



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N°

05-103899

54. TÍTULO

**"DERIVADOS DE 7-([1,4]DIOXAN-2-IL)-BENZOTIAZOL COMO LIGANDOS DEL
RECEPTOR DE ADENOSINA"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D 417/14

A61K31/428

A61P25/00.

71. SOLICITANTE

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO

BASILEA, SUIZA

74. REPRESENTANTE LEGAL

ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C.

99 000 2005

SS

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación: 05103899 00000000
 Fecha (MM/AA): 2005-10-11 16:51:12
 Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
 Folios: 131

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

① **SOLICITUD DE:**
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

② SOLICITANTE (71)	Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG Dirección: Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basilea, Suiza. Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza. Lugar de Constitución: Suiza. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jlcco@lloredacamacho.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
----------------------------------	---	--

③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALICIA LLORED RICAURTE Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá- Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jlcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>39.690.713</u> TP <u>53.215</u>
---	---	---

④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre: FLOHR, Alexander y NORCROSS, Roger, David. Dirección: Passwangstrasse 3, CH-4153 Reinach y Maetteli 244, CH-4305 Olsberg. Nacionalidad o Domicilio: Suiza.
-----------------------------------	---

⑤ **PCT (86)**
 Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/003734 Fecha: 07/04/04
 Publicación Internacional No. WO 2004/089949 A1 Fecha: 21/10/04

⑥ **Título (54)** "DERIVADOS DE 7-[(1,4)DIOXAN-2-IL)-BENZOTIAZOL COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE ADENOSINA"

⑦ **Clasificación Internacional (51)** C07D 417/14 A61K31/428 // A61P25/00

⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	EP	14/04/03	03008038.8

⑨ **Comprobante de Pago No.** 05-73,381 **Fecha:** Septiembre 22 de 2005

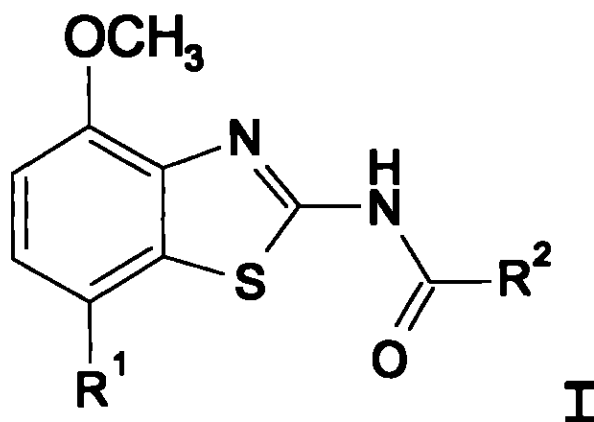
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☒ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros reporte de búsqueda internacional con su traducción, publicación con su traducción, capítulo reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase Internacional con su traducción y anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

2

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 05103899 00000000 Folios: 131
Fecha (AMD): 2005-10-11 16:51:12
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 73,381
FECHA : SEPTIEMBRE 22 DE 2005

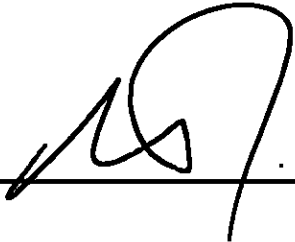
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	39307494	22/09/2005	2,750,800.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

4

1

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificadô

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

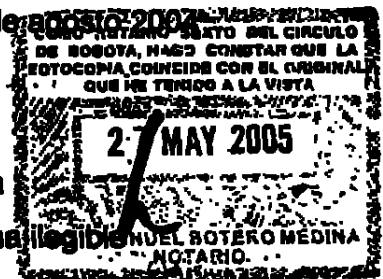
Cancillería de Estado

de la ciudad de Basel (Basilea)

10. Firma

Fdo.: firma ilegible

Ruedi Egge



ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004

Maria Mercedes Uricoechea T.
Maria Mercedes Uricoechea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia

Fridolin Klausner
Fridolin Klausner
Holder of procuration

Denise Strebel
Denise Strebel
Mandatory

4

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

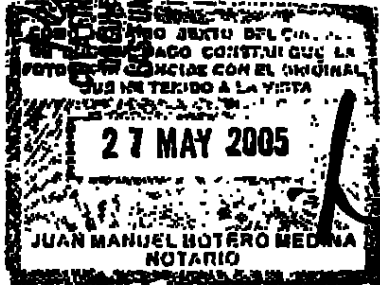
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

258651

2004 SET -3 P 12:12

Lucy Uncochea

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.



5

Los abajo firmados, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

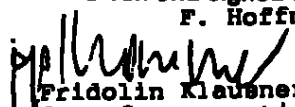
domiciled at 4070 Basel, Switzerland

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in cases of opposition, where the proceedings be referred to the courts, we authorize them to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full power to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and in short with all such further powers as may be required; and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 11th day of August 2008.
F. Hoffmann-La Roche AG


Fridolin Klausner
Holder of procuration


Denise Strebel
Mandatory

5

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

86

Suiza
Basilea

(ss)

Hoy 17 de Agosto de 2004, compareció
Fridolin Klausner y Denise Strebel a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien dubidamente juramentado declaró y dijo que
él es titular del poder/mandato
de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía
nombrada en el documento que antecede, una
sociedad debidamente organizada y existente
conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la
ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida
para un período de duración que aún no ha
terminado, que ejerce su objeto social; conforme a
las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado
por dicha Compañía para conferir este poder; que el
sello estampado por él al fin de tal poder, en nombre
y en representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.
El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
Incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea,
con fecha 19 JUNIO 1997 y certifica que de
conformidad con la legislación de dicho País, la
anterior declaración juramentada es prueba
suficiente de que los hechos sobre que ella versa son
ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Switzerland
Basel

(ss)

On this 17th day of August , 2004 ,
personally Fridolin Klausner and Denise Strebel
came both Swiss citizens and Swiss residents,
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the Holder of
Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA
ROCHE AG, the company named within, a
Corporation organized and existing under the laws of
the Switzerland, domiciled at the City of Basel,
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Switzerland; that the
deponent is authorized by said Company to confer
this power of attorney; that the seal affixed hereunto
by the deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof; and that the
purpose for which this instrument is granted is
included within the corporate purposes of the
Company.
The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
Suiza, ciudad de Basel, under date of 19th day of
June 1997 , and hereby certifies that under
the laws of said Country the foregoing
acknowledgment is sufficient proof that the facts
therein contained are true, which he attests.

Notary Public (Notario Público).

Basel; this 17-08-2004 (seventeenth day of
two thousand and four)

D. P. Kuster
Notar

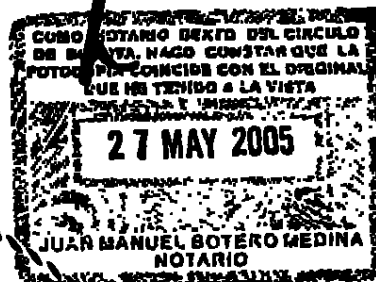
17.08.2004

2 Fr.

Dr. PETER KUSTER

Allg. Prot. - 4 20

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel



8

F RMATO DE DIGITALIZACI N
RELACION DE ANEXOS



Royan
Technologies S.A.
Sede: Calle 100 No. 100-100, San José, Costa Rica

7

Expediente No		No de Folio
Item	05103899. No de unidades	
1	CD	
2	DVD	
3	REVISTA	
4	LIBRO	
5	PERIODICO	
6	DISQUETES	
7	SOBRE DE MANILA X	1.
8	SOBRE BLANCO TAMANO CARTA	
9	SOBRE BLANCO TAMANO OFICIO	
10	OTROS:	
Observaciones: Un sobre que contiene arte final		

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/003734

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO
IPC 7 C07D417/14 C07D417/04 A61K31/428 A61P25/00

Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Internacional, CHEM ABS Dato, BEILSTEIN Dato, WPI Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 01/97786 A2 (F. HOFFMANN-LA ROCHE A.-G., SWITZ.) 27 de Diciembre de 2001 (2001-12-27) reivindicaciones 1, 3, 4, 30-33	1-24
P, Y	WO 03/053961 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE A.-G., SWITZ.) 3 de Julio de 2003 (2003-07-03) reivindicaciones 1, 16-21	1-24
P, Y	WO 03/043636 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE A.-G., SWITZ.) 30 de Mayo de 2003 (2003-05-30) reivindicaciones 1, 3, 10, 34-39	1-24

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'T' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

1 de Septiembre de 2004

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

09/09/2004

Nombre y dirección de correo de la ISA
Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Schuermacher, A

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
 Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
 PCT/EP2004/003734

