimetoxibencil)pirrolidin-3-il]amida de ácido 2-[(furan-2-carbonyl)amino]-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-4-carboxílico (Q).

Ejemplo 15

[1-(4-fenoxibencil)pirrolidin-3-il]amida de ácido 2-(2-fenil-propionilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico



Etapa 1

Se mezcló bromhidrato de 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxilato de etilo (E) (5,0 g, 16,3 mmol), ácido 2-fenilpropiónico (2,44 g, 16,25 mmol) y DIPEA (2,31 g, 17,87 mmol) con DCM (100 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió HOAt (0,22 g, 17,87 mmol) y EDCI (3,43 g, 17,91 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 30 minutos a 0°C y a continuación a TA a lo largo de la noche bajo atmósfera de nitrógeno. Después se añadió una solución 0,5N de ácido clorhídrico en agua (100 ml) y la fase acuosa se extrajo con DCM (100 ml). Después de secar las fases orgánicas reunidas mediante Na₂SO₄ y retirar el disolvente en vacío y después de llevar a cabo una purificación cromatográfica del residuo (SiO₂, EtOAc/heptano 1:1) se obtuvieron 4,95 g del producto 2-(2-fenil-propionilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxilato de etilo (R) (85% del valor teórico).

ES 2 343 735 T3

Etapa 2

A una mezcla de 2-(2-fenil-propionilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxilato de etilo (R) (4,95 g, 13,8 mmol) y NaOH (5,52 g, 0,138 mmol) se añadió agua (20 ml) y MeOH (80 ml) y la mezcla se agitó a TA bajo nitrógeno como gas inerte hasta que se completó la reacción. Después de retirar el MeOH, se añadió una disolución 2N de ácido clorhídrico en agua (250 ml) y DCM (250 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo varias veces con DCM (en total 200 ml). Después de secar las fases orgánicas reunidas mediante Na₂SO₄ y llevar a cabo una filtración, se obtuvo el producto ácido 2-(2-fenil-propionilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico (S) con un rendimiento de 4,6 g (correspondientes a un 100% del valor teórico).

Etapa 3

A una solución de la amina M (603 mg, 3,2 mmol) en DCM seco (15 ml) se añadió el ácido carboxílico ácido 2-(2-fenil-propionilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico (S) (1.173 mg, 3,5 mmol) bajo nitrógeno como gas inerte. Después se añadió a 0°C EDCI (682 mg, 3,56 mmol) y HOAt (66 mg, 0,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una hora a 0°C y a continuación a TA a lo largo de la noche. Luego se retiró el disolvente en vacío y, después de purificar el residuo mediante cromatografía en columna (SiO₂, DCM/MeOH 98:2 y óxido de aluminio, EtOAc/heptano 1:2), se obtuvieron 520 mg del producto T deseado (32% del valor teórico).

Etapa 4

A una solución del compuesto T (516 mg, 1,03 mmol) en DCM (15 ml) se añadió lentamente ácido trifluoroacético (5,0 ml, 67 mmol) a TA bajo nitrógeno como gas inerte. El residuo se recogió tres veces en tolueno y en cada caso se retiró de nuevo el disolvente en vacío. Después de purificar el residuo por cromatografía en columna (SiO₂, DCM/MeOH 95:5 → 9:1, en cada caso con un 10% en volumen de trietilamina) se obtuvieron 268 mg (65% del valor teórico) del producto deseado: (1-pirrolidin-3-il)amida de ácido 2-(2-fenil-propionilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico (U).

Etapa 5

El compuesto (1-pirrolidin-3-il)amida de ácido 2-(2-fenil-propionilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico (U) (268 mg, 0,67 mmol) se disolvió en DCM (10 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Después se añadió 4-fenoxibenzaldehído (157 mg, 0,79 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (214 mg, 1,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó a lo largo de la noche a TA bajo atmósfera de nitrógeno. Después de llevar a cabo una filtración, retirar el disolvente en vacío y realizar una purificación por cromatografía en columna (SiO₂, DCM/MeOH 95:5 con un 10% en volumen de trietilamina y a continuación SiO₂, DCM/MeOH 96:4) se obtuvieron 210 mg (54% del valor teórico) del producto deseado: [1-(4-fenoxibencil)pirrolidin-3-il]amida de ácido 2-(2-fenil-propionilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico (V).

Los siguientes ejemplos de compuestos 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il-amina sustituidos se obtuvieron correspondientemente de acuerdo con las instrucciones de preparación generales arriba descritas:

- 1) 2-ciclohexil-N-{4-[4-(2-dimetilamino-etil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il}acetamida,
- 2) N-[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-2-fenoxi-acetamida,
- 3) (3-dimetilamino-propil)amida de ácido 2-(2-fenil-propionilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,
- 4) [4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]amida de ácido naftalen-2-carboxílico,
- 5) N-[4-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-2-tiofen-2-il-acetamida,
- 6) N-{4-[4-(7-metoxibenzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il}-2-(2-metoxifenil)acetamida,
- 7) N-{4-[4-(4-metoxifenil)-3-metilpiperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il}benzamida,
- 8) {4-[4-(4-acetilfenil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il}amida de ácido furano-2-carboxílico,
- 9) [1-(2,4,6-trimetoxibencil)pirrolidin-3-il]amida de ácido 2-[(furan-2-carbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,
- 10) N-[4-(4-isopropilpiperazin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-2-fenilpropionamida,

ES 2 343 735 T3

- 11) 3-furan-2-il-N-[4-(4-tiofen-3-ilmetil-piperazin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]acrilamida,
- 12) [1-(2-cloro-6-fluorobencil)pirrolidin-3-il]metil-amida de ácido 2-(4-metoxi-benzoilamino)-4,5,6,7-tetrahi-
dro-benzotiazol-4-carboxílico,
- 13) [4-(4-piridin-4-ilpiperazin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]amida de ácido hexanoico,
- 14) (3-morfolin-4-ilpropil)amida de ácido 2-(2-tiofen-2-ilacetilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carbo-
xílico,
- 15) [1-(4-fenoxibencil)pirrolidin-3-il]amida de ácido 2-(2-fenil-propionilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-
4-carboxílico,
- 16) (2-azepan-1-iletil)amida de ácido 2-[(furan-3-carbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxíli-
co,
- 17) [4-(4-benzofuran-2-ilmetil-piperazin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]amida de ácido fura-
no-3-carboxílico,
- 18) [3-(2-metilpiperidin-1-il)propil]amida de ácido 2-hexanilamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxíli-
co,
- 19) (2-dimetilamino-etil)amida de ácido 2-(2-fenil-propionilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxíli-
co,
- 20) 2-etoxi-N-[4-(4-fenetilpiperazin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]benzamida,
- 21) 2-(4-fluorofenoxi)-N-[4-(4-fenilpiperazin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]acetamida,
- 22) [2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]amida de ácido 2-(2-fenil-propionilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-
carboxílico,
- 23) [3-(2-metilpiperidin-1-il)propil]amida de ácido 2-(3-furan-2-il-acriloilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotia-
zol-4-carboxílico,
- 24) (3-dimetilamino-propil)amida de ácido 2-(3,3-dimetil-butililamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-car-
boxílico,
- 25) N-{4-[4-(4-clorobencil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il}-4-metoxibenzamida,
- 26) [4-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]amida de ácido naftale-
no-2-carboxílico,
- 27) N-[4-(4-benzofuran-2-ilmetil-piperazin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]butiramida,
- 28) N-{4-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il}benzamida,
- 29) (1-bifenil-4-ilmetil-pirrolidin-3-il)metil-amida de ácido 2-butililamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-
carboxílico,
- 30) (2-dimetilamino-etil)amida de ácido 2-(2-fenoxi-acetilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,
- 31) 2-etoxi-N-[4-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]benzamida,
- 32) {4-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-iletil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il}amida de ácido
naftaleno-2-carboxílico,
- 33) [1-(2-bromo-4,5-dimetoxibencil)pirrolidin-3-il]amida de ácido 2-(2-fenil-propionilamino)-4,5,6,7-tetrahi-
dro-benzotiazol-4-carboxílico,
- 34) {4-[4-(2,4,6-trimetoxibencil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il}amida de ácido he-
xanoico,
- 35) [1-(2-terc-butilsulfanil-bencil)pirrolidin-3-il]amida de ácido 2-(3,5-dimetil-benzoilamino)-4,5,6,7-tetrahi-
dro-benzotiazol-4-carboxílico,

ES 2 343 735 T3

- 36) [1-(2-benciloxibencil)pirrolidin-3-il]metil-amida de ácido 2-(2-fenil-propionilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,
- 5 37) (1-bifenil-4-ilmetil-pirrolidin-3-il)metil-amida de ácido 2-hexa-2,4-dienoilamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,
- 38) (2-dietilaminoetil)amida de ácido 2-(3-fenil-propionilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,
- 10 39) (2-azepan-1-iletil)amida de ácido 2-(2-tiofen-2-il-acetilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,
- 40) [1-(2-etoxibencil)pirrolidin-3-il]metil-amida de ácido 2-(2-tiofen-2-il-acetilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,
- 15 41) (1-benzofuran-2-ilmetil-pirrolidin-3-il)metilamida de ácido 2-hexanilamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,
- 42) [3-(2-metilpiperidin-1-il)propil]amida de ácido 2-(2-fenoxi-acetilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,
- 20 43) (2-pirrolidin-1-iletil)amida de ácido 2-[(naftalen-2-carbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,
- 44) [1-(2-etoxibencil)pirrolidin-3-il]metil-amida de ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,
- 25 45) 4-dimetilamino-bencilamida de ácido 2-[(naftalen-2-carbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,
- 30 46) [2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]amida de ácido 2-[2-(4-fluorofenoxi)acetilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,
- 47) {4-[4-(2-cianofenil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il} amida de ácido furano-2-carboxílico,
- 35 48) (1-benzofuran-2-ilmetil-pirrolidin-3-il)metil-amida de ácido 2-(3-fenil-propionilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,
- 40 49) [1-(2,6-diclorobencil)pirrolidin-3-il]metil-amida de ácido 2-hexa-2,4-dienoilamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,
- 50 50) [1-(5-bromo-2-etoxibencil)pirrolidin-3-il]amida de ácido 2-[(furan-2-carbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,
- 45 51) [1-(2-etoxibencil)pirrolidin-3-il]metil-amida de ácido 2-(2-fenoxi-acetilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,
- 52) {4-[4-(2-fluorofenil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il} amida de ácido hexanoico,
- 50 53) {4-[4-(2-fluorobencil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il} amida de ácido naftaleno-2-carboxílico,
- 54) metil-[1-(2-trifluorometilbencil)pirrolidin-3-il]-amida de ácido 2-(2-fenoxi-acetilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,
- 55 55) (1-bifenil-4-ilmetil-pirrolidin-3-il)metil-amida de ácido 2-(3-fenil-propionilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,
- 56) (1-benzofuran-2-ilmetil-pirrolidin-3-il)metil-amida de ácido 2-[2-(2-metoxifenil)acetilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,
- 60 57) 2-(3,5-difluorofenil)-N-[4-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il] acetamida,
- 65 58) 4-dimetilamino-bencilamida de ácido 2-[(furan-2-carbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,

ES 2 343 735 T3

- 59) {4-[4-(3-fluor-4-metoxibencil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il}amida de ácido hexanoico,
- 5 60) N-{4-[4-(4-metoxifenil)-3-metilpiperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il}-2-fenilpropionamida,
- 61) [1-(2-cloro-6-fluorobencil)pirrolidin-3-il]metil-amida de ácido 2-hexa-2,4-dienoilamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,
- 10 62) [1-(2,6-diclorobencil)pirrolidin-3-il]metil-amida de ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,
- 63) [1-(2-etoxibencil)pirrolidin-3-il]metil-amida de ácido 2-[2-(4-fluorofenoxi)-acetilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,
- 15 64) [4-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]amida de ácido furano-3-carboxílico,
- 65) [4-(4-benzofuran-2-ilmetil-piperazin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]amida de ácido hexanoico,
- 20 66) 2-fenoxi-N-{4-[4-(1-feniletil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il}acetamida,
- 67) [1-(2,6-diclorobencil)pirrolidin-3-il]metil-amida de ácido 2-(2-ciclohexil-acetilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,
- 25 68) [3-(metil-fenil-amino)propil]amida de ácido 2-(2-ciclohexilacetilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,
- 69) [3-(metil-fenil-amino)propil]amida de ácido 2-(2-etoxibenzoilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,
- 30 70) 3-fenil-N-{4-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il}propionamida,
- 35 71) [4-(4-fenetilpiperazin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]amida de ácido furano-3-carboxílico,
- 72) 3-fenil-N-{4-[4-(3-trifluorometil-fenil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il}propionamida,
- 40 73) [1-(2-benciloxibencil)pirrolidin-3-il]amida de ácido 2-(3,3-dimetil-butirilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,
- 74) 2-(3,5-difluorofenil)-N-{4-[4-(3-trifluorometil-fenil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il}acetamida,
- 45 75) 2-etoxi-N-{4-[4-(1-feniletil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il}benzamida,
- 76) 3-furan-2-il-N-{4-[4-(3-trifluorometil-fenil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il}acrilamida,
- 50 77) N-{4-[4-(2-cianofenil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il}-3-fenilpropionamida,
- 78) [1-(2-cloro-6-fluorobencil)pirrolidin-3-il]metil-amida de ácido 2-(2-ciclohexilacetilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,
- 55 79) N-{4-[4-(2-metoxinaftalen-1-ilmetil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il}-3,3-dimetilbutiramida,
- 80) (2,5-dietoxi-4-morfolin-4-ilfenil)amida de ácido 2-(3,3-dimetilbutirilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,
- 60 81) N-{4-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il}-2-(4-fluorofenil)acetamida,
- 65 82) N-[4-(4-bencilpiperazin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-3,3-dimetilbutiramida,

ES 2 343 735 T3

- 83) N-[4-(4-benzihidrilpiperazin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)acetamida,
- 84) N-[4-(4-benzihidrilpiperazin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-2-tiofen-2-il-acetamida,
- 85) N-{4-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il}-2-etoxibenzamida,
- 86) 3,3-dimetil-N-{4-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il}butiramida,
- 87) 3,3-dimetil-N-{4-[4-(3-fenilalil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il}butiramida,
- 88) N-[4-(4-benzihidrilpiperazin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-2-ciclohexilacetamida,
- 89) [4-(4-fenilpiperazin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]amida de ácido furano-2-carboxílico.

La siguiente Tabla I muestra los cloruros de ácido carboxílico y aminos utilizados en cada caso para la preparación de los compuestos según la invención de acuerdo con los ejemplos 1-88.