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
WO 0197786 A2	27-12-2001	AU	8181701 A	02-01-2002
		BR	0112395 A	08-07-2003
		CA	2413086 A1	27-12-2001
		CN	1437471 T	20-08-2003
		CZ	20030182 A3	18-06-2003
		EP	1303272 A2	23-04-2003
		HU	0301315 A2	28-08-2003
		JP	2003535887 T	02-12-2003
		NO	20025978 A	12-12-2002
		US	2003125318 A1	03-07-2003
		US	2003176695 A1	18-09-2003
		US	2002045615 A1	18-04-2002
		ZA	200209730 A	01-03-2004
WO 03053961 A1	03-07-2003	US	2003144288 A1	31-07-2003
WO 03043636 A1	30-05-2003	CA	2467552 A1	30-05-2003
		EP	1448198 A1	25-08-2004
		US	2003134854 A1	17-07-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2004/003734A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D417/14 C07D417/04 A61K31/428 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/97786 A2 (F. HOFFMANN-LA ROCHE A.-G., SWITZ.) 27 December 2001 (2001-12-27) claims 1,3,4,30-33	1-24
P,Y	WO 03/053961 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE A.-G., SWITZ.) 3 July 2003 (2003-07-03) claims 1,16-21	1-24
P,Y	WO 03/043636 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE A.-G., SWITZ.) 30 May 2003 (2003-05-30) claims 1,3,10,34-39	1-24

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"I" document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"G" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 September 2004

Date of mailing of the international search report

09/09/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5618 Patentamt 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-8016

Authorized officer

Schuermacher, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP2004/003734

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0197786	A2	27-12-2001	AU 8181701 A 02-01-2002
		BR 0112395 A 08-07-2003	
		CA 2413086 A1 27-12-2001	
		CN 1437471 T 20-08-2003	
		CZ 20030182 A3 18-06-2003	
		EP 1303272 A2 23-04-2003	
		HU 0301315 A2 28-08-2003	
		JP 2003535887 T 02-12-2003	
		NO 20025978 A 12-12-2002	
		US 2003125318 A1 03-07-2003	
		US 2003176695 A1 18-09-2003	
		US 2002045615 A1 18-04-2002	
		ZA 200209730 A 01-03-2004	
WO 03053961	A1	03-07-2003	US 2003144288 A1 31-07-2003
WO 03043636	A1	30-05-2003	CA 2467552 A1 30-05-2003
		EP 1448198 A1 25-08-2004	
		US 2003134854 A1 17-07-2003	

11

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
21 de Octubre de 2004 (21.10.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/089949 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 417/14,
417/04, A61K 31/428, A61P 25/00

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2004/003734

(22) Fecha de Registro Internacional: 7 de Abril de 2004
(07.04.2004)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
03008038.6 14 de Abril de 2003 (14.04.2003) EP

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto
Estados Unidos de América): F. HOFFMANN-LA
ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventores; e

(73) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América
solamente): FLOHR, Alexander [DE/CH]; St.
Galler-Ring 142, CH-4054 Basel (CH). NORCROSS,
Roger, David [GB/CH]; 20 Alte Saline, CH-4310
Rheinfelden (CH).

(74) Agente: POPPE, Regina; Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (CH).

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para cada
tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.

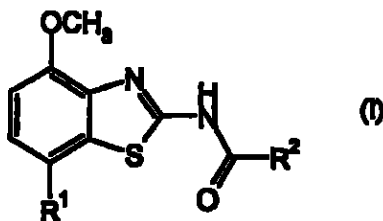
(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para cada
tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicando:

- con reporte de búsqueda internacional
- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar
las reivindicaciones y ser republicada de nuevo en el caso de
recibo de modificaciones

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a "Las Notas
Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada
edición regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: DERIVADOS DE 7-([1,4]DIOXAN-2-IL)-BENZOTIAZOL COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE ADENOSINA



(57) Resumen: La presente invención se refiere a compuestos de la
fórmula general en la que R¹ es un grupo dioxano descrito en la
reivindicación 1 y R² es -(CH₂)_n-piridin-2, 3 o 4-ilo sin sustituir o
mono- o di-sustituido; o es -(CH₂)_n-fenilo sin sustituir o mono- o
di-sustituido; o es benzo[1.3]dioxol-5-ilo; o -(CH₂)_n-morfolinilo; o
-(CH₂)_n-tetrahidropiran-4-ilo; o -(CH₂)_n-O-alquilo inferior; o -(CH₂)_n-
cicloalquilo; o -(CH₂)_n-C(O)-NR'R''; o -(CH₂)_n-2-oxo-pirrolidin-1-
ilo; o -(CH₂)_nNR'R''; o -2-oxa-5-aza-iciclo[2.2.1]heptan-5-ilo; o
-1-oxa-8-aza-espiro[4.5]decan-8-ilo; y R' y R'' con independencia
entre si son alquilo inferior, -(CH₂)_n-O-alquilo inferior, cicloalquilo
mono- o di-sustituido; y n es 0, 1, 2 o 3; m es 0 o 1; y O es 1 o 2; y a
sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los
mismos. Se ha encontrado que los compuestos de la fórmula general I
son ligandos de receptor de adenosina con una buena afinidad con el
receptor A_{2A} y una gran selectividad con respecto a los receptores
A₁ y A₃.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
21 October 2004 (21.10.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/089949 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 417/14,
417/04, A61K 31/428, A61P 25/00

(21) International Application Number:
PCT/EP2004/003734

(22) International Filing Date: 7 April 2004 (07.04.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
03008038.6 14 April 2003 (14.04.2003) HP

(71) Applicant (for all designated States except US): F. HOFF-
MANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse
124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): FLOHR, Alexan-
der [DE/CH]; St. Galler-Ring 142, CH-4054 Basel (CH).
NORCROSS, Roger, David [GB/CH]; 20 Alte Saline,
CH-4310 Rheinfelden (CH).

(74) Agent: POPPE, Regine; Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

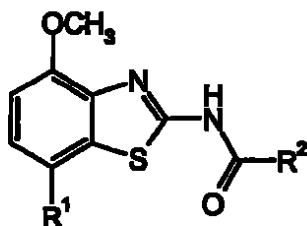
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Euro-
pean (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: 7-([1,4]DIOXAN-2-YL)-BENZOTHAZOLE DERIVATIVES AS ADENOSINE RECEPTOR LIGANDS



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to compounds of the general formula wherein R¹ is a dioxan group as described in claim 1 and R² is unsubstituted or substituted -(CH₂)_n-pyridin-2,3 or 4-yl; or is unsubstituted or mono- or di-substituted -(CH₂)_n-piperidin-1-yl; or is unsubstituted or mono- or di-substituted -(CH₂)_n-phenyl; or is benzof [1,3] dioxol-5-yl; or -(CH₂)_n-morpholinyl; or -(CH₂)_n-tetrahydropyran-4-yl; or -(CH₂)_n-O-lower alk-yl; or -(CH₂)_n-cycloalkyl; or -(CH₂)_n-C(O)-NRR'; or -(CH₂)_n-2-oxo-pyrrolidin-1-yl; or -(CH₂)_n-NRR'; or -2-oxa-5-aza-cyclo[2.2.1]heptane-5-yl; or -1-oxa-8-aza-spiro[4.5]decane-8-yl; and R' and R'' are independently from each other lower alkyl, (CH₂)₆-O-lower alkyl, mono- or disubstituted cycloalkyl; and n is 0, 1, 2 or 3; m is 0 or 1; and o is 1 or

2; and to pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof It has been found that the compounds of general formula I are adenosine receptor ligands with a good affinity to the A_{2A}-receptor and a high selectivity to the A₁- and A₃ receptors.

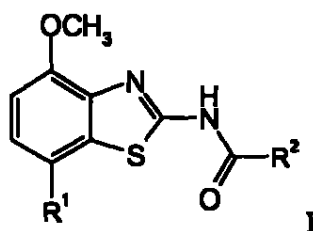
WO 2004/089949 A1

7/17

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU TRADUCCION**

Reivindicaciones

1. Compuestos de la fórmula general



5 en la que

R^1 es (RS)-[1,4]dioxan-2-ilo o (R)-[1,4]dioxan-2-ilo o (S)-[1,4]dioxan-2-ilo;

R^2 es a) $-(CH_2)_n$ -piridin-2,3 ó 4-ilo sin sustituir o sustituido por

10 - alquilo inferior,

- $(CH_2)_m$ -O-alquilo inferior,

- $(CH_2)_m$ NR'R'',

- $(CH_2)_m$ morfolinilo,

- $(CH_2)_m$ -pirrolidin-1-ilo,

15 - $(CH_2)_m$ -piperidin-1-ilo sin sustituir o sustituido por hidroxilo,

- $(CH_2)_m$ -O- $(CH_2)_o$ -CF₃,

- $(CH_2)_n$ -O- $(CH_2)_m$ -cicloalquilo,

- $(CH_2)_m$ -O- $(CH_2)_o$ -O-alquilo inferior,

20 - $(CH_2)_m$ -O- $(CH_2)_o$ -2-oxo-pirrolidin-1-ilo,

- $(CH_2)_m$ -O-tetrahidropiran-4-ilo,

- $(CH_2)_m$ -O- $(CH_2)_o$ -morfolinilo,

... - di- o tetra-hidropiran-4-ilo, o

- azetidin-1-ilo sin sustituir o sustituido por halógeno,

25 alcoxi inferior o hidroxilo; o

79.

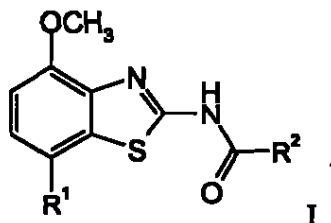
- es b) - $(CH_2)_n$ -piperidin-1-ilo, sin sustituir o mono- o di-sustituido por
- hidroxí,
 - hidroxí-alquilo inferior,
 - 5 - alquilo inferior o
 - $(CH_2)_m$ -O-alquilo inferior; o
- es c) - $(CH_2)_n$ -fenilo sin sustituir o mono- o di-sustituido por
- halógeno,
 - 10 - alquilo inferior,
 - alcoxi inferior o
 - $(CH_2)_n$ -NR'R''; o
- es d) - benzo[1.3]dioxol-5-ilo; o
- $(CH_2)_n$ -morfolinilo; o
 - 15 - $(CH_2)_n$ -tetrahidropiran-4-ilo; o
 - $(CH_2)_n$ -O-alquilo inferior; o
 - $(CH_2)_n$ -cicloalquilo; o
 - $(CH_2)_n$ -C(O)-NR'R''; o
 - $(CH_2)_n$ -2-oxo-pirrolidin-1-ilo; o
 - 20 - $(CH_2)_n$ NR'R''; o
 - 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptan-5-ilo; o
 - 1-oxa-8-aza-espiro[4.5]decan-8-ilo; y
- R' y R'' con independencia entre sí son alquilo inferior,
- $(CH_2)_o$ -O-alquilo inferior, cicloalquilo, opcionalmente
 - 25 mono- o di-sustituidos por hidroxí o alquilo inferior; y
- n es 0, 1, 2 ó 3;
- m es 0 ó 1; y

o es 1 ó 2;

y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Compuestos de la fórmula general

5



en la que

R¹ es (RS)-[1,4]dioxan-2-ilo o (R)-[1,4]dioxan-2-ilo o (S)-[1,4]dioxan-2-ilo;

- 10 R² es a) -(CH₂)_n-piridin-2, 3 ó 4-ilo sin sustituir o sustituido por
- alquilo inferior,
 - (CH₂)_m-O-alquilo inferior,
 - (CH₂)_mNR'R'',
 - 15 - (CH₂)_mmorfolinilo,
 - (CH₂)_m-pirrolidin-1-ilo,
 - (CH₂)_m-piperidin-1-ilo sin sustituir o sustituido por hidroxilo,
 - (CH₂)_m-O-(CH₂)_o-CF₃,
 - 20 - (CH₂)_n-O-(CH₂)_m-cicloalquilo,
 - (CH₂)_m-O-(CH₂)_o-O-alquilo inferior,
 - (CH₂)_m-O-(CH₂)_o-2-oxo-pirrolidin-1-ilo,
 - (CH₂)_m-O-tetrahidropiran-4-ilo,
 - (CH₂)_m-O-(CH₂)_o-morfolinilo,
 - 25 - di- o tetra-hidropiran-4-ilo, o

24

- azetidin-1-ilo, sin sustituir o sustituido por
halógeno, alcoxi inferior o hidroxí; o
es b) - $(CH_2)_n$ -piperidin-1-ilo, sin sustituir o mono- o
di-sustituido por
- 5 - hidroxí,
 - hidroxí-alquilo inferior,
 - alquilo inferior o
 - $(CH_2)_n$ -O-alquilo inferior; o
es c) - $(CH_2)_n$ -fenilo, sin sustituir o mono- o di-susti-
10 tuidos por
 - halógeno,
 - alquilo inferior,
 - alcoxi inferior o
 - $(CH_2)_n$ -NR'R''; o
- 15 es d) - benzo[1.3]dioxol-5-ilo; o
 - $(CH_2)_n$ -morfolinilo; o
 - $(CH_2)_n$ -tetrahidropiran-4-ilo; o
 - $(CH_2)_n$ -O-alquilo inferior; o
 - $(CH_2)_n$ -cicloalquilo; o
- 20 - $(CH_2)_n$ -C(O)-NR'R''; o
 - $(CH_2)_n$ -2-oxo-pirrolidin-1-ilo; o
 - $(CH_2)_n$ NR'R''; o
 - 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptan-5-ilo; o
 - 1-oxa-8-aza-espiro[4.5]decan-8-ilo; y
- 25 R' y R'' con independencia entre sí son alquilo inferior,
 - $(CH_2)_0$ -O-alquilo inferior, cicloalquilo, opcionalmente
 sustituidos por hidroxí; y
- n es 0, 1, 2 ó 3;

m es 0 ó 1; y

o es 1 ó 2;

y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 3. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R² es -(CH₂)_n-piridin-4-ilo sustituido.

 4. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 3, en la que se eligen los sustituyentes entre el grupo formado por metilo, morfolinilo, azetidin-1-ilo, 3-fluor-
10 azetidin-1-ilo, 3-metoxi-azetidin-1-ilo, 3-hidroxi-azetidin-1-ilo o -O-(CH₂)₂-morfolinilo.

 5. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 4, dichos compuestos son:

(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-metil-
15 isonicotinamida,

(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-morfolin-4-il-isonicotinamida,

(+)-2-azetidin-1-il-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-isonicotinamida,

20 (+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-(3-fluor-azetidin-1-il)-isonicotinamida,

(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-(3-metoxi-azetidin-1-il)-isonicotinamida,

25 (+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-isonicotinamida o

(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-isonicotinamida.

19

23

6. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R^2 es $-(CH_2)_n$ -piridin-3-ilo sustituido.

7. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 6, en la que el sustituyente es metoxi.

5 8. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 7, en el que el compuesto es (+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-5-metoxi-nicotinamida.

9. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R^2 es $-(CH_2)_n$ -piridin-2-ilo sustituido.

10 10. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R^2 es $-(CH_2)_n$ -piridin-2, 3 ó 4-ilo sin sustituir.

11. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R^2 es $-(CH_2)_n$ -fenilo mono- o di-sustituido.

12. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 15 11, en la que los sustituyentes son flúor, mono- o di-metoxi o metilo.

13. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 12, en la que los compuestos son

(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-4-fluor-
20 benzamida,

(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-4-meto-
xi-benzamida,

(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-4-metil-
benzamida o

25 (+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-3-meto-
xi-benzamida.

14. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R^2 es $-(CH_2)_n$ -fenilo sin sustituir.

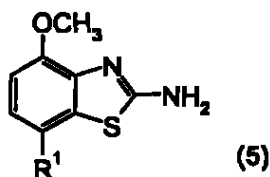
15. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R^2 es benzo[1.3]dioxol-5-ilo.

16. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 15, en el que el compuesto es la (7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del ácido (+)-benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico.

17. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R^2 es $-(CH_2)_n$ -morfolinilo, $-(CH_2)_n$ -tetrahidropi-
 ran-4-ilo, $-(CH_2)_n$ -O-alquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo,
 10 $-(CH_2)_n$ -C(O)-NR'R'', $-(CH_2)_n$ -2-oxo-pirrolidin-1-ilo, $-(CH_2)_n$ N-
 R'R'', -2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptan-5-ilo o -1-oxa-8-
 aza-espiro[4.5]decan-8-ilo, n es 0, 1, 2 ó 3 y R' y R''
 tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

18. Un proceso de obtención de un compuesto de la
 15 fórmula I ya definido en las reivindicaciones 1 - 17, dicho
 proceso consiste en:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



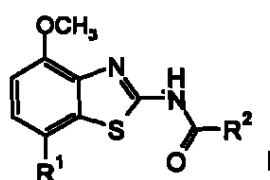
20 con un compuesto de la fórmula



o con un compuesto de la fórmula



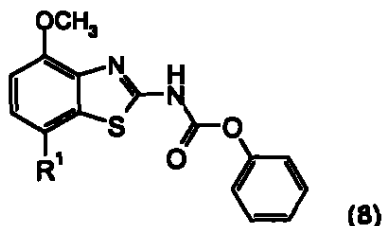
para obtener un compuesto de la fórmula



en la que R¹ tiene el significado definido anteriormente,

o

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

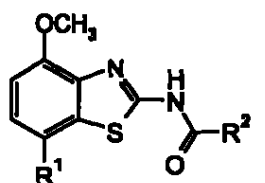


5

con un compuesto de la fórmula

HR² / base (9)

para obtener un compuesto de la fórmula



10 en la que R¹ tiene el significado definido anteriormente,

o

c) separar un compuesto racémico de la fórmula I en sus enantiómeros (R) y (S), o

d) en modificar el sustituyente R² dentro de las 15 definiciones indicadas anteriormente y

si se desea, en convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

19. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 17, cuando se obtiene mediante un proceso

reivindicado en la reivindicación 18 o por un método equivalente.