TABLA I

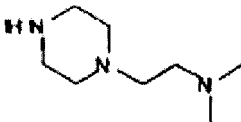
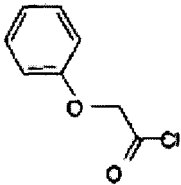
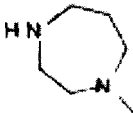
Ejemplo:	Cloruro de ác. carboxílico	Aminas
1		
2		

TABLA I (continuación)

Ejemplo:	Cloruro de ác. carboxílico	Aminas
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		

TABLA I (continuación)

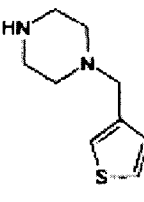
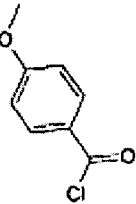
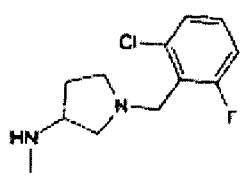
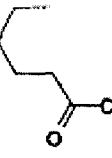
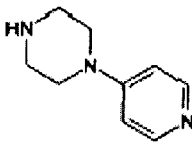
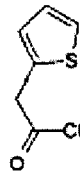
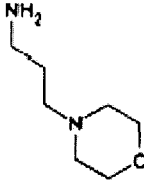
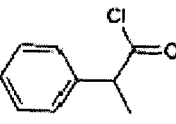
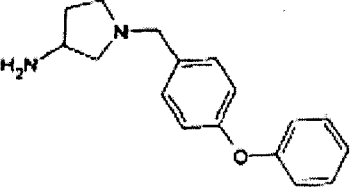
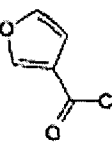
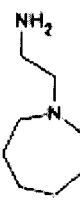
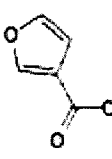
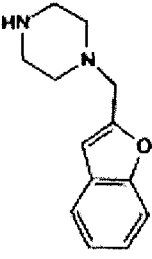
Ejemplo:	Cloruro de ác. carboxílico	Aminas
11		
12		
13		
14		
15		
16		
17		

TABLA I (continuación)

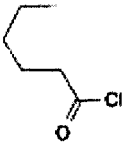
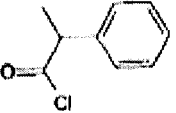
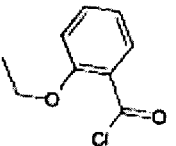
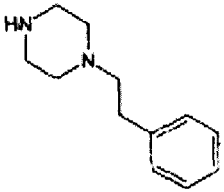
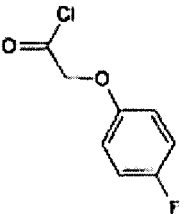
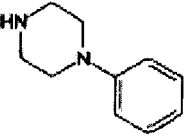
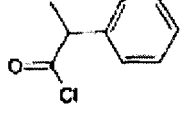
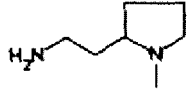
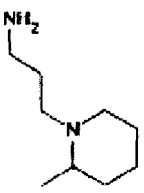
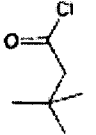
Ejemplo:	Cloruro de ác. carboxílico	Aminas
18		
19		
20		
21		
22		
23		
24		

TABLA I (continuación)

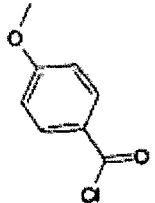
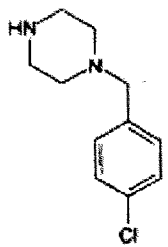
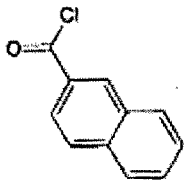
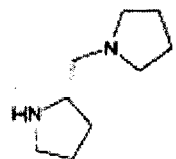
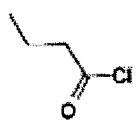
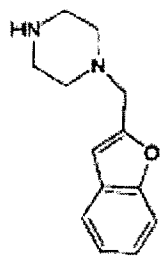
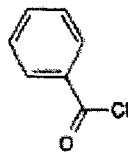
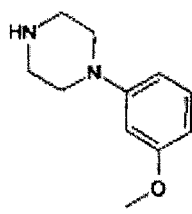
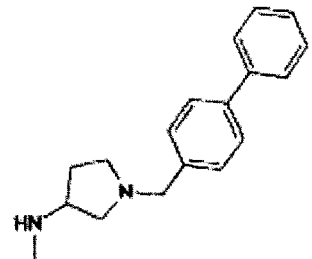
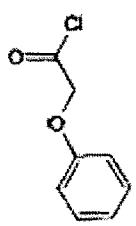
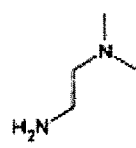
Ejemplo:	Cloruro de ác. carboxílico	Aminas
25		
26		
27		
28		
29		
30		

TABLA I (continuación)

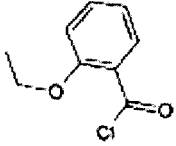
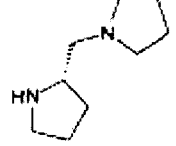
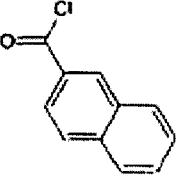
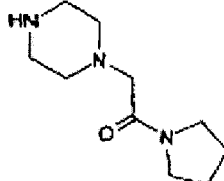
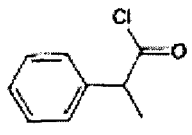
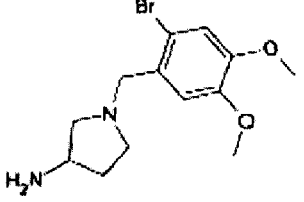
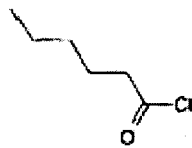
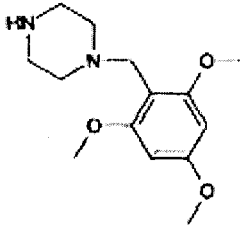
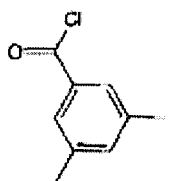
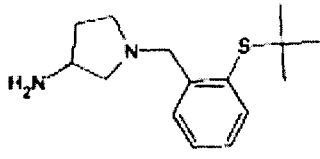
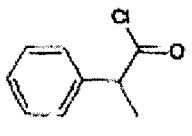
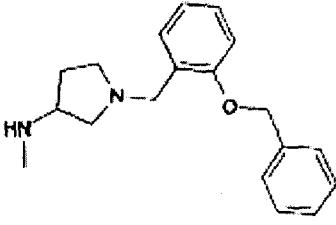
Ejemplo:	Cloruro de ác. carboxílico	Aminas
31		
32		
33		
34		
35		
36		

TABLA I (continuación)

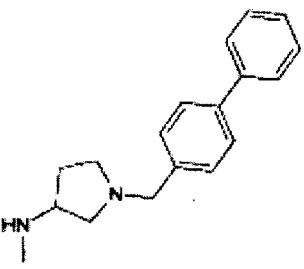
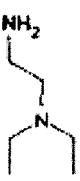
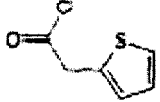
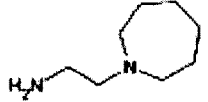
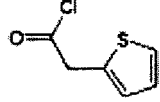
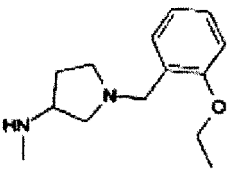
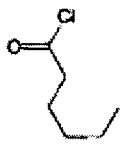
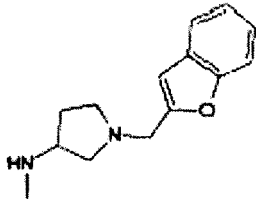
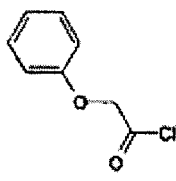
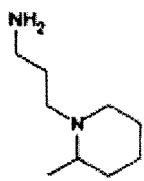
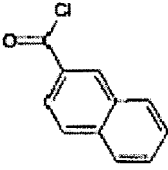
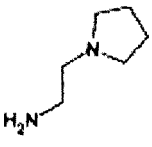
Ejemplo:	Cloruro de ác. carboxílico	Aminas
37		
38		
39		
40		
41		
42		
43		

TABLA I (continuación)

Ejemplo:	Cloruro de ác. carboxílico	Aminas
44		
45		
46		
47		
48		
49		

TABLA I (continuación)

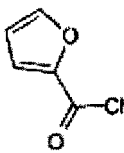
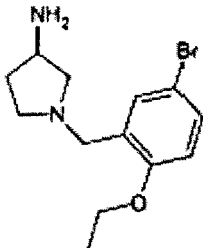
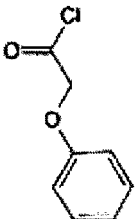
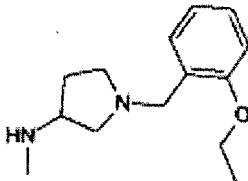
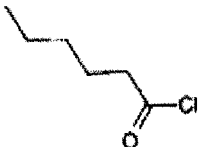
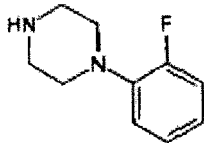
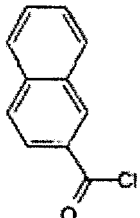
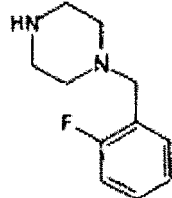
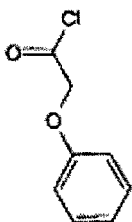
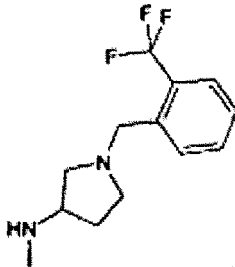
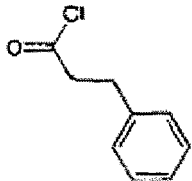
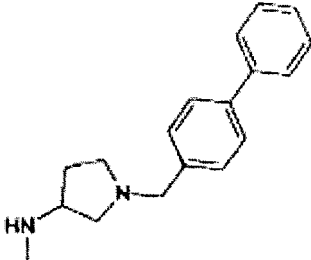
Ejemplo:	Cloruro de ác. carboxílico	Aminas
50		
51		
52		
53		
54		
55		

TABLA I (continuación)

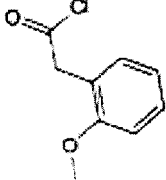
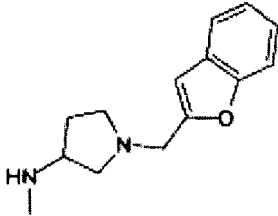
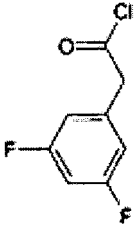
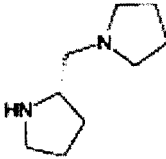
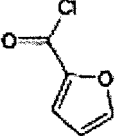
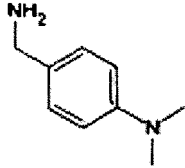
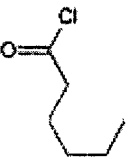
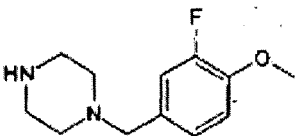
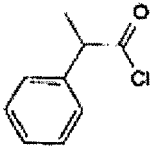
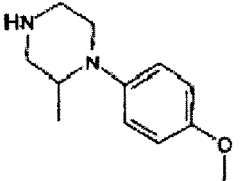
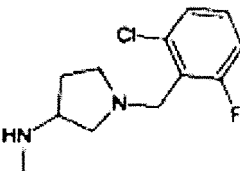
Ejemplo:	Cloruro de ác. carboxílico	Aminas
56		
57		
58		
59		
60		
61		

TABLA I (continuación)

Ejemplo:	Cloruro de ácido carboxílico	Aminas
62		
63		
64		
65		
66		
67		

TABLA I (continuación)

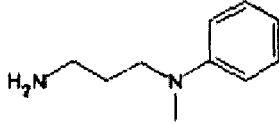
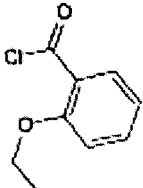
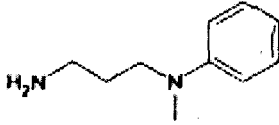
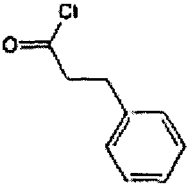
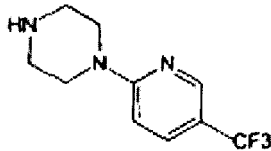
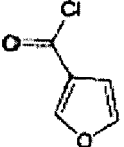
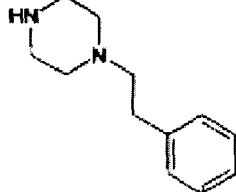
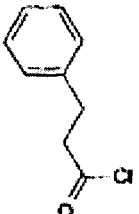
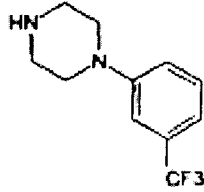
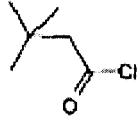
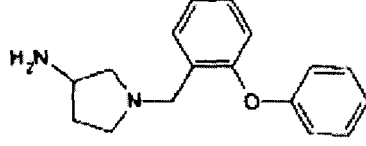
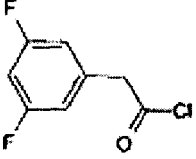
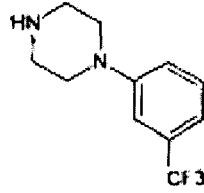
Ejemplo:	Cloruro de ácido carboxílico	Aminas
68		
69		
70		
71		
72		
73		
74		

TABLA I (continuación)

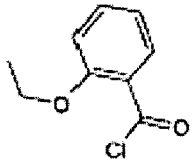
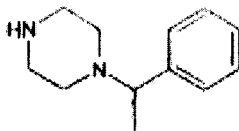
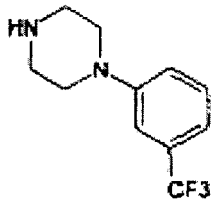
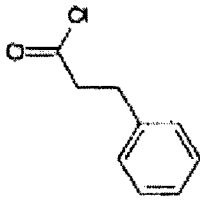
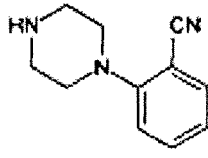
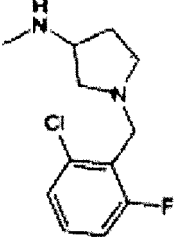
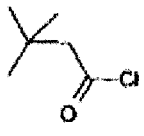
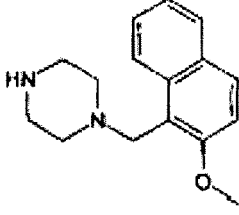
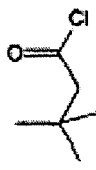
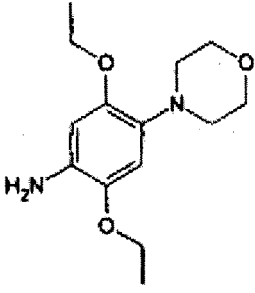
Ejemplo:	Cloruro de ácido carboxílico	Aminas
75		
76		
77		
78		
79		
80		

TABLA I (continuación)