20. Un medicamento que contiene uno o varios compuestos reivindicados en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 17 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

21. Un medicamento según la reivindicación 20 para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el receptor de adenosina.

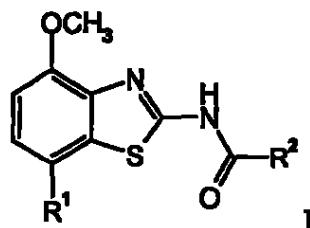
22. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 17 para utilizarse en el ámbito médico.

23. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 17 para la fabricación de los medicamentos correspondientes, destinados al tratamiento de enfermedades relacionadas con el receptor A_{2A} de adenosina.

24. La invención tal como se ha descrito anteriormente.

Claims

1. Compounds of the general formula



wherein

5 R^1 is (RS)-[1,4]dioxan-2-yl-, or (R)-[1,4]dioxan-2-yl-, or (S)-[1,4]dioxan-2-yl-;

R^2 is a) $-(CH_2)_n$ -pyridin-2,3 or 4-yl, unsubstituted or substituted by

- lower alkyl,

- $(CH_2)_m$ -O-lower alkyl,

- $(CH_2)_mNR'R''$,

10 - $(CH_2)_m$ morpholinyl,

- $(CH_2)_m$ pyrrolidin-1-yl,

- $(CH_2)_m$ piperidine-1-yl, unsubstituted or substituted by hydroxy,

- $(CH_2)_m$ -O- $(CH_2)_o$ -CF₃,

- $(CH_2)_n$ -O- $(CH_2)_m$ -cycloalkyl,

15 - $(CH_2)_m$ -O- $(CH_2)_o$ -O-lower alkyl,

- $(CH_2)_m$ -O- $(CH_2)_o$ -2-oxo-pyrrolidin-1-yl,

- $(CH_2)_m$ -O-tetrahydropyran-4-yl,

- $(CH_2)_m$ -O- $(CH_2)_o$ -morpholinyl,

- di- or tetra-hydropyran-4-yl, or

20 - azetidin-1-yl, unsubstituted or substituted by halogen, lower alkoxy or hydroxy;
or

is b) $-(CH_2)_n$ -piperidine-1-yl, unsubstituted or mono- or di-substituted by

- hydroxy,

- hydroxy-lower alkyl,

25 - lower alkyl or

- $(CH_2)_m$ -O-lower alkyl; or

is c) $-(CH_2)_n$ -phenyl, unsubstituted or mono- or di-substituted by

- halogen,

- lower alkyl,
- lower alkoxy or
- $(\text{CH}_2)_n\text{-NR}'\text{R}''$; or

is d) - benzo[1.3]dioxol-5-yl; or

- 5 - $(\text{CH}_2)_n\text{-morpholinyl}$; or
- $(\text{CH}_2)_n\text{-tetrahydropyran-4-yl}$; or
- $(\text{CH}_2)_n\text{-O-lower alkyl}$; or
- $(\text{CH}_2)_n\text{-cycloalkyl}$; or
- $(\text{CH}_2)_n\text{-C(O)-NR}'\text{R}''$; or
- 10 - $(\text{CH}_2)_n\text{-2-oxo-pyrrolidin-1-yl}$; or
- $(\text{CH}_2)_n\text{NR}'\text{R}''$; or
- 2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-5-yl; or
- 1-oxa-8-aza-spiro[4.5]decane-8-yl; and

- 15 R' and R'' are independently from each other lower alkyl, $(\text{CH}_2)_6\text{-O-lower alkyl}$, cycloalkyl, optionally mono- or di-substituted by hydroxy or lower alkyl; and

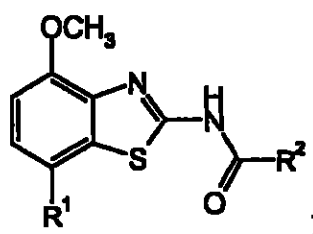
n is 0, 1, 2 or 3;

m is 0 or 1; and

o is 1 or 2;

- 20 and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

2. Compounds of the general formula



wherein

- 25 R^1 is (RS)-[1,4]dioxan-2-yl-, or (R)-[1,4]dioxan-2-yl-, or (S)-[1,4]dioxan-2-yl-;

- R^2 is a) $-(CH_2)_n$ -pyridin-2,3 or 4-yl, unsubstituted or substituted by
- lower alkyl,
 - $(CH_2)_m$ -O-lower alkyl,
 - $(CH_2)_m$ -NR'R'',
 - 5 - $(CH_2)_m$ -morpholinyl,
 - $(CH_2)_m$ -pyrrolidin-1-yl,
 - $(CH_2)_m$ -piperidine-1-yl, unsubstituted or substituted by hydroxy,
 - $(CH_2)_m$ -O- $(CH_2)_o$ -CF₃,
 - $(CH_2)_n$ -O- $(CH_2)_m$ -cycloalkyl,
 - 10 - $(CH_2)_m$ -O- $(CH_2)_o$ -O-lower alkyl,
 - $(CH_2)_m$ -O- $(CH_2)_o$ -2-oxo-pyrrolidin-1-yl,
 - $(CH_2)_m$ -O-tetrahydropyran-4-yl,
 - $(CH_2)_m$ -O- $(CH_2)_o$ -morpholinyl,
 - di- or tetra-hydropyran-4-yl, or
 - 15 - azetidin-1-yl, unsubstituted or substituted by halogen, lower alkoxy or hydroxy; or
- is b) $-(CH_2)_n$ -piperidine-1-yl, unsubstituted or mono- or di-substituted by
- hydroxy,
 - hydroxy-lower alkyl,
 - 20 - lower alkyl or
 - $(CH_2)_m$ -O-lower alkyl; or
- is c) $-(CH_2)_n$ -phenyl, unsubstituted or mono- or di-substituted by
- halogen,
 - lower alkyl,
 - 25 - lower alkoxy or
 - $(CH_2)_n$ -NR'R''; or
- is d) - benzo[1.3]dioxol-5-yl; or
- $(CH_2)_n$ -morpholinyl; or
 - $(CH_2)_n$ -tetrahydropyran-4-yl; or
 - 30 - $(CH_2)_n$ -O-lower alkyl; or
 - $(CH_2)_n$ -cycloalkyl; or
 - $(CH_2)_n$ -C(O)-NR'R''; or
 - $(CH_2)_n$ -2-oxo-pyrrolidin-1-yl; or
 - $(CH_2)_n$ -NR'R''; or
 - 35 - 2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-5-yl; or

- 1-oxa-8-aza-spiro[4.5]decane-8-yl; and

R' and R'' are independently from each other lower alkyl, $-(CH_2)_6-O$ -lower alkyl, cycloalkyl, optionally substituted by hydroxy; and

n is 0, 1, 2 or 3;

5 m is 0 or 1; and

o is 1 or 2;

and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

3. Compounds of formula I in accordance with claim 1, wherein R² is substituted $-(CH_2)_n$ -pyridin-4-yl.

10 4. Compounds of formula I in accordance with claim 3, wherein the substituents are selected from the group consisting of methyl, morpholinyl, azetidin-1-yl, 3-fluoro-azetidin-1-yl, 3-methoxy-azetidin-1-yl, 3-hydroxy-azetidin-1-yl or $-O-(CH_2)_2$ -morpholinyl.

5. Compounds of formula I in accordance with claim 4, which compounds are:
15 (+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-yl-4-methoxy-benzothiazol-2-yl)-2-methyl-isonicotinamide,
(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-yl-4-methoxy-benzothiazol-2-yl)-2-morpholin-4-yl-isonicotinamide,
(+)-2-azetidin-1-yl-N-(7-[1,4]dioxan-2-yl-4-methoxy-benzothiazol-2-yl)-isonicotinamide,
20 (+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-yl-4-methoxy-benzothiazol-2-yl)-2-(3-fluoro-azetidin-1-yl)-isonicotinamide,
(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-yl-4-methoxy-benzothiazol-2-yl)-2-(3-methoxy-azetidin-1-yl)-isonicotinamide,
(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-yl-4-methoxy-benzothiazol-2-yl)-2-(3-hydroxy-azetidin-1-yl)-
25 isonicotinamide or
(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-yl-4-methoxy-benzothiazol-2-yl)-2-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-isonicotinamide.

6. Compounds of formula I in accordance with claim 1, wherein R² is substituted $-(CH_2)_n$ -pyridin-3-yl.

30

7. Compounds of formula I in accordance with claim 6, wherein the substituent is methoxy.

8. A compound of formula I in accordance with claim 7, wherein the compound is (+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-yl-4-methoxy-benzothiazol-2-yl)-5-methoxy-nicotinamide.

9. Compounds of formula I in accordance with claim 1, wherein R² is substituted -(CH₂)_n-pyridin-2-yl

5 10. Compounds of formula I in accordance with claim 1, wherein R² is unsubstituted -(CH₂)_n-pyridin-2, 3 or 4-yl.

11. Compounds of formula I in accordance with claim 1, wherein R² is mono- or di-substituted -(CH₂)_n-phenyl.

10 12. Compounds of formula I in accordance with claim 11, wherein the substituents are fluoro, mono- or di-methoxy or methyl.

13. Compounds of formula I in accordance with claim 12, wherein the compounds are

15 (+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-yl-4-methoxy-benzothiazol-2-yl)-4-fluoro-benzamide,
(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-yl-4-methoxy-benzothiazol-2-yl)-4-methoxy-benzamide,
(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-yl-4-methoxy-benzothiazol-2-yl)-4-methyl-benzamide or
(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-yl-4-methoxy-benzothiazol-2-yl)-3-methoxy-benzamide.

14. Compounds of formula I in accordance with claim 1, wherein R² is
20 unsubstituted -(CH₂)_n-phenyl.

15. Compounds of formula I in accordance with claim 1, wherein R² is benzo[1.3]dioxol-5-yl

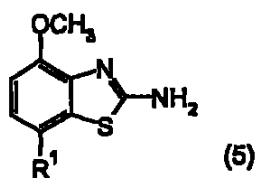
16. A compound of formula I in accordance with claim 15, wherein the compound
25 is

(+)-benzo[1.3]dioxole-5-carboxylic acid (7-[1,4]dioxan-2-yl-4-methoxy-benzothiazol-2-yl)-amide.

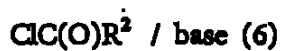
17. Compounds of formula I in accordance with claim 1, wherein R² is
-(CH₂)_n-morpholinyl, -(CH₂)_n-tetrahydropyran-4-yl, -(CH₂)_n-O-lower alkyl,
30 -(CH₂)_n-cycloalkyl, -(CH₂)_n-C(O)-NR'R'', -(CH₂)_n-2-oxo-pyrrolidin-1-yl,
-(CH₂)_nNR'R'', -2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-5-yl or
-1-oxa-8-aza-spiro[4.5]decane-8-yl, n is 0, 1, 2 or 3 and R' and R'' is as described in claim 1.

18. A process for preparing a compound of formula I as defined in claims 1 - 17, which processes comprise

a) reacting a compound of formula



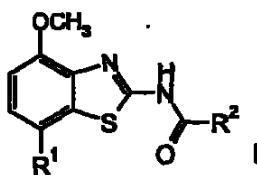
5 with a compound of formula



or with a compound of formula



to a compound of formula

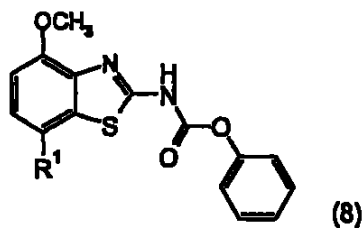


10

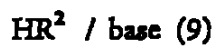
wherein R^1 is as defined above,

or

b) reacting a compound of formula

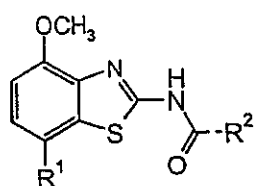


15 with a compound of formula



to a compound of formula

- 52 -



wherein R¹ is as defined above,

or

c) separating a racemic compound of formula I into its (R)- and (S)-enantiomers,

5 or

d) modifying the substituent R² within the definitions given above,

and

if desired, converting the compounds obtained into pharmaceutically acceptable acid addition salts.

10 19. A compound according to any one of claims 1 to 17, whenever prepared by a process as claimed in claim 18 or by an equivalent method.

20. A medicament containing one or more compounds as claimed in any one of claims 1 to 17 and pharmaceutically acceptable excipients.

15 21. A medicament according to claim 20 for the treatment of diseases related to the adenosine receptor.

22. Compounds in any one of claims 1 to 17 for use in the medicinal field.

23. The use of a compound in any one of claims 1 to 17 for the manufacture of corresponding medicaments for the treatment of diseases related to the adenosine A_{2A} receptor.

20 24. The invention as hereinbefore described.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
 (Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 21645	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416	
Solicitud internacional No. PCT/EP2004/003734	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 07.04.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 14.04.2003
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D417/14, C07D417/04, A61K31/428, A61P25/00		
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG y col.		
1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de hojas, incluyendo esta carátula. 3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden: a. ☒ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de 2 hojas, como sigue: ☒ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas). ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria. b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) , que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).		
4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: ☒ Casilla No. I ☐ Casilla No. II ☐ Casilla No. III ☐ Casilla No. IV ☒ Casilla No. V ☒ Casilla No. VI ☐ Casilla No. VII ☐ Casilla No. VIII Bases del reporte Prioridad No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial Falta de unidad de invención Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación Ciertos documentos citados Ciertos defectos en la solicitud internacional Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional		
Fecha de presentación de la demanda 02.10.2004	Fecha de terminación de este reporte 13.07.2005	
Nombre y dirección de correo de la autoridad examinadora preliminar internacional: Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado Schuemacher, A Teléfono No. +49 89 2399-7818	

Casilla No. I Bases del reporte

1. Respecto al idioma, este reporte se basó en la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada, a menos que se indique lo contrario según este ítem.

- ☐ Este reporte se basó en una traducción del idioma original al siguiente idioma , el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:
- ☐ búsqueda internacional (según las Reglas 12.3 y 23.1 (b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4)
 - ☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Respecto a los elementos* de la solicitud internacional, este reporte se basó en (hojas reemplazadas las cuales han sido suministradas a la Oficina receptora en respuesta a una invitación según Artículo 14, son referidas en este reporte como "originalmente presentadas" y no son anexadas a este reporte):

Descripción, Páginas

1-45 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1(parte), 2(parte), 3-17 como se presentaron originalmente

1(parte), 2(parte), 18-23 recibidas el 10.02.2005 con carta del 08.02.2005

- ☐ listado de secuencia y/o alguna tabla(s) - ver Casilla Suplementaria en Relación al Listado de Secuencia

3. ☒ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☒ las reivindicaciones, Nos. 24
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ el listado de secuencia (*especificar*)
- ☐ cualquier tabla(s) relacionada al listado de secuencia (*especificar*)

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos modificados a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la Casilla Suplementaria (Regla 70.2(c)).

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ el listado de secuencia (*especificar*):
- ☐ alguna tabla(s) relacionada al listado de secuencia (*especificar*):

* Si el ítem 4 aplica, algunas o todas de estas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas".

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
 PATENTABILIDAD

Solicitud Internacional No.
 PCT/EP2004/003734

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones	1-23
	No:	Reivindicaciones	
Nivel Inventivo (IS)	Si:	Reivindicaciones	1-23
	No:	Reivindicaciones	
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si:	Reivindicaciones	1-23
	No:	Reivindicaciones	

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7):
- ver hoja separada

Casilla No. VI Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Regla 70.10)
- y/o
2. Revelaciones no escritas (Regla 70.9)
- ver hoja separada

Re Item I

Bases del reporte

Se ha tenido en cuenta la carta del Solicitante con fecha 08.02.2205: se considera que las modificaciones presentadas con esta carta son permisibles en el sentido del Artículo 34(2)(b) PCT: se relacionan con la reivindicación 2, que depende de la reivindicación 1 y la eliminación de la reivindicación 24 que no es clara.

Re Item V

Afirmación razonada respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1.

Se hace referencia al siguiente documento:

D1: WO 01/97786 A2 (F. HOFFMANN-LA ROCHE A.G., SWITZ.) (2001-12-27)

La presente solicitud se relaciona con N-{7-([1,4]dioxan-2-il)-4-metoxi-benzotiazol-2-il}amida de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1.