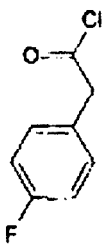
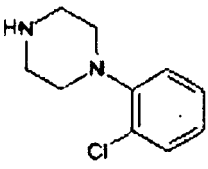
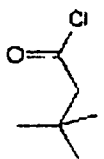
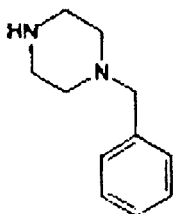
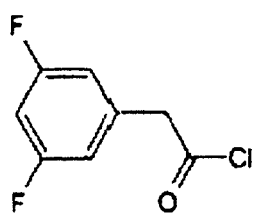
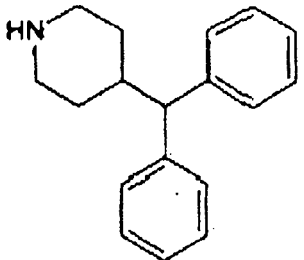
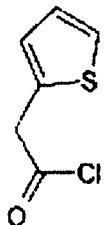
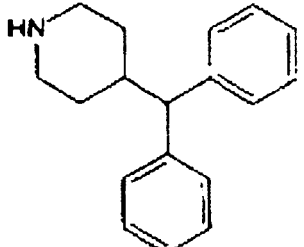
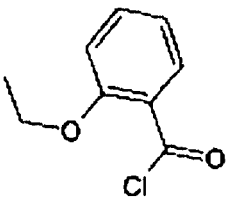
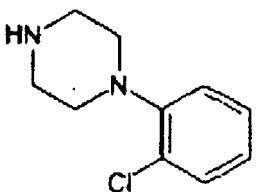
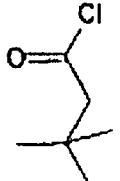
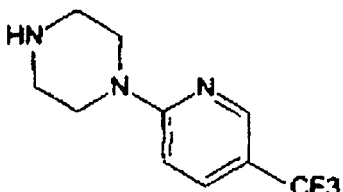
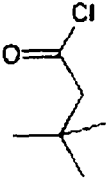
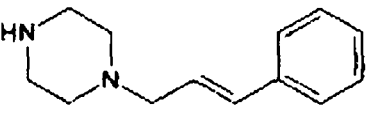
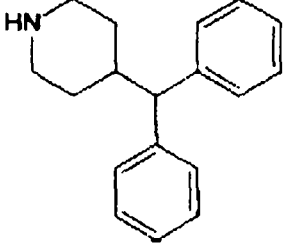
Ejemplo:	Cloruro de ácido carboxílico	Aminas
81		
82		
83		
84		
85		
86		

TABLA I (continuación)

Ejemplo:	Cloruro de ácido carboxílico	Aminas
87		
88		

*Datos farmacológicos**I. Prueba de analgesia en el ensayo Writhing en ratones*

El efecto analgésico de los compuestos 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina sustituidos según la invención se determinó tal como se describe más arriba. La siguiente Tabla II muestra los datos correspondientes del compuesto según la invención de acuerdo con el ejemplo 89:

TABLA II

Compuesto según el ejemplo	% de inhibición de la reacción de Writhing con 10 mg/kg por vía intravenosa
89	41

Los compuestos según la invención muestran un buen o muy buen efecto analgésico.

II. Determinación de la reabsorción de noradrenalina y serotonina (inhibición de NA y 5HT-uptake)

La inhibición de la reabsorción de noradrenalina y la inhibición de la reabsorción de 5-HT mediante los compuestos 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina sustituidos de fórmula general I según la invención se determinó tal como se describe más arriba. Los compuestos según la invención muestran una buena o muy buena inhibición de la reabsorción de NA y 5-HT.

ES 2 343 735 T3

La siguiente Tabla III muestra los valores de algunos compuestos según la invención:

TABLA III

Compuesto según:	% inhibición reabsorción 5-HT [10 µM]	% inhibición reabsorción NA [10 µM]
Ejemplo 1	65	
Ejemplo 2	58	
Ejemplo 3	61	65
Ejemplo 4	48	
Ejemplo 5	41	
Ejemplo 6	51	
Ejemplo 7	51	48
Ejemplo 8	89	78
Ejemplo 9	53	98
Ejemplo 10	42	64
Ejemplo 11		57
Ejemplo 12	55	48
Ejemplo 14	50	43
Ejemplo 15		91
Ejemplo 16		88
Ejemplo 17	72	81
Ejemplo 18	57	43
Ejemplo 19		71
Ejemplo 20	64	77
Ejemplo 21	47	55
Ejemplo 22	44	60
Ejemplo 23	57	
Ejemplo 24	89	
Ejemplo 25	53	
Ejemplo 26	80	
Ejemplo 27	61	47
Ejemplo 28	48	60

ES 2 343 735 T3

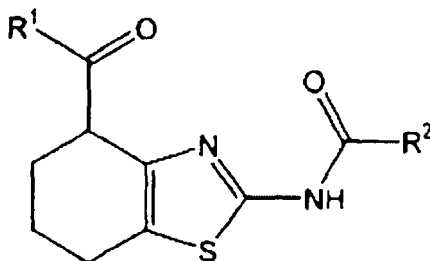
Compuesto según:	% inhibición reabsorción 5-HT [10 µM]	% inhibición reabsorción NA [10 µM]
Ejemplo 29	55	73
Ejemplo 30	64	
Ejemplo 31	59	
Ejemplo 32	51	
Ejemplo 33	63	79
Ejemplo 34	63	50
Ejemplo 35	41	
Ejemplo 36		62
Ejemplo 37	44	
Ejemplo 38		42
Ejemplo 39	49	50
Ejemplo 40	48	47
Ejemplo 41	77	76
Ejemplo 42	42	
Ejemplo 43	63	
Ejemplo 44	41	
Ejemplo 45	42	
Ejemplo 46	53	
Ejemplo 47		47
Ejemplo 48	51	67
Ejemplo 49	51	44
Ejemplo 50	72	93
Ejemplo 51	59	
Ejemplo 52		72
Ejemplo 53	42	
Ejemplo 54		44
Ejemplo 55	54	44
Ejemplo 56		49
Ejemplo 57	72	
Ejemplo 58		72
Ejemplo 59	46	
Ejemplo 60		41
Ejemplo 61	46	45
Ejemplo 62	53	

ES 2 343 735 T3

Compuesto según:	% inhibición reabsorción 5-HT [10 µM]	% inhibición reabsorción NA [10 µM]
Ejemplo 64	48	53
Ejemplo 65	44	
Ejemplo 66		48
Ejemplo 67	97	42
Ejemplo 68	84	
Ejemplo 69	80	
Ejemplo 70	44	
Ejemplo 71	66	90
Ejemplo 72	84	51
Ejemplo 73	71	75
Ejemplo 74	82	
Ejemplo 75	59	51
Ejemplo 76	62	
Ejemplo 77		44
Ejemplo 78	54	41
Ejemplo 79		71
Ejemplo 80	52	
Ejemplo 81	50	80
Ejemplo 82	41	64
Ejemplo 83	44	
Ejemplo 84	53	
Ejemplo 85	48	
Ejemplo 86	54	
Ejemplo 87	56	46
Ejemplo 88	41	
Ejemplo 89		77

REIVINDICACIONES

1. Compuestos 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina sustituidos de fórmula general I,



I

donde

R¹ representa un grupo -NR³R⁴ o un grupo -NR⁵R⁶;

R² representa un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, en caso dado sustituido al menos de forma simple; un grupo cicloalifático saturado o insaturado, en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro del anillo y que puede estar unido a través de un grupo alquileo, alquilenilo o alquinileo en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro de la cadena; o un grupo arilo o heteroarilo en caso dado sustituido al menos de forma simple, que puede estar unido a través de un grupo alquileo, alquilenilo o alquinileo en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro de la cadena;

R³ representa hidrógeno; un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, en caso dado sustituido al menos de forma simple; un grupo cicloalifático saturado o insaturado, en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro del anillo y que puede estar unido a través de un grupo alquileo, alquilenilo o alquinileo en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro de la cadena; o un grupo arilo o heteroarilo en caso dado sustituido al menos de forma simple, que puede estar unido a través de un grupo alquileo, alquilenilo o alquinileo en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro de la cadena;

R⁴ representa hidrógeno; un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, en caso dado sustituido al menos de forma simple; un grupo cicloalifático saturado o insaturado, en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro del anillo y que puede estar unido a través de un grupo alquileo, alquilenilo o alquinileo en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro de la cadena; o un grupo arilo o heteroarilo en caso dado sustituido al menos de forma simple, que puede estar unido a través de un grupo alquileo, alquilenilo o alquinileo en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro de la cadena;

R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno que los porta como miembro del anillo, forman un grupo heterocíclico saturado, insaturado o aromático, en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos otro heteroátomo como miembro del anillo;

en caso dado en forma de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso opcionalmente en forma de las sales correspondientes, o en cada caso opcionalmente en forma de los solvatos correspondientes.

2. Compuestos según la reivindicación 1, **caracterizados** porque R² R² representa un grupo alifático(C₁-C₁₀) lineal o ramificado, saturado o insaturado, en caso dado sustituido al menos de forma simple; un grupo cicloalifático de tres a siete miembros, saturado o insaturado, en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro del anillo y que puede estar unido a través de un grupo alquileo (C₁-C₁₀), alquilenilo(C₂-C₁₀) o alquinileo(C₂-C₁₀) en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso

dado presenta al menos un heteroátomo como miembro de la cadena; o un grupo arilo o heteroarilo de cinco a doce miembros, en caso dado sustituido al menos de forma simple, que puede estar unido a través de un grupo alquilenilo (C_1-C_{10}), alquenilenilo (C_2-C_{10}) o alquinilenilo (C_2-C_{10}) en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro de la cadena;

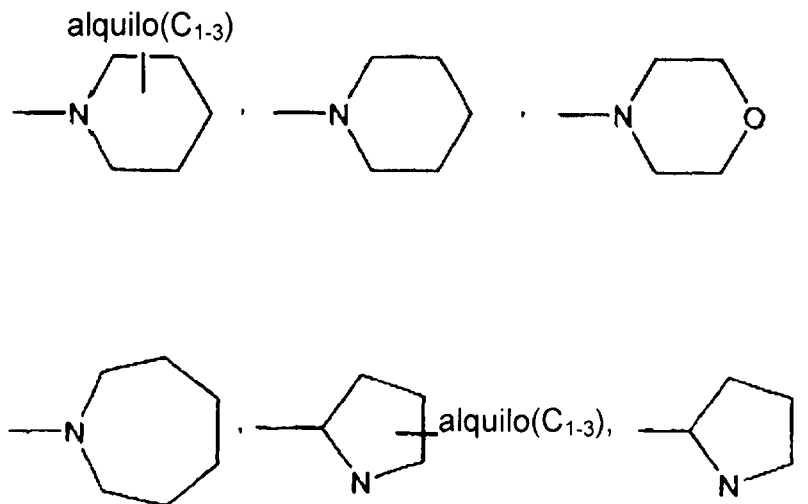
preferentemente representa un grupo alquilo (C_1-C_{10}) lineal o ramificado; un grupo alquenilo (C_2-C_{10}) lineal o ramificado; un grupo cicloalifático de cinco o seis miembros, saturado o insaturado, en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro del anillo y que puede estar unido a través de un grupo alquilenilo (C_1-C_5) o alquenilenilo (C_2-C_5) en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro de la cadena; o un grupo fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-furanilo (2-furilo), 3-furanilo (3-furilo), 2-tiofenilo (2-tienilo) o 3-tiofenilo (3-tienilo), que en cada caso puede estar sustituido al menos de forma simple y/o estar unido a través de un grupo alquilenilo (C_1-C_5) o alquenilenilo (C_2-C_5) en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro de la cadena;

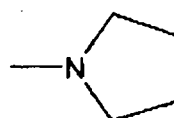
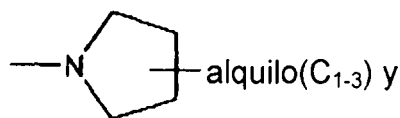
de forma especialmente preferente representa un grupo alquilo (C_1-C_5) lineal o ramificado; un grupo alquenilo (C_2-C_5) lineal o ramificado; un grupo cicloalifático de seis miembros saturado o insaturado, en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro del anillo y que puede estar unido a través de un grupo alquilenilo (C_1-C_3); o un grupo fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 2-tiofenilo o 3-tiofenilo, que en cada caso puede estar sustituido al menos de forma simple y/o estar unido a través de un grupo alquilenilo (C_1-C_5) o alquenilenilo (C_2-C_5) en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro de la cadena.

3. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizados** porque el grupo R^3 representa hidrógeno; un grupo alifático (C_1-C_{10}) lineal o ramificado, saturado o insaturado, en caso dado sustituido al menos de forma simple; un grupo cicloalifático de tres a siete miembros, saturado o insaturado, en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro del anillo y que puede estar unido a través de un grupo alquilenilo (C_1-C_{10}), alquenilenilo (C_2-C_{10}) o alquinilenilo (C_2-C_{10}) en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro de la cadena; o un grupo arilo o heteroarilo de cinco a doce miembros, en caso dado sustituido al menos de forma simple, que puede estar unido a través de un grupo alquilenilo (C_1-C_{10}), alquenilenilo (C_2-C_{10}) o alquinilenilo (C_2-C_{10}) en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro de la cadena;

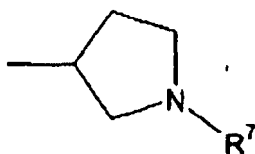
preferentemente representa hidrógeno; un grupo alquilo (C_1-C_{10}) lineal o ramificado, en caso dado sustituido al menos de forma simple; un grupo cicloalifático de cinco, seis o siete miembros, saturado o insaturado, en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro del anillo y que puede estar unido a través de un grupo alquilenilo (C_1-C_{10}), alquenilenilo (C_2-C_{10}) o alquinilenilo (C_2-C_{10}) en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro de la cadena; o un grupo arilo o heteroarilo de cinco a doce miembros, en caso dado sustituido al menos de forma simple, que puede estar unido a través de un grupo alquilenilo (C_1-C_{10}), alquenilenilo (C_2-C_{10}) o alquinilenilo (C_2-C_{10}) en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro de la cadena;

de forma especialmente preferente representa hidrógeno; un grupo alquilo (C_{1-3}) lineal o ramificado, en caso dado sustituido al menos de forma simple; un grupo cicloalifático unido a través de un grupo alquilenilo (C_{1-3}), seleccionado entre el grupo consistente en





o un grupo cicloalifático

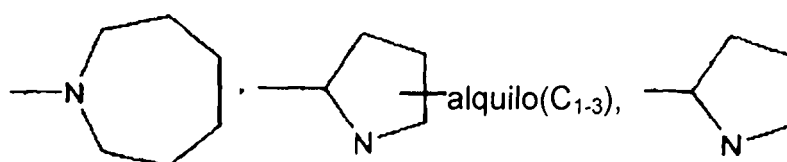
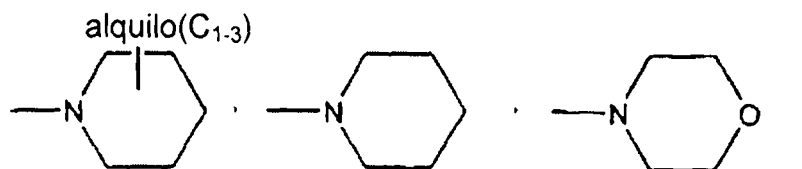


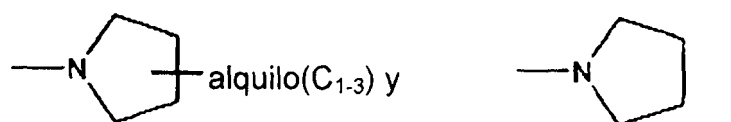
representando el grupo R^7 un grupo fenilo o benzofuranilo unido a través de un grupo metileno, que puede estar sustituido de forma simple o múltiple, igual o diferente, con un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , fenoxi, benciloxi, fenilo, alcoxi(C_{1-4}) y alquiltio(C_{1-4}); o el grupo R^3 representa un grupo fenilo en caso dado unido a través de un grupo metileno, que puede estar sustituido de forma simple o múltiple, igual o diferente, con un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en di-alquil(C_{1-3})amino, metoxi(C_{1-3}) y morfolinilo.

4. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizados** porque el grupo R^4 representa hidrógeno; un grupo alifático(C_1-C_{10}) lineal o ramificado, saturado o insaturado, en caso dado sustituido al menos de forma simple; un grupo cicloalifático de tres a siete miembros, saturado o insaturado, en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro del anillo y que puede estar unido a través de un grupo alquilenilo(C_1-C_{10}), alquenilenilo(C_2-C_{10}) o alquinilenilo(C_2-C_{10}) en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro de la cadena; o un grupo arilo o heteroarilo de cinco a doce miembros, en caso dado sustituido al menos de forma simple, que puede estar unido a través de un grupo alquilenilo(C_1-C_{10}), alquenilenilo(C_2-C_{10}) o alquinilenilo(C_2-C_{10}) en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro de la cadena;

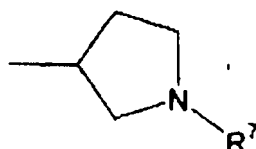
preferentemente representa hidrógeno; un grupo alquilo(C_1-C_{10}) lineal o ramificado, en caso dado sustituido al menos de forma simple; un grupo cicloalifático de cinco seis o siete miembros, saturado o insaturado, en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro del anillo y que puede estar unido a través de un grupo alquilenilo(C_1-C_{10}), alquenilenilo(C_2-C_{10}) o alquinilenilo(C_2-C_{10}) en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro de la cadena; o un grupo arilo o heteroarilo de cinco a doce miembros, en caso dado sustituido al menos de forma simple, que puede estar unido a través de un grupo alquilenilo(C_1-C_{10}), alquenilenilo(C_2-C_{10}) o alquinilenilo(C_2-C_{10}) en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro de la cadena;

de forma especialmente preferente representa un grupo alquilo(C_{1-3}) lineal o ramificado, en caso dado sustituido al menos de forma simple; un grupo cicloalifático unido a través de un grupo alquilenilo(C_{1-3}), seleccionado de entre el grupo consistente en





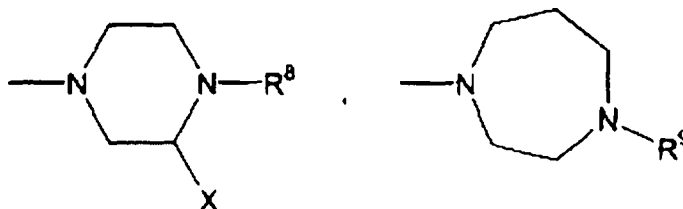
o un grupo cicloalifático



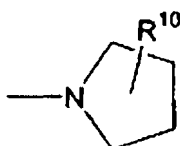
representando el grupo R^7 un grupo fenilo o benzofuranilo unido a través de un grupo metileno, que puede estar sustituido de forma simple o múltiple, igual o diferente, con un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , fenoxi, benciloxi, fenilo, alcoxi(C_{1-4}) o alquiltio(C_{1-4}); o el grupo R^4 representa un grupo fenilo en caso dado unido a través de un grupo metileno, que puede estar sustituido de forma simple o múltiple, igual o diferente, con un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en di-alquil(C_{1-3})amino, metoxi(C_{1-3}) y morfolinilo.

5. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque R^5 y R^6 , junto con el átomo de nitrógeno que los porta como miembro del anillo, forman un grupo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros saturado, insaturado o aromático, en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro del anillo;

preferentemente, junto con el átomo de nitrógeno que los porta como miembro del anillo, forman un grupo seleccionado de entre:



y



donde

X representa hidrógeno o un grupo alquilo(C_{1-3}), preferentemente hidrógeno o un grupo metilo;

R^8 , R^9 y R^{10} representan en cada caso un grupo alifático(C_{1-6}) lineal o ramificado, saturado o insaturado, en caso dado sustituido al menos de forma simple; un grupo cicloalifático de 5, 6 ó 7 miembros saturado o insaturado, en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado contiene un heteroátomo como miembro del anillo, que puede estar condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico en caso dado sustituido al menos de forma simple, y que en caso dado está unido a través de un grupo alquilenilo(C_1-C_6), alquenilenilo(C_2-C_6) o alquinilenilo(C_2-C_6) en caso dado sustituido al menos de forma simple, que presenta en caso dado al menos un heteroátomo o en caso dado al menos un grupo carbonilo ($C=O$) como miembro de la cadena; o un grupo arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros en caso dado sustituido al menos de forma simple, que puede estar condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico en caso dado sustituido al menos de forma simple, y que en caso dado está unido a través de un grupo alquilenilo(C_1-C_6), alquenilenilo(C_2-C_6) o alquinilenilo(C_2-C_6) en caso dado sustituido al menos de forma simple, que en caso dado presenta al menos un heteroátomo como miembro de la cadena.

6. Compuestos según la reivindicación 5, **caracterizados** porque

X representa un grupo hidrógeno o un grupo metilo;

5 R^8 representa un grupo alquilo(C_{1-3}) en caso dado sustituido con un grupo di(alquil(C_{1-3}))amino; un grupo fenilo en caso dado sustituido al menos de forma simple; un grupo naftilo en caso dado sustituido al menos de forma simple; un grupo piridinilo en caso dado sustituido al menos de forma simple; un grupo furanilo en caso dado sustituido al menos de forma simple; un grupo tienilo en caso dado sustituido al menos de forma simple; un grupo pirrolidinilo en caso dado sustituido al menos de forma simple; un grupo benzo[1,3]dioxolilo en caso dado sustituido al menos de forma simple; o un grupo benzofuranilo en caso dado sustituido al menos de forma simple; pudiendo los grupos cíclicos estar unidos en cada caso a través de un grupo alquilenilo(C_{1-3}) o alquenilenilo(C_{2-3}) que en caso dado presenta un grupo carbonilo $-(C=O)$ como miembro de la cadena y/o estar sustituidos de forma simple o múltiple, igual o diferente, con un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en $-(C=O)$ -alquilo(C_{1-3}), alcoxi(C_{1-3}), F, Cl, Br, $-CN$, CF_3 , CF_2H y CFH_2 ;

15 R^9 representa un grupo alquilo(C_{1-3}) lineal o en caso dado ramificado;

R^{10} representa un grupo pirrolidinilo unido a través de un grupo alquilenilo(C_{1-2}).

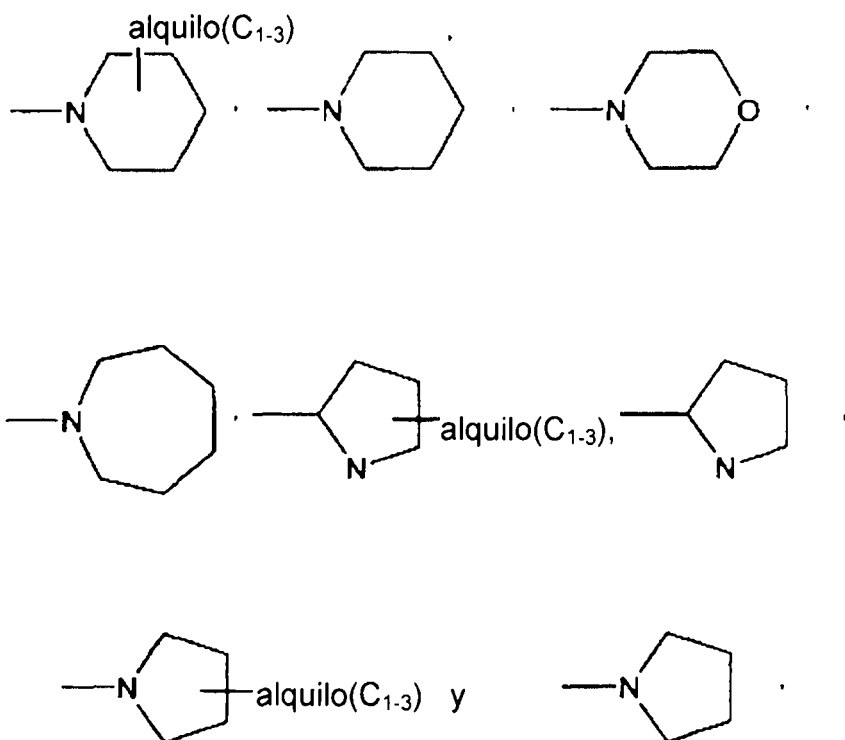
20 7. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizados** porque

R^1 representa un grupo $-NR^3R^4$ o un grupo $-NR^5R^6$;

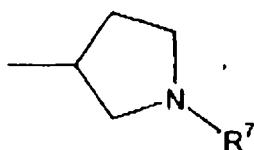
25 R^2 representa un grupo alquilo(C_{1-5}) lineal o ramificado; un grupo alquenilo(C_{2-5}) lineal o ramificado; un grupo ciclohexilo en caso dado unido a través de un grupo $-(CH_2)$; un grupo 1- ó 2-naftilo en caso dado unido a través de un grupo $-(CH_2)$ o $-(CH=CH)$; un grupo 2- ó 3-furanilo en caso dado unido a través de un grupo $-(CH_2)$ o $-(CH=CH)$; un grupo 2- ó 3-tienilo en caso dado unido a través de un grupo $-(CH_2)$ o $-(CH=CH)$; o un grupo fenilo sustituido al menos de forma simple o no sustituido, en caso dado unido a través de un grupo $-(CH_2)$, $-(CH_2)_2$, $-C(H)(CH_3)$ o $(CH_2)-O$, pudiendo seleccionarse sus sustituyentes, independientemente entre sí, preferentemente de entre el grupo consistente en $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-OCH_3$, $-CO_2H_5$, CH_3 y C_2H_5 ;

R^3 representa un grupo hidrógeno o metilo;

35 R^4 representa un grupo alquilo(C_{1-3}) lineal o ramificado, en caso dado sustituido al menos de forma simple; un grupo cicloalifático unido a través de un grupo alquilenilo(C_{1-3}), seleccionado de entre el grupo consistente en



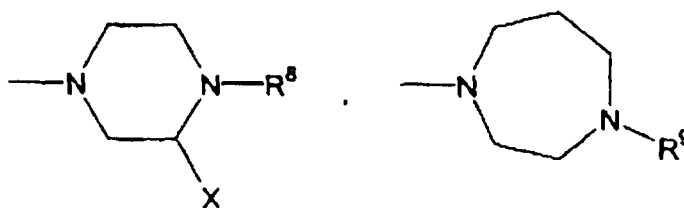
o un grupo cicloalifático



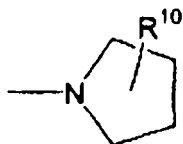
representando el grupo R^7 un grupo fenilo o benzofuranilo unido a través de un grupo metileno, que puede estar sustituido de forma simple o múltiple, igual o diferente, con un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , fenoxi, benciloxi, fenilo, alcoxi(C_{1-4}) y alquiltio(C_{1-4});

o el grupo R^4 representa un grupo fenilo en caso dado unido a través de un grupo metileno, que puede estar sustituido de forma simple o múltiple, igual o diferente, con un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en di-alquil(C_{1-3})amino, metoxi(C_{1-3}) y morfolinilo;

R^5 y R^6 , junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un grupo seleccionado de entre el siguiente



y



donde

X representa un grupo hidrógeno o un grupo metilo;

R^8 representa un grupo alquilo(C_{1-3}) lineal o ramificado, en caso dado sustituido con un grupo dimetilamino; un grupo fenilo en caso dado sustituido al menos de forma simple; un grupo naftilo en caso dado sustituido al menos de forma simple; un grupo piridinilo en caso dado sustituido al menos de forma simple; un grupo furanilo en caso dado sustituido al menos de forma simple; un grupo tiofenilo en caso dado sustituido al menos de forma simple; un grupo pirrolidinilo en caso dado sustituido al menos de forma simple; un grupo benzo[1,3]-dioxolilo en caso dado sustituido al menos de forma simple; o un grupo benzofuranilo en caso dado sustituido al menos de forma simple; pudiendo los grupos cíclicos estar unidos en cada caso a través de un grupo alquilenilo(C_{1-3}) o alquenilenilo(C_{2-3}) que en caso dado presenta un grupo carbonilo $-(C=O)$ como miembro de la cadena y/o estar sustituidos de forma simple o múltiple, igual o diferente, con un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en $-(C=O)$ -alquilo(C_{1-3}), alcoxi(C_{1-3}), F, Cl, Br, $-CN$, CF_3 , CF_2H y CFH_2 ;

R^9 representa un grupo metilo o etilo; y

R^{10} representa un grupo pirrolidinilo unido a través de un grupo $-(CH_2)$.

8. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1-7, **caracterizados** porque

R¹ representa un grupo -NR³R⁴ o un grupo -NR⁵R⁶;

R² representa un grupo alifático(C₁₋₁₀) lineal o ramificado, saturado o insaturado, en caso dado sustituido; un grupo cicloalifático de 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 miembros, saturado o insaturado, en caso dado sustituido, que puede estar unido a través de un grupo alquileo(C₁-C₅), alquilenilo(C₂-C₅) o alquinileno(C₂-C₅) lineal o ramificado, en caso dado sustituido, que en caso dado presenta 1 ó 2 heteroátomos como miembros de la cadena; o un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros, en caso dado sustituido, que puede estar unido a través de un grupo alquileo(C₁-C₅), alquilenilo(C₂-C₅) o alquinileno(C₂-C₅) lineal o ramificado, en caso dado sustituido, que en caso dado presenta 1 ó 2 heteroátomos como miembros de la cadena;

R³ representa un grupo hidrógeno; un grupo alifático(C₁₋₁₀) lineal o ramificado, saturado o insaturado, en caso dado sustituido; un grupo cicloalifático de 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 miembros, saturado o insaturado, en caso dado sustituido, que puede estar unido a través de un grupo alquileo(C₁-C₅), alquilenilo(C₂-C₅) o alquinileno(C₂-C₅) lineal o ramificado, en caso dado sustituido, que en caso dado presenta 1 ó 2 heteroátomos como miembros de la cadena; o un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros, en caso dado sustituido, que puede estar unido a través de un grupo alquileo(C₁-C₅), alquilenilo(C₂-C₅) o alquinileno(C₂-C₅) lineal o ramificado, en caso dado sustituido, que en caso dado presenta 1 ó 2 heteroátomos como miembros de la cadena;

R⁴ representa un grupo hidrógeno; un grupo alifático(C₁₋₁₀) lineal o ramificado, saturado o insaturado, en caso dado sustituido; un grupo cicloalifático de 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 miembros, saturado o insaturado, en caso dado sustituido, que puede estar unido a través de un alquileo(C₁-C₅), alquilenilo(C₂-C₅) o alquinileno(C₂-C₅) lineal o ramificado, en caso dado sustituido, que en caso dado presenta 1 ó 2 heteroátomos como miembros de la cadena; o un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros, en caso dado sustituido, que puede estar unido a través de un grupo alquileo(C₁-C₅), alquilenilo(C₂-C₅) o alquinileno(C₂-C₅) lineal o ramificado, en caso dado sustituido, que en caso dado presenta 1 ó 2 heteroátomos como miembros de la cadena;

R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno que los porta como miembro del anillo, forman un grupo heterocicloalifático de 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 miembros, saturado o insaturado, en caso dado sustituido, pudiendo el grupo heterocicloalifático estar sustituido en cada caso con un grupo R⁸ y en caso dado un grupo X o un grupo R⁹ o un grupo R¹⁰ y/o presentar en cada caso 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo X consistente en oxígeno, nitrógeno y azufre como miembros del anillo; representa un grupo alifático(C₁₋₁₀) lineal o ramificado, saturado o insaturado;

R⁸, R⁹ y R¹⁰ representan en cada caso, independientemente entre sí, un grupo alifático(C₁₋₁₀) lineal o ramificado, saturado o insaturado, en caso dado sustituido; un grupo cicloalifático de 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 miembros, saturado o insaturado, en caso dado sustituido, que puede estar unido a través de un grupo alquileo(C₁-C₅), alquilenilo(C₂-C₅) o alquinileno(C₂-C₅) lineal o ramificado, en caso dado sustituido, que en caso dado presenta 1 ó 2 heteroátomos como miembros de la cadena y/o en caso dado un grupo carbonilo -(C=O) como miembro de la cadena, y/o estar condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico saturado, insaturado o aromático, en caso dado sustituido; o un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros, en caso dado sustituido, que puede estar unido a través de un grupo alquileo(C₁-C₅), alquilenilo(C₂-C₅) o alquinileno(C₂-C₅) lineal o ramificado, en caso dado sustituido, que en caso dado presenta 1 ó 2 heteroátomos como miembros de la cadena y/o en caso dado un grupo carbonilo -(C=O) como miembro de la cadena, y/o estar condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico saturado o insaturado, en caso dado sustituido; y

los grupos alifáticos(C₁₋₁₀) arriba mencionados pueden estar sustituidos en cada caso con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -CN, -NO₂, hidroxilo, alcoxi(C₁₋₆), -NH₂, -NH-(alquilo(C₁₋₃)), -N(alquil(C₁₋₃))(alquilo(C₁₋₃)), -NH-fenilo, -N(alquil(C₁₋₃))fenilo y -N(fenilo)₂; los grupos cicloalifáticos arriba mencionados pueden estar sustituidos en cada caso con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, hidroxilo, alcoxi(C₁₋₆), -NH₂, -NH-(alquilo(C₁₋₃)), -N(alquil(C₁₋₃))(alquilo(C₁₋₃)), -NH-fenilo, -N(alquil(C₁₋₃))fenilo, -N(fenilo)₂, -SH, -alquiltio(C₁₋₆), -alquilo(C₁₋₆), -(CH₂)-benzo[b]furanilo, fenoxi, benciloxi, fenilo y bencilo, pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de los grupos fenoxi, benciloxi, fenilo, -(CH₂)-benzo[b]furanilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -alquilo(C₁₋₄), -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -alcoxi(C₁₋₄), -alquiltio(C₁₋₄), fenoxi, fenilo y benciloxi,

y los grupos cicloalifáticos arriba mencionados pueden presentar en cada caso 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en oxígeno, nitrógeno y azufre;

los grupos alquileo(C₁-C₅), alquilenilo(C₂-C₅) o alquinileno(C₂-C₅) anteriormente mencionados pueden estar sustituidos en cada caso con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -CN, -NO₂, hidroxilo, alcoxi(C₁₋₆), -NH₂, -NH-(alquilo(C₁₋₃)), -N(alquil(C₁₋₃))(alquilo(C₁₋₃)), -NH-fenilo, -N(alquil(C₁₋₃))fenilo, -N(fenilo)₂ y fenilo, y

los grupos alquileo(C₁-C₅), alquilenilo(C₂-C₅) o alquinileno(C₂-C₅) anteriormente mencionados pueden presentar en cada caso 1 ó 2 heteroátomos seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en oxígeno, nitrógeno y azufre;

los grupos arilo o heteroarilo arriba mencionados pueden estar sustituidos en cada caso con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, hidroxilo, alcoxi(C₁₋₆), -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -alquiltio(C₁₋₆), -alquilo(C₁₋₆), -NH₂, -NH-(alquilo(C₁₋₃)), -N(alquilo(C₁₋₃))(alquilo(C₁₋₃)), -NH-fenilo, -N(alquilo(C₁₋₃))fenilo, -N(fenilo)₂, fenoxi, benciloxi, fenilo, bencilo y morfolinilo, pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de los grupos fenoxi, benciloxi, fenilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, hidroxilo, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, -alcoxi(C₁₋₆), -O-CF₃, -S-CF₃, fenilo y benciloxi,

y los grupos heteroarilo arriba mencionados pueden presentar en cada caso 1, 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en oxígeno, nitrógeno y azufre como miembros del anillo;

y los anillos de los sistemas de anillo monocíclicos o policíclicos arriba mencionados pueden estar sustituidos en cada caso opcionalmente con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, hidroxilo, alcoxi(C₁₋₆), -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -alquiltio(C₁₋₆), -alquilo(C₁₋₆), -NH₂, -NH-(alquilo(C₁₋₃)), -N(alquilo(C₁₋₃))(alquilo(C₁₋₃)), -NH-fenilo, -N(alquilo(C₁₋₃))fenilo, -N(fenilo)₂, fenoxi, benciloxi, fenilo, bencilo y morfolinilo, pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de los grupos fenoxi, benciloxi, fenilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, hidroxilo, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, -alcoxi(C₁₋₆), -O-CF₃, -S-CF₃, fenilo y benciloxi,

y los anillos de los sistemas de anillo monocíclicos o policíclicos arriba mencionados tienen en cada caso 5, 6 ó 7 miembros y pueden presentar en cada caso 1, 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en oxígeno, nitrógeno y azufre;

en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de las sales correspondientes, o en cada caso en forma de los solvatos correspondientes.

9. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1-8, **caracterizados** porque el grupo

R² representa un grupo alquilo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, (1,1)-dimetilpropilo y n-hexilo, pudiendo estar sustituido el grupo alquilo en cada caso con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -CN, -NO₂, hidroxilo, alcoxi(C₁₋₆), -NH₂, -NH-(alquilo(C₁₋₃)), -N(alquilo(C₁₋₃))(alquilo(C₁₋₃)), -NH-fenilo, -N(alquilo(C₁₋₃))fenilo y -N(fenilo)₂; un grupo alqueno seleccionado de entre el grupo consistente en vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo y pent-1,3-dienilo, pudiendo estar sustituido el grupo alqueno en cada caso con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -CN, -NO₂, hidroxilo, alcoxi(C₁₋₆), -NH₂, -NH-(alquilo(C₁₋₃)), -N(alquilo(C₁₋₃))(alquilo(C₁₋₃)), -NH-fenilo, -N(alquilo(C₁₋₃))fenilo y -N(fenilo)₂; un grupo (hetero)cicloalifático seleccionado de entre el grupo consistente en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, imidazolidinilo, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropirano, azepanilo, diazepanilo y ditiofanilo, pudiendo el grupo (hetero)cicloalifático estar unido en cada caso a través de un grupo alqueno(C₁₋₅) lineal o ramificado, no sustituido, y/o estar sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, hidroxilo, -alcoxi(C₁₋₆), -NH₂, -NH-(alquilo(C₁₋₃)), -N(alquilo(C₁₋₃))(alquilo(C₁₋₃)), -NH-fenilo, -N(alquilo(C₁₋₃))fenilo y -N(fenilo)₂, -SH, -alquiltio(C₁₋₆), -alquilo(C₁₋₆), -(CH₂)-benzo[b]furanilo, fenoxi, benciloxi, fenilo y bencilo, pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de los grupos fenoxi, benciloxi, fenilo, -(CH₂)-benzo[b]furanilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -alquilo(C₁₋₄), -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -alcoxi(C₁₋₄), -alquiltio(C₁₋₄), fenoxi, fenilo y benciloxi; o un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo, naftilo, tiofenilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piranilo, triazolilo, piridinilo, imidazolilo, indolilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indazolilo, quinazolinilo, quinolinilo e isoquinolinilo, pudiendo estar unido el grupo en cada caso a través de un grupo alqueno(C₁₋₅) o alqueno(C₂₋₅) lineal o ramificado, no sustituido, que en caso dado presenta un átomo de oxígeno como miembro de la cadena, y/o estar sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, hidroxilo, -alcoxi(C₁₋₆), -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -alquiltio(C₁₋₆), -alquilo(C₁₋₆), -NH₂, -NH-(alquilo(C₁₋₃)), -N(alquilo(C₁₋₃))(alquilo(C₁₋₃)), -NH-fenilo, -N(alquilo(C₁₋₃))fenilo y -N(fenilo)₂, fenoxi, benciloxi, fenilo, bencilo y morfolinilo, pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de los grupos fenoxi, benciloxi, fenilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, hidroxilo, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, -alcoxi(C₁₋₆), -O-CF₃, -S-CF₃, fenilo y benciloxi;

preferentemente

R² representa un grupo alquilo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, (1,1)-dimetilpropilo y n-hexilo; un grupo alqueno seleccionado de entre el grupo consistente en vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo y pent-1,3-dienilo; un grupo cicloalifático seleccionado de entre el grupo consistente en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo, que puede estar unido a través de un grupo $-(CH_2)-$, $-(CH_2)_2-$, $-CH(CH_3)-$ o $-(CH_2)_3-$ y/o estar sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, $-CN$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, hidroxilo, $-O-CH_3$, $-O-C_2H_5$, $-O-C_3H_7$, $-NH_2$, $-NH-CH_3$, $-NH-C_2H_5$, $-N-(CH_3)_2$, $-N(C_2H_5)_2$, $-N(CH_3)(C_2H_5)$, $-NH$ -fenilo, $-N(CH_3)$ -fenilo, $-N(C_2H_5)$ -fenilo, $-N(fenilo)_2$, $-SH$, $-S-CH_3$, $-S-C_2H_5$, $-S-C_3H_7$, $-S-C(CH_3)_3$, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo y terc-butilo; o un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 2-tiofenilo o 3-tiofenilo, que puede estar unido a través de un grupo $-(CH_2)-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)-O-$, $-CH(CH_3)-$, $-(CH=CH)-$ o $-(CH_2)_3-$ y/o estar sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, $-CN$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, hidroxilo, $-O-CH_3$, $-O-C_2H_5$, $-O-C_3H_7$, $-O-CF_3$, $-SH$, $-S-CH_3$, $-S-C_2H_5$, $-S-C_3H_7$, $-S-C(CH_3)_3$, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, $-NH_2$, $-NH-CH_3$, $-NH-C_2H_5$, $-N-(CH_3)_2$, $-N(C_2H_5)_2$, $-N(CH_3)(C_2H_5)$, $-NH$ -fenilo, $-N(CH_3)$ -fenilo, $-N(C_2H_5)$ -fenilo, $-N(fenilo)_2$, fenoxi, benciloxi, fenilo, bencilo y morfolinilo;

de forma especialmente preferente

R² representa un grupo alquilo seleccionado de entre el grupo consistente en n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo y (1,1)-dimetilpropilo; un grupo alqueno seleccionado de entre el grupo consistente en 1-pentenilo, 2-pentenilo y pent-1,3-dienilo; un grupo cicloalifático seleccionado de entre el grupo consistente en ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, que está unido a través de un grupo $-(CH_2)-$; o un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 2-tiofenilo o 3-tiofenilo, que puede estar unido a través de un grupo $-(CH_2)-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)-O-$, $-CH(CH_3)-$, $-(CH=CH)-$ o $-(CH_2)_3-$ y/o estar sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, $-O-CH_3$, $-O-C_2H_5$, metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.

10. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1-9, **caracterizados** porque el grupo

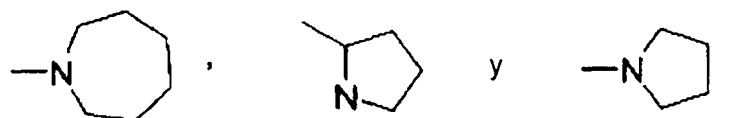
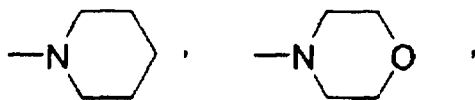
R³ representa un grupo hidrógeno; un grupo alquilo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, (1,1)-dimetilpropilo y n-hexilo, pudiendo estar sustituido el grupo alquilo en cada caso con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, $-CN$, $-NO_2$, hidroxilo, alcoxi(C_{1-6}), $-NH_2$, $-NH$ -(alquilo(C_{1-3})), $-N$ -(alquil(C_{1-3}))(alquilo(C_{1-3})), $-NH$ -fenilo, $-N$ -(alquil(C_{1-3}))fenilo y $-N(fenilo)_2$; un grupo alqueno seleccionado de entre el grupo consistente en vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo y pent-1,3-dienilo, pudiendo estar sustituido el grupo alqueno en cada caso con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, $-CN$, $-NO_2$, hidroxilo, alcoxi(C_{1-6}), $-NH_2$, $-NH$ -(alquilo(C_{1-3})), $-N$ -(alquil(C_{1-3}))(alquilo(C_{1-3})), $-NH$ -fenilo, $-N$ -(alquil(C_{1-3}))fenilo y $-N(fenilo)_2$; un grupo (hetero)cicloalifático seleccionado de entre el grupo consistente en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, imidazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, azepanilo, diazepanilo y ditiolanilo, pudiendo el grupo (hetero)cicloalifático estar unido en cada caso a través de un grupo alquilenilo(C_{1-5}) lineal o ramificado, no sustituido, y/o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, $-CN$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, hidroxilo, alcoxi(C_{1-6}), $-NH_2$, $-NH$ -(alquilo(C_{1-3})), $-N$ -(alquil(C_{1-3}))(alquilo(C_{1-3})), $-NH$ -fenilo, $-N$ -(alquil(C_{1-3}))fenilo y $-N(fenilo)_2$, $-SH$, alquiltio(C_{1-6}), alquilo(C_{1-6}), $-(CH_2)$ -benzo[b]furanilo, fenoxi, benciloxi, fenilo y bencilo, pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de los grupos fenoxi, benciloxi, fenilo, $-(CH_2)$ -benzo[b]furanilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, alquilo(C_{1-4}), $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, alcoxi(C_{1-4}), alquiltio(C_{1-4}), fenoxi, fenilo y benciloxi; o un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo, naftilo, tiofenilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piranilo, triazolilo, piridinilo, imidazolilo, indolilo, isindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indazolilo, quinazolinilo, quinolinilo e isoquinolinilo, pudiendo estar unido el grupo en cada caso a través de un grupo alquilenilo(C_{1-5}) o alquilenilo(C_{2-5}) lineal o ramificado, no sustituido, que en caso dado presenta un átomo de oxígeno como miembro de la cadena, y/o estar sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, $-CN$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, hidroxilo, alcoxi(C_{1-6}), $-O-CF_3$, $-S-CF_3$, $-SH$, alquiltio(C_{1-6}), alquilo(C_{1-6}), $-NH_2$, $-NH$ -(alquilo(C_{1-3})), $-N$ -(alquil(C_{1-3}))(alquilo(C_{1-3})), $-NH$ -fenilo, $-N$ -(alquil(C_{1-3}))fenilo y $-N(fenilo)_2$, fenoxi, benciloxi, fenilo, bencilo y morfolinilo, pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de los grupos fenoxi, benciloxi, fenilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, hidroxilo, $-CF_3$, $-SF_5$, $-CN$, $-NO_2$, alcoxi(C_{1-6}), $-O-CF_3$, $-S-CF_3$, fenilo y benciloxi;

preferentemente

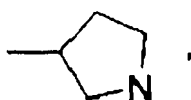
R³ representa un grupo hidrógeno; un grupo alquilo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, n-butilo y n-pentilo, pudiendo estar sustituido el grupo alquilo en cada caso con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en NH_2 , $-NH-CH_3$, $-NH-C_2H_5$, $-N-(CH_3)_2$, $-N$

ES 2 343 735 T3

(C₂H₅)₂, -N(CH₃)(C₂H₅), -NH-fenilo, -N(CH₃)-fenilo, -N(C₂H₅)-fenilo y -N(fenilo)₂; un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en



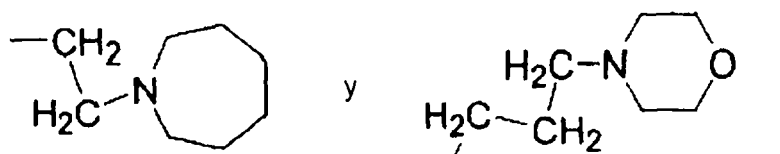
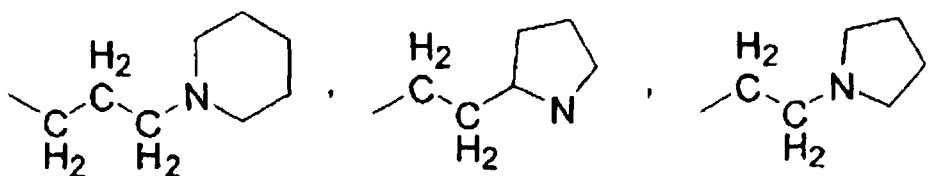
que puede estar unido a través de un grupo -(CH₂)-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)-O-, -CH(CH₃)-, -(CH=CH)- o -(CH₂)₃- y/o estar sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en metilo, etilo y n-propilo; el siguiente grupo



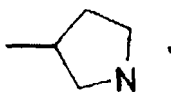
que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en -(CH₂)-benzo[b]furanilo y bencilo, pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de los grupos -(CH₂)-benzo[b]furanilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -alquilo(C₁₋₄), -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -alcoxi(C₁₋₄), -alquiltio(C₁₋₄), fenoxi, fenilo y benciloxi; o un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo y naftilo, pudiendo el grupo estar unido en cada caso a través de un grupo -(CH₂), -(CH₂)₂ o -(CH₂)₃ y/o estar sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en -alcoxi(C₁₋₆), -alquilo(C₁₋₆), -NH₂, -NH-(alquilo(C₁₋₃)), -N(alquilo(C₁₋₃))(alquilo(C₁₋₃)), -NH-fenilo, -N(alquilo(C₁₋₃))fenilo y -N(fenilo)₂ y morfolinilo;

de forma especialmente preferente

R³ representa un grupo hidrógeno; un grupo seleccionado entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, -(CH₂)-N(CH₃)₂, -(CH₂)-(CH₂)-N(CH₃)₂, -(CH₂)-(CH₂)-(CH₂)-N(CH₃)₂, -(CH₂)-(CH₂)-N(C₂H₅)₂, -(CH₂)-(CH₂)-(CH₂)-N(C₂H₅)₂, -(CH₂)-(CH₂)-N(CH₃)(fenilo) y -(CH₂)-(CH₂)-(CH₂)-N(CH₃)(fenilo); un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en



que puede estar sustituido con un grupo metilo; el siguiente grupo



que puede estar sustituido en el átomo de nitrógeno con un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en $-(CH_2)-benzo[b]furanilo$ y bencilo, pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de los grupos $-(CH_2)-benzo[b]furanilo$ y bencilo con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, $-O-CH_3$, $-OC_2H_5$, $-O-C_3H_7$, $-S-CH_3$, $-S-C_2H_5$, $-S-C_3H_7$, $-S-C(CH_3)_3$, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, fenoxi y benciloxi; o un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo y bencilo, pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de los grupos fenilo y bencilo con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en $-O-CH_3$, $-O-C_2H_5$, $-O-C_3H_7$, $-N-(CH_3)_2$, $-N(C_2H_5)$ y morfolinilo;

de forma totalmente preferente

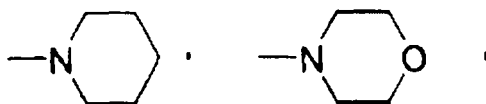
R^3 representa un grupo hidrógeno o un grupo metilo.

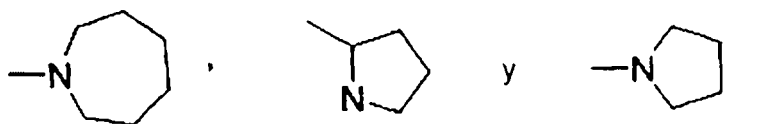
11. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizados** porque el grupo

R^4 representa un grupo hidrógeno; un grupo alquilo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, (1,1)-dimetilpropilo y n-hexilo, pudiendo estar sustituido el grupo alquilo en cada caso con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, $-CN$, $-NO_2$, hidroxilo, alcoxi(C_{1-6}), $-NH_2$, $-NH-(alquilo(C_{1-3}))$, $-N(alquilo(C_{1-3}))(alquilo(C_{1-3}))$, $-NH-fenilo$, $-N(alquilo(C_{1-3}))fenilo$ y $-N(fenilo)_2$; un grupo alqueno seleccionado de entre el grupo consistente en vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo y pent-1,3-dienilo, pudiendo estar sustituido el grupo alqueno en cada caso con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, $-CN$, $-NO_2$, hidroxilo, alcoxi(C_{1-6}), $-NH_2$, $-NH-(alquilo(C_{1-3}))$, $-N(alquilo(C_{1-3}))(alquilo(C_{1-3}))$, $-NH-fenilo$, $-N(alquilo(C_{1-3}))fenilo$ y $-N(fenilo)_2$; un grupo (hetero)cicloalifático seleccionado de entre el grupo consistente en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, imidazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropirranilo, azepanilo, diazepanilo y ditiolanilo, pudiendo el grupo (hetero)cicloalifático estar unido en cada caso a través de un grupo alquilenilo(C_{1-5}) lineal o ramificado no sustituido, y/o estar sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, $-CN$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, hidroxilo, $-alcoxi(C_{1-6})$, $-NH_2$, $-NH-(alquilo(C_{1-3}))$, $-N(alquilo(C_{1-3}))(alquilo(C_{1-3}))$, $-NH-fenilo$, $-N(alquilo(C_{1-3}))fenilo$ y $-N(fenilo)_2$, $-SH$, $-alquiltio(C_{1-6})$, $-alquilo(C_{1-6})$, $-(CH_2)-benzo[b]furanilo$, fenoxi, benciloxi, fenilo y bencilo, pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de los grupos fenoxi, benciloxi, fenilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, $-alquilo(C_{1-4})$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-alcoxi(C_{1-4})$, $-alquiltio(C_{1-4})$, fenoxi, fenilo y benciloxi; o un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo, naftilo, tiofenilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piranilo, triazolilo, piridinilo, imidazolilo, indolilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indazolilo, quinazolinilo, quinolinilo e isoquinolinilo, pudiendo estar unido el grupo en cada caso a través de un grupo alquilenilo(C_{1-5}) o alquilenilo(C_{2-5}) lineal o ramificado no sustituido, que en caso dado presenta un átomo de oxígeno como miembro de la cadena, y/o estar sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, $-CN$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, hidroxilo, $-alcoxi(C_{1-6})$, $-O-CF_3$, $-S-CF_3$, $-SH$, $-alquiltio(C_{1-6})$, $-alquilo(C_{1-6})$, $-NH_2$, $-NH-(alquilo(C_{1-3}))$, $-N(alquilo(C_{1-3}))(alquilo(C_{1-3}))$, $-NH-fenilo$, $-N(alquilo(C_{1-3}))fenilo$ y $-N(fenilo)_2$, fenoxi, benciloxi, fenilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, hidroxilo, $-CF_3$, $-SF_5$, $-CN$, $-NO_2$, $-alcoxi(C_{1-6})$, $-O-CF_3$, $-S-CF_3$, fenilo y benciloxi;

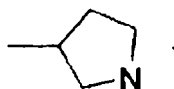
preferentemente

R^4 representa un grupo hidrógeno; un grupo alquilo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, n-butilo y n-pentilo, pudiendo estar sustituido el grupo alquilo en cada caso con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en NH_2 , $-NH-CH_3$, $-NH-C_2H_5$, $-N-(CH_3)_2$, $-N(C_2H_5)_2$, $-N(CH_3)(C_2H_5)$, $-NH-fenilo$, $-N(CH_3)-fenilo$, $-N(C_2H_5)-fenilo$ y $-N(fenilo)_2$; un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en





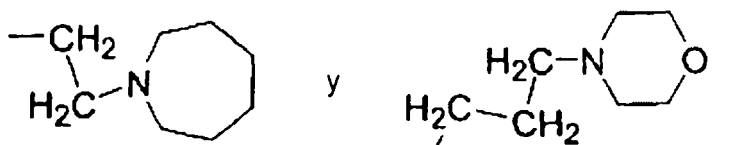
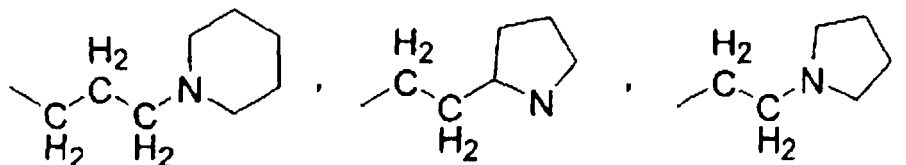
que puede estar unido a través de un grupo $-(CH_2)$, $-(CH_2)_2$, $-(CH_2)-O$, $-CH(CH_3)$, $-(CH=CH)$ o $-(CH_2)_3$ y/o estar sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en metilo, etilo y n-propilo; el siguiente grupo



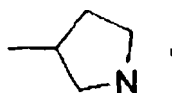
que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en $-(CH_2)$ -benzo[b]furanilo y bencilo, pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de los grupos $-(CH_2)$ -benzo[b]furanilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -alquilo(C_{1-4}), $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, -alcoxi(C_{1-4}), -alquiltio(C_{1-4}), fenoxi, fenilo y benciloxi; o un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo y naftilo, pudiendo el grupo estar unido en cada caso a través de un grupo $-(CH_2)$, $-(CH_2)_2$ o $-(CH_2)_3$ y/o estar sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en -alcoxi(C_{1-6}), -alquilo(C_{1-6}), $-NH_2$, $-NH$ -(alquilo(C_{1-3}))), $-N$ -(alquilo(C_{1-3}))(alquilo(C_{1-3}))), $-NH$ -fenilo, $-N$ -(alquilo(C_{1-3}))fenilo y $-N$ -(fenilo) $_2$ y morfolinilo;

de forma especialmente preferente

R^4 representa un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, $-(CH_2)-N(CH_3)_2$, $-(CH_2)-(CH_2)-N(CH_3)_2$, $-(CH_2)-(CH_2)-(CH_2)-N(CH_3)_2$, $-(CH_2)-(CH_2)-N(C_2H_5)_2$, $-(CH_2)-(CH_2)-(CH_2)-N(C_2H_5)_2$, $-(CH_2)-(CH_2)-N(CH_3)$ (fenilo) y $-(CH_2)-(CH_2)-(CH_2)-N(CH_3)$ (fenilo); un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en



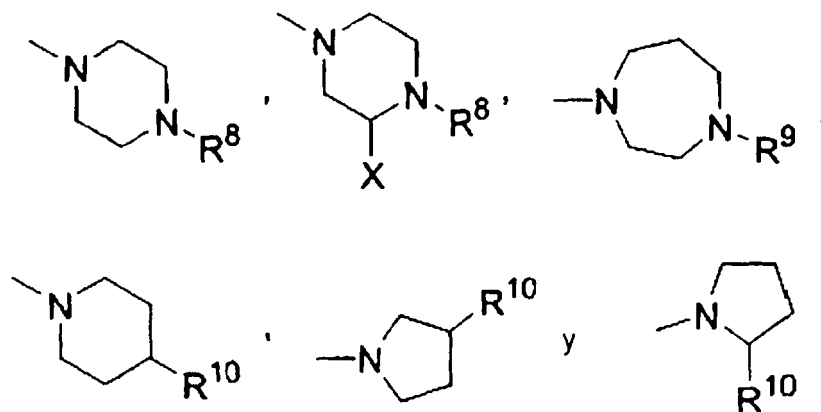
que puede estar sustituido con un grupo metilo; el siguiente grupo



que puede estar sustituido en el átomo de nitrógeno con un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en $-(CH_2)$ -benzo[b]furanilo y bencilo, pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de los grupos $-(CH_2)$ -benzo[b]furanilo y bencilo con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, $-O-CH_3$, $-OC_2H_5$, $-O-C_3H_7$, $-S-CH_3$, $-S-C_2H_5$, $-S-C_3H_7$, $-S-C(CH_3)_3$, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, fenoxi y benciloxi; o un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo y bencilo, pudiendo estar sustituida la parte cíclica de los grupos fenilo y bencilo con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en $-O-CH_3$, $-O-C_2H_5$, $-O-C_3H_7$, $-N-(CH_3)_2$, $-N(C_2H_5)$ y morfolinilo.

12. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizados** porque R^5 y R^6 , junto con el átomo de nitrógeno que los porta como miembro del anillo, forman un grupo heterocicloalifático seleccionado de entre el grupo consistente en piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, azepanilo, diazepanilo y piperidinilo, pudiendo estar sustituidos los grupos heterocicloalifáticos con un grupo R^8 y en caso dado un grupo X o un grupo R^9 o un grupo R^{10} ;

de forma especialmente preferente R^5 y R^6 , junto con el átomo de nitrógeno que los porta como miembro del anillo, forman uno de los siguientes grupos



13. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizados** porque el grupo X representa un grupo alquilo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, (1,1)-dimetilpropilo y n-hexilo;

preferentemente X representa un grupo metilo.

14. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 13, **caracterizados** porque los grupos

R^8 , R^9 y R^{10} representan en cada caso, independientemente entre sí, un grupo alquilo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, (1,1)-dimetilpropilo y n-hexilo, pudiendo estar sustituido el grupo alquilo en cada caso con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -CN, -NO₂, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), -NH₂, -NH-(alquilo(C₁₋₃)), -N(alquilo(C₁₋₃))(alquilo(C₁₋₃)), -NH-fenilo, -N(alquilo(C₁₋₃))fenilo y -N(fenilo)₂; un grupo alqueno seleccionado de entre el grupo consistente en vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo y pent-1,3-dienilo, pudiendo estar sustituido el grupo alqueno en cada caso con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -CN, -NO₂, hidroxilo, alcoxi(C₁₋₆), -NH₂, -NH-(alquilo(C₁₋₃)), -N(alquilo(C₁₋₃))(alquilo(C₁₋₃)), -NH-fenilo, -N(alquilo(C₁₋₃))fenilo y -N(fenilo)₂; un grupo (hetero)cicloalifático seleccionado de entre el grupo consistente en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, imidazolidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotiofenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, tetrahydropiranilo, azepanilo, diazepanilo y ditiolanilo, pudiendo el grupo (hetero)cicloalifático estar unido en cada caso a través de un grupo alqueno(C₁₋₅) lineal o ramificado, que en caso dado presenta un grupo carbonilo -(C=O) como miembro de la cadena, y/o estar sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, hidroxilo, -alcoxi(C₁₋₆), -NH₂, -NH-(alquilo(C₁₋₃)), -N(alquilo(C₁₋₃))(alquilo(C₁₋₃)), -NH-fenilo, -N(alquilo(C₁₋₃))fenilo y -N(fenilo)₂, -SH, -alquiltio(C₁₋₆), -alquilo(C₁₋₆), -(CH₂)-benzo[b]furanilo, fenoxi, benciloxi, fenilo y bencilo, pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de los grupos fenoxi, benciloxi, fenilo, -(CH₂)-benzo[b]furanilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -alquilo(C₁₋₄), -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -alcoxi(C₁₋₄), -alquiltio(C₁₋₄), fenoxi, fenilo y benciloxi; o un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo, naftilo, (1,3)-benzodioxolilo, (1,4)-benzodioxanilo, tiofenilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piranilo, triazolilo, piridinilo, imidazolilo, indolilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indazolilo, quinazolinilo, quinolinilo e isoquinolinilo, pudiendo estar unido el grupo en cada caso a través de un grupo alqueno(C₁₋₅) o alquilenilo(C₂₋₅) lineal o ramificado, que en caso dado está sustituido con un grupo fenilo y en caso dado presenta un grupo carbonilo -(C=O) como miembro de la cadena, y/o estar sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, hidroxilo, -alcoxi(C₁₋₆), -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -alquiltio(C₁₋₆), -alquilo(C₁₋₆), -NH₂-NH-(alquilo(C₁₋₃)), -N(alquilo(C₁₋₃))(alquilo(C₁₋₃)), -NH-fenilo, -N(alquilo(C₁₋₃))fenilo y -N(fenilo)₂, fenoxi, benciloxi, fenilo, bencilo y morfolinilo, pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de los grupos

ES 2 343 735 T3

fenoxi, benciloxi, fenilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, hidroxilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{SF}_5$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{alcoksi}(\text{C}_{1-6})$, $-\text{O}-\text{CF}_3$, $-\text{S}-\text{CF}_3$, fenilo y benciloxi;

preferentemente

5

R^8 representa un grupo alquilo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo y n-pentilo, pudiendo estar sustituido el grupo alquilo en cada caso con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en NH_2 , $-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)$, $-\text{NH}$ -fenilo, $-\text{N}(\text{CH}_3)$ -fenilo, $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)$ -fenilo y $-\text{N}(\text{fenilo})_2$; un grupo cicloalifático seleccionado de entre el grupo consistente en pirrolidinilo y piperidinilo, que puede estar unido a través de un grupo $-(\text{C}=\text{O})$ - o $-(\text{CH}_2)-(\text{C}=\text{O})$ - y/o estar sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, hidroxilo, $-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{O}-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)$, $-\text{NH}$ -fenilo, $-\text{N}(\text{CH}_3)$ -fenilo, $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)$ -fenilo, $-\text{N}(\text{fenilo})_2$, $-\text{SH}$, $-\text{S}-\text{CH}_3$, $-\text{S}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{S}-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{S}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo y terc-butilo; o un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 2-tiofenilo, 3-tiofenilo, 1-piridinilo, 2-piridinilo, 3-piridinilo, benzo[b]furanilo, (1,3)-benzodioxolilo y (1,4)-benzodioxanilo, que puede estar unido a través de un grupo $-(\text{C}=\text{O})$ -, $-(\text{CH}_2)$ -, $-(\text{CH}_2)_2$ -, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -, $-(\text{CH}=\text{CH})$ -, $-(\text{CH}_2)-(\text{C}=\text{O})$ -, $-(\text{CH}_2)-(\text{CH}=\text{CH})$ - o $-(\text{CH}_2)_3$ - y/o estar sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, hidroxilo, $-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{O}-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{O}-\text{CF}_3$, $-\text{S}-\text{CF}_3$, $-\text{SH}$, $-\text{S}-\text{CH}_3$, $-\text{S}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{S}-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{S}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)$, $-\text{NH}$ -fenilo, $-\text{N}(\text{CH}_3)$ -fenilo, $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)$ -fenilo, $-\text{N}(\text{fenilo})_2$, fenoxi, benciloxi, fenilo, bencilo y morfolinilo;

R^9 representa un grupo alquilo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, (1,1)-dimetilpropilo y n-hexilo; y

R^{10} representa un grupo cicloalifático seleccionado de entre el grupo consistente en pirrolidinilo y piperidinilo, que puede estar unido a través de un grupo $-(\text{CH}_2)$ -, $-(\text{CH}_2)_2$ -, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ - o $-(\text{CH}_2)_3$ - y/o estar sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, hidroxilo, $-\text{OCH}_3$, $-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{O}-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)$, $-\text{NH}$ -fenilo, $-\text{N}(\text{CH}_3)$ -fenilo, $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)$ -fenilo, $-\text{N}(\text{fenilo})_2$, $-\text{SH}$, $-\text{S}-\text{CH}_3$, $-\text{S}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{S}-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{S}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo y terc-butilo; o un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo, que puede estar unido a través de un grupo $-(\text{CH}_2)$ -, $-(\text{CH}(\text{fenilo}))$ -, $-(\text{CH}_2)_2$ -, $-(\text{CH}_2)_3$ -, y/o estar sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, hidroxilo, $-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{OC}_2\text{H}_5$, $-\text{O}-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{O}-\text{CF}_3$, $-\text{S}-\text{CF}_3$, $-\text{SH}$, $-\text{S}-\text{CH}_3$, $-\text{S}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{S}-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{S}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)$, $-\text{NH}$ -fenilo, $-\text{N}(\text{CH}_3)$ -fenilo, $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)$ -fenilo, $-\text{N}(\text{fenilo})_2$, fenoxi, benciloxi, fenilo, bencilo y morfolinilo;

de forma especialmente preferente

R^8 representa un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y $-(\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)-\text{N}(\text{CH}_3)_2$; un grupo pirrolidinilo unido a través de un grupo $-(\text{CH}_2)-(\text{C}=\text{O})$ -, o un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-tiofenilo, 3-tiofenilo, 1-piridinilo, 2-piridinilo, 3-piridinilo, benzo[b]furanilo, (1,3)-benzodioxolilo y (1,4)-benzodioxanilo, que puede estar unido a través de un grupo $-(\text{C}=\text{O})$ -, $-(\text{CH}_2)$ -, $-(\text{CH}_2)_2$ -, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -, $-(\text{CH}=\text{CH})$ -, $-(\text{CH}_2)-(\text{C}=\text{O})$ -, $-(\text{CH}_2)-(\text{CH}=\text{CH})$ - o $-(\text{CH}_2)_3$ - y/o estar sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{O}-\text{CH}_3$ y $-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$,

R^9 representa un grupo metilo o etilo; y

R^{10} representa un grupo pirrolidinilo unido a través de un grupo $-(\text{CH}_2)$, o un grupo benzihidrido.

15. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 14, **caracterizados** porque

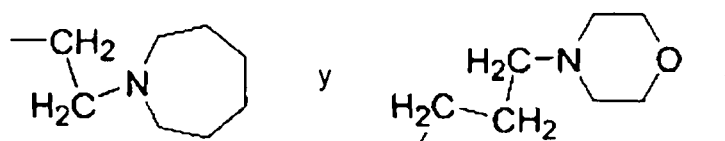
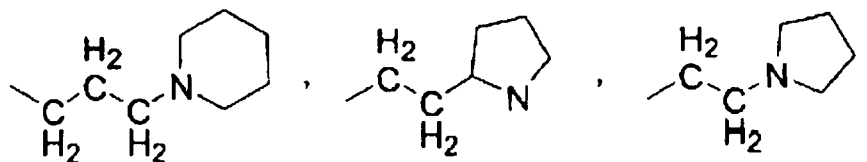
R^1 representa un grupo $-\text{NR}^3\text{R}^4$ o un grupo $-\text{NR}^5\text{R}^6$;

R^2 representa un grupo alquilo seleccionado de entre el grupo consistente en n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo y (1,1)-dimetilpropilo; un grupo alqueno seleccionado de entre el grupo consistente en 1-pentenilo, 2-pentenilo y pent-1,3-dienilo; un grupo cicloalifático seleccionado de entre el grupo consistente en ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, que está unido a través de un grupo $-(\text{CH}_2)$; o un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 2-tiofenilo o 3-tiofenilo, que puede estar unido a través de un grupo $-(\text{CH}_2)$ -, $-(\text{CH}_2)_2$ -, $-(\text{CH}_2)-\text{O}$ -, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -, $-(\text{CH}=\text{CH})$ - o $-(\text{CH}_2)_3$ - y/o estar sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, $-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$, metilo, etilo, n-propilo e isopropilo;

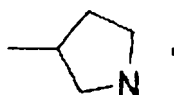
R^3 representa un grupo hidrógeno o un grupo metilo;

ES 2 343 735 T3

R⁴ representa un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, -(CH₂)-N(CH₃)₂, -(CH₂)-(CH₂)-N(CH₃)₂, -(CH₂)-(CH₂)-(CH₂)-N(CH₃)₂, -(CH₂)-(CH₂)-N(C₂H₅)₂, -(CH₂)-(CH₂)-(CH₂)-N(C₂H₅)₂, -(CH₂)-(CH₂)-N(CH₃)(fenilo) y -(CH₂)-(CH₂)-(CH₂)-N(CH₃)(fenilo); un grupo seleccionado entre el grupo consistente en

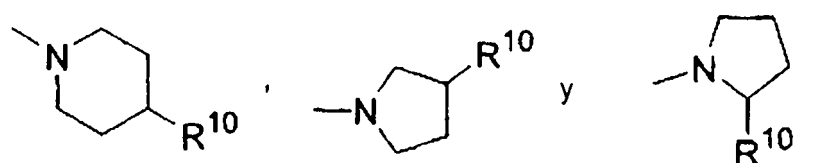
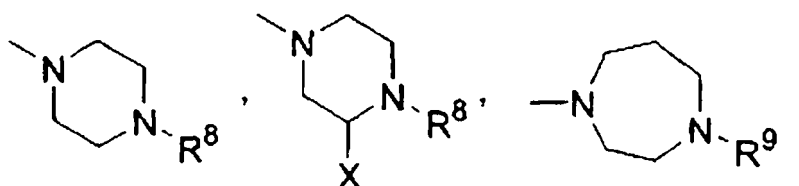


que puede estar sustituido con un grupo metilo; el siguiente grupo



que puede estar sustituido en el átomo de nitrógeno con un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en -(CH₂)-benzo[b]furanilo y bencilo, pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de los grupos -(CH₂)-benzo[b]furanilo y bencilo con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -O-CH₃, -OC₂H₅, -O-C₃H₇, -S-CH₃, -S-C₂H₅, -S-C₃H₇, -S-C(CH₃)₃, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, fenoxi y benciloxi; o un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo y bencilo, pudiendo estar sustituida la parte cíclica de los grupos fenilo y bencilo con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-C₃H₇, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅) y morfolinilo;

R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno que los une porta miembro del anillo, forman uno de los siguientes grupos



X representa un grupo metilo;

ES 2 343 735 T3

R⁸ representa un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y -(CH₂)-(CH₂)-N(CH₃)₂, un grupo pirrolidinilo unido a través de un grupo -(CH₂)-(C=O)-, o un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-tiofenilo, 3-tiofenilo, 1-piridinilo, 2-piridinilo, 3-piridinilo, benzo[b]furanilo, (1,3)-benzodioxolilo y (1,4)-benzodioxanilo, que puede estar unido a través de un grupo -(C=O)-, -(CH₂)-, -(CH₂)₂-, -CH(CH₃)-, -(CH=CH)-, -(CH₂)-(C=O)-, -(CH₂)-(CH=CH)- o -(CH₂)₃- y/o estar sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -O-CH₃ y -O-C₂H₅;

R⁹ representa un grupo metilo o etilo; y

R¹⁰ representa un grupo pirrolidinilo unido a través de un grupo -(CH₂), o un grupo benzihidrido.

16. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 15 seleccionados de entre el grupo consistente en 2-ciclohexil-N-{4-[4-(2-dimetilaminoetil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il}acetamida, N-[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-2-fenoxiacetamida, (3-dimetilaminopropil)amida de ácido 2-(2-fenilpropionilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico, [4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-amida de ácido naftaleno-2-carboxílico, N-[4-(2-pirrolidin-1-ilmetilpirrolidin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-2-tiofen-2-ilacetamida, N-{4-[4-(7-metoxibenzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il}-2-(2-metoxifenil)acetamida, N-{4-[4-(4-metoxifenil)-3-metilpiperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il}benzamida, {4-[4-(4-acetilfenil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il}amida de ácido furano-2-carboxílico, [1-(2,4,6-trimetoxibencil)pirrolidin-3-il]amida de ácido 2-[(furan-2-carbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico, N-[4-(4-isopropilpiperazin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-2-fenilpropionamida, 3-furan-2-il-N-[4-(4-tiofen-3-ilmetil-piperazin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]acrilamida, [1-(2-cloro-6-fluorobencil)pirrolidin-3-il]metil-amida de ácido 2-(4-metoxi-benzoilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico, [4-(4-piridin-4-ilpiperazin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]amida de ácido hexanoico, (3-morfolin-4-ilpropil)amida de ácido 2-(2-tiofen-2-il-acetilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico, [1-(4-fenoxibencil)pirrolidin-3-il]amida de ácido 2-(2-fenil-propionilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico, (2-azepan-1-iletil)amida de ácido 2-[(furan-3-carbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico, [4-(4-benzofuran-2-ilmetil-piperazin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]amida de ácido furano-3-carboxílico, [3-(2-metilpiperidin-1-il)propil]amida de ácido 2-hexanilamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico, (2-dimetilaminoetil)amida de ácido 2-(2-fenil-propionilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico, 2-etoxi-N-[4-(4-fenetilpiperazin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]benzamida, 2-(4-fluorofenoxi)-N-[4-(4-fenilpiperazin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]acetamida, [2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]amida de ácido 2-(2-fenil-propionilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico, [3-(2-metilpiperidin-1-il)propil]amida de ácido 2-(3-furan-2-il-acriloilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,

ES 2 343 735 T3

- (3-dimetilaminopropil)amida de ácido 2-(3,3-dimetil-butilamino)-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-4-carboxílico,
N-[4-[4-(4-clorobencil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-2-il]-4-metoxibenzamida,
- 5 [4-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-2-il]amida de ácido naftaleno-2-carboxílico,
N-[4-(4-benzofuran-2-ilmetil-piperazin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-2-il]butiramida,
- 10 N-[4-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-2-il]benzamida,
(1-bifenil-4-ilmetil-pirrolidin-3-il)metilamida de ácido 2-butilamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-4-carboxílico,
- 15 (2-dimetilaminoetil)amida de ácido 2-(2-fenoxi-acetilamino)-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-4-carboxílico,
2-etoxi-N-[4-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-2-il]benzamida,
- 20 {4-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-iletil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-2-il}amida de ácido naftaleno-2-carboxílico,
[1-(2-bromo-4,5-dimetoxibencil)pirrolidin-3-il]amida de ácido 2-(2-fenil-propionilamino)-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-4-carboxílico,
- 25 {4-[4-(2,4,6-trimetoxibencil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-2-il}amida de ácido hexanoico,
[1-(2-terc-butilsulfanil-bencil)pirrolidin-3-il]amida de ácido 2-(3,5-dimetil-benzoilamino)-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-4-carboxílico,
- 30 [1-(2-benciloxibencil)pirrolidin-3-il]metilamida de ácido 2-(2-fenil-propionilamino)-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-4-carboxílico,
(1-bifenil-4-ilmetil-pirrolidin-3-il)metilamida de ácido 2-hexa-2,4-dienoilamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-4-carboxílico,
- 35 (2-dietilaminoetil)amida de ácido 2-(3-fenil-propionilamino)-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-4-carboxílico,
(2-azepan-1-iletil)amida de ácido 2-(2-tiofen-2-il-acetilamino)-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-4-carboxílico,
- 40 [1-(2-etoxibencil)pirrolidin-3-il]metilamida de ácido 2-(2-tiofen-2-il-acetilamino)-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-4-carboxílico,
(1-benzofuran-2-ilmetil-pirrolidin-3-il)metilamida de ácido 2-hexanilamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-4-carboxílico,
- 45 [3-(2-metilpiperidin-1-il)propil]amida de ácido 2-(2-fenoxi-acetilamino)-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-4-carboxílico,
(2-pirrolidin-1-iletil)amida de ácido 2-[(naftalen-2-carbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-4-carboxílico,
- 50 [1-(2-etoxibencil)pirrolidin-3-il]metilamida de ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)-acetilamino]-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-4-carboxílico,
4-dimetilamino-bencilamida de ácido 2-[(naftalen-2-carbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-4-carboxílico,
- 55 co,
[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]amida de ácido 2-[2-(4-fluorofenoxi)acetilamino]-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-4-carboxílico,
- 60 {4-[4-(2-cianofenil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-2-il}amida de ácido furano-2-carboxílico,
(1-benzofuran-2-ilmetil-pirrolidin-3-il)metil-amida de ácido 2-(3-fenil-propionilamino)-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-4-carboxílico,
- 65 [1-(2,6-diclorobencil)pirrolidin-3-il]metil-amida de ácido 2-hexa-2,4-dienoilamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-4-carboxílico,

ES 2 343 735 T3

[1-(5-bromo-2-etoxibencil)pirrolidin-3-il]amida de ácido 2-[(furan-2-carbonil)-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,

[1-(2-etoxibencil)pirrolidin-3-il]metil-amida de ácido 2-(2-fenoxi-acetilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,

{4-[4-(2-fluorofenil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il} amida de ácido hexanoico,

{4-[4-(2-fluorobencil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il} amida de ácido naftalen-2-carboxílico,

metil-[1-(2-trifluorometil-bencil)pirrolidin-3-il]-amida de ácido 2-(2-fenoxi-acetilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,

(1-bifenil-4-ilmetil-pirrolidin-3-il)metil-amida de ácido 2-(3-fenil-propionilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,

(1-benzofuran-2-ilmetil-pirrolidin-3-il)metil-amida de ácido 2-[2-(2-metoxifenil)-acetilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,

2-(3,5-difluorofenil)-N-[4-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]acetamida,

4-dimetilamino-bencilamida de ácido 2-[(furan-2-carbonil)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,

{4-[4-(3-fluor-4-metoxibencil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il} amida de ácido hexanoico,

N-{4-[4-(4-metoxifenil)-3-metilpiperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il}-2-fenil-propionamida,

[1-(2-cloro-6-fluorobencil)pirrolidin-3-il]metil-amida de ácido 2-hexa-2,4-dienoilamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,

[1-(2,6-diclorobencil)pirrolidin-3-il]metil-amida de ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)-acetilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,

[1-(2-etoxibencil)pirrolidin-3-il]metil-amida de ácido 2-[2-(4-fluorofenoxi)-acetilamino]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,

[4-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]amida de ácido furano-3-carboxílico,

[4-(4-benzofuran-2-ilmetil-piperazin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]amida de ácido hexanoico,

2-fenoxi-N-{4-[4-(1-feniletil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il} acetamida,

[1-(2,6-diclorobencil)pirrolidin-3-il]metil-amida de ácido 2-(2-ciclohexil-acetilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,

[3-(metil-fenil-amino)propil]amida de ácido 2-(2-ciclohexil-acetilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,

[3-(metil-fenil-amino)propil]amida de ácido 2-(2-etoxi-benzoilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,

3-fenil-N-{4-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il} propionamida,

[4-(4-fenetilpiperazin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]amida de ácido furano-3-carboxílico,

3-fenil-N-{4-[4-(3-trifluorometil-fenil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il} propionamida,

[1-(2-benciloxibencil)pirrolidin-3-il]amida de ácido 2-(3,3-dimetil-butilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,

2-(3,5-difluorofenil)-N-{4-[4-(3-trifluorometil-fenil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il} acetamida,

2-etoxi-N-{4-[4-(1-feniletil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il} benzamida,

ES 2 343 735 T3

3-furan-2-il-N-{4-[4-(3-trifluorometil-fenil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il}acrilamida,

N-{4-[4-(2-cianofenil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il}-3-fenilpropionamida,

[1-(2-cloro-6-fluorobencil)pirrolidin-3-il]metil-amida de ácido 2-(2-ciclohexil-acetilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,

N-{4-[4-(2-metoxinaftalen-1-ilmetil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il}-3,3-dimetilbutiramida,

(2,5-dietoxi-4-morfolin-4-ilfenil)amida de ácido 2-(3,3-dimetil-butirilamino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico,

N-{4-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il}-2-(4-fluorofenil)acetamida,

N-[4-(4-bencilpiperazin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-3,3-dimetil-butiramida,

N-[4-(4-benzihidril-piperazin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-2-(3,5-difluorofenil)acetamida,

N-[4-(4-benzihidril-piperazin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-2-tiofen-2-il-acetamida,

N-{4-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il}-2-etoxi-benzamida,

3,3-dimetil-N-{4-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il}butiramida,

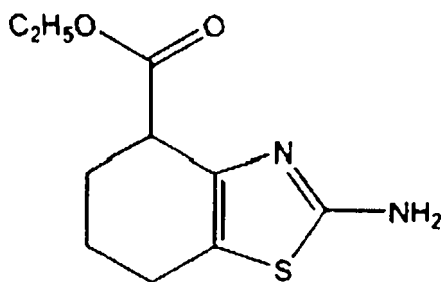
3,3-dimetil-N-{4-[4-(3-fenilalil)piperazin-1-carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il}butiramida,

N-[4-(4-benzihidril-piperazin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-2-ciclohexil-acetamida y

[4-(4-fenilpiperazin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]amida de ácido furano-2-carboxílico;

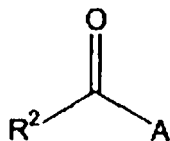
en caso dado en forma de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso opcionalmente en forma de las sales correspondientes, o en cada caso opcionalmente en forma de los solvatos correspondientes.

17. Procedimiento para la preparación de los compuestos 4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol-2-il-amina sustituidos según una o más de las reivindicaciones 1 a 16, **caracterizado** porque al menos un compuesto de fórmula II



II.

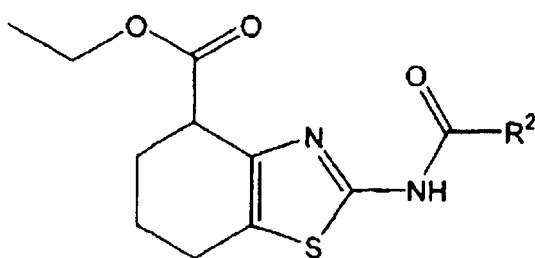
en caso dado en forma de sal, se somete a reacción con al menos un reactivo de acilación de fórmula general III,



III

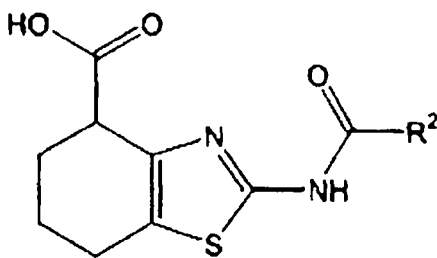
en la que R^2 tiene el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 16 y A representa un grupo disociable del grupo acilo $\text{R}^2 - (\text{C}=\text{O})$, preferentemente $-\text{OH}$, $-\text{Cl}$ u $-\text{O} - (\text{C}=\text{O}) - \text{R}^2$,

para transformarse en un compuesto de fórmula general IV,



IV

que en caso dado se purifica y/o en caso dado se aísla, y en caso dado se somete a disociación el etil éster para transformarlo en un compuesto de fórmula general V



V

que en caso dado se purifica y/o en caso dado se aísla, y al menos un compuesto de fórmula general IV y/o al menos un compuesto de fórmula general V se somete a reacción con al menos un compuesto de fórmula general $\text{R}^1 - \text{H}$, en la que R^1 tiene el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 16, para obtener un compuesto de fórmula general I según la reivindicación 1, que en caso dado se purifica y/o en caso dado se aísla.

18. Medicamento que contiene al menos un compuesto 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina sustituido según una de las reivindicaciones 1 a 16 y en caso dado una o más sustancias auxiliares farmacéuticamente compatibles.

19. Medicamento según la reivindicación 18 para la regulación de la reabsorción de la noradrenalina (*noradrenalin-uptake*), para la regulación de la reabsorción de 5-hidroxitriptófano (*5-HT-Uptake*), para el tratamiento del dolor, para el tratamiento del abuso de alcohol y/o drogas y/o medicamentos, para la profilaxis y/o el tratamiento de la dependencia del alcohol y/o drogas y/o medicamentos, para la profilaxis y/o el tratamiento de la inflamación, para la profilaxis y/o el tratamiento de la depresión, para la profilaxis y/o el tratamiento de estados atímicos, para la profilaxis y/o el tratamiento

ES 2 343 735 T3

de trastornos alimentarios, preferentemente seleccionados de entre el grupo consistente en bulimia, anorexia, obesidad y caquexia, para la profilaxis y/o el tratamiento de la catalepsia, para aumentar la vigilancia, para aumentar la libido o como ansiolítico.

5 20. Utilización de al menos un compuesto 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina sustituido según una de las reivindicaciones 1 a 16 para producir un medicamento para la regulación de la reabsorción de noradrenalina (*noradrenalin-uptake*).

10 21. Utilización de al menos un compuesto 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina sustituido según una de las reivindicaciones 1 a 16 para producir un medicamento para la regulación de la reabsorción de 5-hidroxitriptófano (*5-HT-Uptake*).

15 22. Utilización de al menos un compuesto 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina sustituido según una de las reivindicaciones 1 a 16 para producir un medicamento para el tratamiento del dolor.

20 23. Utilización de al menos un compuesto 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina sustituido según una de las reivindicaciones 1 a 16 para producir un medicamento para el tratamiento del abuso de alcohol y/o abuso de drogas y/o abuso de medicamentos.

25 24. Utilización de al menos un compuesto 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina sustituido según una de las reivindicaciones 1 a 16 para producir un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la dependencia del alcohol y/o dependencia de drogas y/o dependencia de medicamentos.

30 25. Utilización de al menos un compuesto 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina sustituido según una de las reivindicaciones 1 a 16 para producir un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la inflamación.

35 26. Utilización de al menos un compuesto 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina sustituido según una de las reivindicaciones 1 a 16 para producir un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la depresión.

40 27. Utilización de al menos un compuesto 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina sustituido según una de las reivindicaciones 1 a 16 para producir un medicamento para el tratamiento de estados atímicos.

45 28. Utilización de al menos un compuesto 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina sustituido según una de las reivindicaciones 1 a 16 para producir un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos alimentarios, preferentemente seleccionados de entre el grupo consistente en bulimia, anorexia, obesidad y caquexia.

50 29. Utilización de al menos un compuesto 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina sustituido según una de las reivindicaciones 1 a 16 para producir un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la catalepsia.

55 30. Utilización de al menos un compuesto 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina sustituido según una de las reivindicaciones 1 a 16 para producir un medicamento para aumentar la vigilancia.

60 31. Utilización de al menos un compuesto 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina sustituido según una de las reivindicaciones 1 a 16 para producir un medicamento para aumentar la libido.

65 32. Utilización de al menos un compuesto 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina sustituido según una de las reivindicaciones 1 a 16 para producir un medicamento ansiolítico.

70 33. Utilización de al menos un compuesto 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilamina sustituido según una de las reivindicaciones 1 a 16 para producir un medicamento para el tratamiento simultáneo del dolor y la depresión.