La materia objeto de la reivindicación 1 se incluye completamente en la revelación genérica de los compuestos de D1 (ver reivindicación 1 de D1). Puesto que este documento no contiene ningún ejemplo de compuestos, que tengan específicamente un anillo [1,4]dioxan en la posición 7 del anillo de benzotiazol, la materia objeto de esta reivindicación podría considerarse como una selección novedosa de los compuestos de D1: la selección comprende escoger un sustituyente de [1,4]dioxan-2-il entre las varias posibilidades de "aromáticos de cinco o seis miembros o heterociclos no aromáticos" del correspondiente grupo R⁴ de los compuestos de D1. Por lo tanto, se considera que se cumplen los requerimientos para novedad del Artículo 33(2) PCT.

2.

La presente solicitud se relaciona con N-{7-([1,4]dioxan-2-il)-4-metoxi-benzotiazol-2-il}amida de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que posee una buena afinidad con el receptor adenosina A₂ y por lo tanto es útil en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central. D1 también está dirigida a los ligandos del receptor adenosina A_{2A}.

Puesto que la presente solicitud puede considerarse como una selección novedosa de D1, el problema técnico implícito en la presente invención tiene que verse en la provisión de ligandos del receptor adenosina que tienen un efecto ventajoso inesperado en comparación con los compuestos de la técnica anterior D1.

El Solicitante presentó con su carta del 08.02.2205, datos comparativos con compuestos de D1, que difieren únicamente en cuanto a la presencia del anillo morfolina en lugar del anillo [1,4]dioxan comparado con los compuestos reivindicados en el presente.

Estos datos comparativos claramente muestran que los compuestos reivindicados presentan una mejor selectividad para el receptor A_{2A} frente al receptor A₁ en comparación con los compuestos de D1.

No hubiese sido posible predecir esta sorprendente selectividad sorprendente de D1.

Un nivel inventivo, según la selectividad inesperada para el receptor A_{2A} frente al receptor A₁ de los compuestos reivindicados podría por lo tanto reconocerse (Artículo 33(3) PCT).

Re Item VI

Ciertos documentos publicados

Solicitud No. Patente No.	Fecha de publicación (día/mes/año)	Fecha de presentación (día/mes/año)	Fecha de prioridad (reivindicación válida) (día/mes/año)
WO 03/053961	03.07.2003	05.12.2002	12.12.2001
WO 03/043636	30.05.2003	11.11.2002	19.11.2001

Estos documentos se relacionan con compuestos N-(7-heterociclilo-4-metoxi-benzotiazol-2-il)amida que tienen una buena afinidad con los receptores adenosina y por lo tanto son útiles en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central.

- alquilo inferior,
- alcoxi inferior o
- $(\text{CH}_2)_n\text{-NR}'\text{R}''$; o

- es d) - benzo[1.3]dioxol-5-il; o
- $(\text{CH}_2)_n\text{-morfolinil}$; o
 - $(\text{CH}_2)_n\text{-tetrahidropiran-4-il}$; o
 - $(\text{CH}_2)_n\text{-O-alquilo inferior}$; o
 - $(\text{CH}_2)_n\text{-cicloalquilo}$; o
 - $(\text{CH}_2)_n\text{-C(O)-NR}'\text{R}''$; o
 - $(\text{CH}_2)_n\text{-2-oxo-pirrolidin-1-il}$; o
 - $(\text{CH}_2)_n\text{-NR}'\text{R}''$; o
 - 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptano-5-il; o
 - 1-oxa-8-aza-espiro[4.5]decano-8-il; y

R' y R'' son independientemente de cada alquilo inferior, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-alquilo inferior}$, cicloalquilo, opcionalmente mono- o di-sustituido por hidroxil o alquilo inferior; y

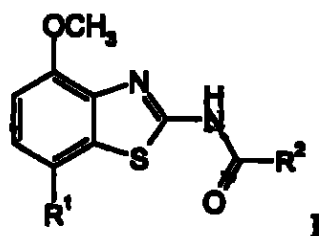
n es 0, 1, 2 o 3;

m es 0 o 1; y

o es 1 o 2;

y sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de ello.

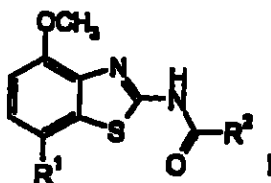
2. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1



donde

R¹ es (RS)-[1,4]dioxan-2-il-, o (R)-[1,4]dioxan-2-il-, o (S)-[1,4]dioxan-2-il-;

HOJA MODIFICADA



donde R^1 es según se definió anteriormente,

o

c) separar un compuesto racémico de fórmula I en sus enantiómeros (*R*)- y (*S*), o

d) modificar el sustituyente R^2 dentro de las definiciones dadas anteriormente,

y

si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

19. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 17, cuando se prepare por medio de un proceso según se reivindica en la reivindicación 18 o por un método equivalente.

20. Un medicamento que contiene uno o más compuestos según se reivindican en una de las reivindicaciones 1 a 17 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

21. Un medicamento según la reivindicación 20 para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el receptor adenosina.

22. Compuestos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para uso en el campo de la medicina.

23. El uso de un compuesto en una de las reivindicaciones 1 a 17 para la fabricación de medicamentos correspondientes para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el receptor adenosina A_{2A} .

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 21645	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/418	
International application No. PCT/EP2004/003734	International filing date (day/month/year) 07.04.2004	Priority date (day/month/year) 14.04.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D417/14, C07D417/04, A61K31/428, A61P25/00		
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG et al.		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ sent to the applicant and to the International Bureau a total of 2 sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in Item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (Indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 02.10.2004	Date of completion of this report 13.07.2005	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80288 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523856 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485	Authorized Officer Schuemacher, A Telephone No. +49 89 2399-7818 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/003734

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-45 as originally filed

Claims, Numbers

1(part), 2(part), 3-17 as originally filed

1(part), 2(part), 18-23 received on 10.02.2005 with letter of 08.02.2005

☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☒ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☒ the claims, Nos. 24
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing *(specify)*:
 - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing *(specify)*:
 - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/003734

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement
- | | | |
|-------------------------------|-------------|------|
| Novelty (N) | Yes: Claims | 1-23 |
| | No: Claims | |
| Inventive step (IS) | Yes: Claims | 1-23 |
| | No: Claims | |
| Industrial applicability (IA) | Yes: Claims | 1-23 |
| | No: Claims | |

2. Citations and explanations (Rule 70.7):
- see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)
- and / or
2. Non-written disclosures (Rule 70.9)
- see separate sheet

Re Item I

Basis of the report

The letter of the Applicant dated the 08.02.2005 has been taken into account : the amendments filed with this letter are considered to be allowable in the sense of Article 34(2)(b) PCT: they concern claim 2, which was made dependent on claim 1 and the deletion of the unclear claim 24.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1.

Reference is made to the following document:

D1: WO 01/97786 A2 (F. HOFFMANN-LA ROCHE A.-G., SWITZ.) (2001-12-27)

The present application is related to N-{7-([1,4]dioxan-2-yl)-4-methoxy-benzothiazol-2-yl}amide of formula (I) according to claim 1.

The subject-matter of claim 1 is totally included in the generic disclosure of compounds of D1 (see claim 1 of D1). Since this document does not contain any examples of compounds, which have specifically a [1,4]dioxane ring in the 7-position of the benzothiazole ring, the subject-matter of the present invention could be considered as a novel selection of the compounds of D1: the selection consists in choosing a [1,4]dioxan-2-yl substituent among the several possible "five or six membered aromatic or non-aromatic heterocycle" of the corresponding group R⁴ of the compounds of D1.

Thus, the requirements for novelty of Article 33(2) PCT are considered to be met.

2.

The present application is related to N-{7-([1,4]dioxan-2-yl)-4-methoxy-benzothiazol-2-yl}amide of formula (I) according to claim 1, which possess a good affinity to the adenosine receptor A₂ receptor and are therefore useful in the treatment of disorders of the central nervous system. D1 is also directed to adenosine A_{2A} receptor ligands.

Since the present application can be considered as a novel selection of D1, the technical problem underlying the present invention has to be seen in the provision of adenosine

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2004/003734

receptor ligands which have an unexpected advantageous effect in comparison with the compounds of the prior art D1.

The Applicant filed with his letter dated the 08.02.2005, comparative data with compounds of D1, which differ only on account of the presence of a morpholine ring instead of the [1,4]dioxane ring compared to the presently claimed compounds.

These comparative data show clearly that the claimed compounds present a better selectivity for the A_{2A} receptor versus the A₁ receptor compared to the compounds of D1.

This surprising selectivity could not have been predicted from D1.

An inventive step, based on the unexpected selectivity for the A_{2A} versus the A₁ receptor of the claimed compounds, could therefore be acknowledged (Article 33(3) PCT).

Re Item VI

Certain published documents

Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO 03/053961	03.07.2003	05.12.2002	12.12.2001
WO 03/043636	30.05.2003	11.11.2002	19.11.2001

These documents are related to N-(7-heterocycl-4-methoxy-benzothiazol-2-yl)amide compounds which have a good affinity to the adenosine receptors and are therefore useful in the treatment of disorders of the central nervous system.

- lower alkyl,
- lower alkoxy or
- $(CH_2)_n-NR'R''$; or

is d) - benzo[1.3]dioxol-5-yl; or

- $(CH_2)_n$ -morpholinyl; or
- $(CH_2)_n$ -tetrahydropyran-4-yl; or
- $(CH_2)_n$ -O-lower alkyl; or
- $(CH_2)_n$ -cycloalkyl; or
- $(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$; or
- $(CH_2)_n$ -2-oxo-pyrrolidin-1-yl; or
- $(CH_2)_nNR'R''$; or
- 2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-5-yl; or
- 1-oxa-8-aza-spiro[4.5]decane-8-yl; and

R' and R'' are independently from each other lower alkyl, $-(CH_2)_n$ -O-lower alkyl, cycloalkyl, optionally mono- or di-substituted by hydroxy or lower alkyl; and

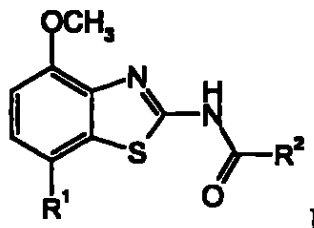
n is 0, 1, 2 or 3;

m is 0 or 1; and

o is 1 or 2;

and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

2. Compounds of the general formula I according to claim 1



wherein

R^1 is (RS)-[1,4]dioxan-2-yl-, or (R)-[1,4]dioxan-2-yl-, or (S)-[1,4]dioxan-2-yl-;

AMENDED SHEET

AMENDED SHEET

47

48

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

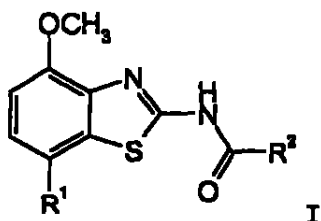
Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

DERIVADOS DE 7-([1,4]DIOXAN-2-IL)-BENZOTIAZOL COMO LIGANDOS
DEL RECEPTOR DE ADENOSINA

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos de la
fórmula general

5

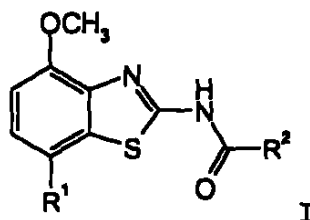


en la que R¹ es un grupo dioxano descrito en la reivindi-
cación 1 y R² es -(CH₂)_n-piridín-2, 3 ó 4-ilo sin sustituir o
sustituido; o es -(CH₂)_n-piperidín-1-ilo sin sustituir o mo-
no- o di-sustituido; o es -(CH₂)_n-fenilo sin sustituir o mo-
10 no- o di-sustituido; o es benzo[1.3]dioxol-5-ilo; o -(CH₂)_n-
morfolinilo; o -(CH₂)_n-tetrahidropiran-4-ilo; o -(CH₂)_n-O-
alquilo inferior; o -(CH₂)_n-cicloalquilo; o -(CH₂)_n-C(O)-
NR'R''; o -(CH₂)_n-2-oxo-pirrolidín-1-ilo; o -(CH₂)_nNR'R''; o
-2-oxa-5-aza-iciclo[2.2.1]heptan-5-ilo; o -1-oxa-8-aza-espi-
15 ro[4.5]decan-8-ilo; y R' y R'' con independencia entre sí son
alquilo inferior, -(CH₂)_o-O-alquilo inferior, cicloalquilo
mono- o di-sustituido;
y n es 0, 1, 2 ó 3; m es 0 ó 1; y "o" es 1 ó 2;
y a sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de
20 los mismos.

Se ha encontrado que los compuestos de la fórmula
general I son ligandos de receptor de adenosina con una buena
afinidad con el receptor A_{2A} y una gran selectividad con
respecto a los receptores A₁ y A₃.

DERIVADOS DE 7-([1,4]DIOXAN-2-IL)-BENZOTIAZOL COMO LIGANDOS
DEL RECEPTOR DE ADENOSINA

La presente invención se refiere a compuestos de la
fórmula general



5 en la que

R¹ es (RS)-[1,4]dioxan-2-ilo o (R)-[1,4]dioxan-2-ilo o (S)-
[1,4]dioxan-2-ilo;

R² es a) -(CH₂)_n-piridin-2, 3 ó 4-ilo sin sustituir o susti-
tuido por

10 - alquilo inferior,

- (CH₂)_m-O-alquilo inferior,

- (CH₂)_mNR'R'',

- (CH₂)_mmorfolinilo,

- (CH₂)_m-pirrolidin-1-ilo,

15 - (CH₂)_m-piperidin-1-ilo sin sustituir o sustituido por
hidroxi,

- (CH₂)_m-O-(CH₂)_o-CF₃,

- (CH₂)_n-O-(CH₂)_m-cicloalquilo,

- (CH₂)_m-O-(CH₂)_o-O-alquilo inferior,

20 - (CH₂)_m-O-(CH₂)_o-2-oxo-pirrolidin-1-ilo,

- (CH₂)_m-O-tetrahidropiran-4-ilo,

- (CH₂)_m-O-(CH₂)_o-morfolinilo,

- di- o tetra-hidropiran-4-ilo o

- azetidin-1-ilo sin sustituir o sustituido por halógeno,

25 alcoxi inferior o hidroxi; o

- es b) - $(CH_2)_n$ -piperidin-1-ilo sin sustituir o mono- o di-sustituido por
- hidroxí,
 - hidroxí-alquilo inferior,
 - 5 - alquilo inferior o
 - $(CH_2)_n$ -O-alquilo inferior; o
- es c) - $(CH_2)_n$ -fenilo, sin sustituir o mono- o di-sustituido por
- halógeno,
 - 10 - alquilo inferior,
 - alcoxi inferior o
 - $(CH_2)_n$ -NR'R''; o
- es d) - benzo[1.3]dioxol-5-ilo; o
- $(CH_2)_n$ -morfolinilo; o
 - 15 - $(CH_2)_n$ -tetrahidropiran-4-ilo; o
 - $(CH_2)_n$ -O-alquilo inferior; o
 - $(CH_2)_n$ -cicloalquilo; o
 - $(CH_2)_n$ -C(O)-NR'R''; o
 - $(CH_2)_n$ -2-oxo-pirrolidin-1-ilo; o
 - 20 - $(CH_2)_n$ NR'R''; o
 - 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptan-5-ilo; o
 - 1-oxa-8-aza-espiro[4.5]decan-8-ilo; y
- R' y R'' con independencia entre sí son alquilo inferior,
- $(CH_2)_o$ -O-alquilo inferior, cicloalquilo, opcionalmente
 - 25 mono- o di-sustituidos por hidroxí o alquilo inferior; y
- n es 0, 1, 2 ó 3;
- m es 0 ó 1; y
- o es 1 ó 2;

y a sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Ahora se ha encontrado de modo sorprendente que los compuestos de la fórmula general I son ligandos de receptores de adenosina. En concreto, los compuestos de la presente invención tienen buena afinidad con el receptor A_{2A} y una gran selectividad para los receptores A_1 - y A_3 .

La adenosina modula un amplio abanico de funciones fisiológicas interaccionando con receptores específicos de superficie celular. El potencial de los receptores de adenosina como dianas farmacológicas se estudió por primera vez en 1982. Tanto en el sentido estructural como metabólico, la adenosina es afín a los nucleótidos bioactivos siguientes: el trifosfato de adenosina (ATP), difosfato de adenosina (ADP), monofosfato de adenosina (AMP) y el monofosfato cíclico de adenosina (cAMP); al agente metilante bioquímico S-adenosil-L-metiona (SAM); y en sentido estructural a las coenzimas NAD, FAD y a la coenzima A; y al RNA. Tanto la adenosina como estos compuestos afines son importantes para la regulación de muchos aspectos del metabolismo celular y para la modulación de diferentes actividades del sistema nervioso central.

Los receptores de adenosina se han clasificado en receptores A_1 , A_{2A} , A_{2B} y A_3 , pertenecientes al grupo de los receptores asociados a la proteína G. La activación de los receptores de adenosina por la misma adenosina inicia el mecanismo de transducción de señales. Estos mecanismos dependen del receptor asociado a la proteína G. Cada uno de

los subtipos de receptores de adenosina se han caracterizado en sentido clásico por el sistema de efector de adenilato-ciclase, que utiliza el cAMP como segundo mensajero. Los receptores A_1 y A_3 , fijados sobre proteínas G_i inhiben la adenilato-ciclase, conduciendo a una disminución de los niveles celulares de cAMP, mientras que los receptores A_{2A} y A_{2B} se fijan sobre proteínas G_s y activan la adenilato-ciclase, conduciendo a un aumento de los niveles celulares de cAMP. Ya es conocido que el sistema de receptor A_1 incluye la activación de la fosfolipasa C y la modulación de los canales de iones tanto potasio como calcio. El subtipo A_3 , además de asociarse a la adenilato-ciclase, estimula la fosfolipasa C y de este modo activa los canales de iones calcio.

Se clona el receptor A_1 (326-328 aminoácidos) de varias especies (perro, hombre, rata, gato, gallina, vaca, cobaya) observándose entre las especies de mamíferos una identidad de secuencia del 90-95 %. Se clona el receptor A_{2A} (409-412 aminoácidos) de perro, rata, hombre, cobaya y ratón. Se clona el receptor A_{2B} (332 aminoácidos) del hombre y del ratón con una homología del 45 % entre los receptores A_{2B} humano y A_1 y A_{2A} humanos. Se clona el receptor A_3 (317-320 aminoácidos) del hombre, rata, perro, conejo y oveja.

Se ha sugerido que los subtipos de receptores A_1 y A_{2A} desempeñan papeles complementarios en la regulación de la adenosina del suministro energético. La adenosina, que es un producto metabólico del ATP, se difunde desde la célula y actúa localmente para activar los receptores de adenosina para que disminuyan la demanda de oxígeno (A_1) o aumenten la

producción de oxígeno (A_{2A}) y de este modo restablezcan el equilibrio en el suministro energético: demanda dentro del tejido. Las acciones de ambos subtipos consisten en incrementar la cantidad de oxígeno disponible en el tejido y
5 de proteger las células contra el daño provocado por un desequilibrio de oxígeno a corto plazo. Una de las funciones importantes de la adenosina endógena consiste en prevenir el daño durante los traumas, por ejemplo hipoxia, isquemia, hipotensión y actividad de ataque epiléptico.

10 Además se sabe que la fijación del agonista receptor de adenosina para marcar las células que expresan el receptor A_3 de la rata se traduce en concentraciones mayores de trifosfato de inositol y de calcio intracelular, que potencia la secreción inducida de antígeno potenciado de los
15 mediadores inflamatorios. Por consiguiente, el receptor A_3 desempeña un papel en la medición de ataques asmáticos y otras reacciones alérgicas.

La adenosina es un neuromodulador, capaz de modular muchos aspectos de la función fisiológica cerebral. La
20 adenosina endógena, un eslabón fundamental entre el metabolismo energético y la actividad neuronal, varía en función del estado de comportamiento y del estado (pato)fisiológico. En situación de una mayor demanda y una menor disponibilidad de energía (caso de hipoxia,
25 hipoglucemia y/o actividad neuronal excesiva), la adenosina proporciona un poderoso mecanismo de realimentación protectora. La interacción con los receptores de adenosina constituye una diana prometedora para la intervención

terapéutica en un gran número de enfermedades neurológicas y psiquiátricas, por ejemplo la epilepsia, trastornos de sueño, trastornos de movimiento (enfermedad de Parkinson o de Huntington), enfermedad de Alzheimer, depresión, esquizofrenia o adicción. Un aumento de la liberación de neurotransmisores provoca traumas, por ejemplo hipoxia, isquemia y ataques epilépticos. Estos neurotransmisores son la causa última de la degeneración y muerte neurológicas, que provoca el deterioro del cerebro o la muerte del individuo. Los agonistas de adenosina A_1 que imitan los efectos inhibidores centrales de la adenosina pueden ser, pues, útiles como agentes neuroprotectores. Se ha sugerido que la adenosina es un agente anticonvulsivo endógeno, que inhibe la liberación de glutamato desde neuronas excitadoras y que inhibe las descargas (disparos) neuronales. Por lo tanto, las agonistas de adenosina pueden utilizarse como agentes antiepilépticos. Los antagonistas de adenosina estimulan la actividad del SNC y se han mostrado eficaces como mejoradores cognitivos. Los antagonistas selectivos A_2 tienen potencial terapéutico para el tratamiento de varias formas de demencia, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, y de trastornos neurodegenerativos, p.ej. apoplejía. Los antagonistas receptores de adenosina A_2 modulan la actividad de las neuronas estriadas GABAérgicas y regulan los movimientos suaves y bien coordinados, ofreciendo una terapia potencial de los síntomas parkinsonianos. La adenosina interviene además en un gran número de procesos fisiológicos involucrados en la sedación, hipnosis, esquizofrenia, ansiedad, dolor, respiración, depresión y

adicción a las drogas (anfetamina, cocaína, opiáceos, etanol, nicotina, cannabinoides). Los fármacos que actúan como receptores de adenosina tienen por tanto un potencial como sedantes, relajantes musculares, antipsicóticos, 5 ansiolíticos, analgésicos, estimulantes respiratorios, antidepresivos y para tratar el abuso de drogas. Pueden utilizarse también para tratar el trastorno ADHD (attention deficit hyper-activity disorder).

En el sistema cardiovascular, la adenosina tiene un 10 importante papel como agente cardioprotector. Los niveles de adenosina endógena aumentan como respuesta a la isquemia y a la hipoxia, protegiendo el tejido cardíaco durante y después del trauma (preacondicionado). Actuando sobre el receptor A_1 , los agonistas de adenosina A_1 pueden proteger contra la 15 lesión provocada por la isquemia de miocardio y la reperfusión. La influencia moduladora de los receptores A_{2a} sobre la función adrenérgica puede tener implicaciones en un gran número de trastornos, por ejemplo la enfermedad de la arteria coronaria y el paro (insuficiencia) cardíaco. Los 20 antagonistas A_{2a} pueden ser de un gran provecho terapéutico en situaciones en las que se desee una mayor respuesta antiadrenérgica, por ejemplo durante una isquemia aguda de miocardio. Los antagonistas selectivos de receptores A_{2a} pueden ampliar además la eficacia de la adenosina en terminar 25 las arritmias supraventriculares.

La adenosina modula muchos aspectos de la función renal, incluida la liberación de renina, la velocidad de filtración glomerular y el caudal sanguíneo renal. Los

compuestos que contrarrestan los efectos renales de la adenosina tienen un potencial en calidad de agentes de protección renal. Además, los antagonistas de adenosina A₃ y/o A_{2b} pueden ser útiles para el tratamiento del asma y de otras reacciones alérgicas y/o en el tratamiento de la diabetes mellitus y de la obesidad.

En numerosos documentos se describe el estado actual de los conocimientos sobre receptores de adenosina, por ejemplo en las publicaciones siguientes:

- 10 Bioorganic & Medicinal Chemistry, 6, 619-641, (1998),
Bioorganic & Medicinal Chemistry, 6, 707-719, (1998),
J. Med. Chem., 41, 2835-2845, (1998),
J. Med. Chem., 41, 3186-3201, (1998),
J. Med. Chem., 41, 2126-2133, (1998),
15 J. Med. Chem., 42, 706-721, (1999),
J. Med. Chem., 39, 1164-1171, (1996),
Arch. Pharm. Med. Chem., 332, 39-41, (1999),
Am. J. Physiol., 276, H1113-1116, (1999) o
Naunyn Schmied, Arch. Pharmacol. 362, 375-381, (2000).

- 20 Son también objeto de la presente invención los compuestos de la fórmula I en sí, el uso de los compuestos de la fórmula I y de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades, relacionadas con el receptor de adenosina A₂,
25 su obtención, los medicamentos basados en un compuesto según la invención y su fabricación así como el uso de compuestos de la fórmula I en el control o prevención de enfermedades basadas en la modulación del sistema de adenosina, por

ejemplo la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la neuroprotección, la esquizofrenia, la ansiedad, el dolor, los déficits de respiración, la depresión, la adicción a las drogas, por ejemplo a las anfetaminas, la cocaína, los opiáceos, el etanol, la nicotina, los cannabinoídes, o contra el asma, las reacciones alérgicas, la hipoxia, la isquemia, el ataque epiléptico y el abuso de sustancias. Los compuestos de la invención pueden ser útiles además como agentes sedantes, relajantes musculares, antipsicóticos, antiepilépticos, anticonvulsivos y cardioprotectores contra trastornos tales como la enfermedad de la arteria coronaria y el fallo cardíaco. Las indicaciones más preferidas según la presente invención son aquellas en las que se basan en la actividad antagonista del receptor A_{2A} y que incluyen trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer, ciertos trastornos depresivos, la adicción a las drogas, la neuroprotección y la enfermedad de Parkinson así como el trastorno ADHD.

En este contexto, el término "alquilo inferior" significa un grupo alquilo saturado, de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo, t-butilo, etcétera. Los grupos alquilo inferior preferidos son los grupos de 1 a 4 átomos de carbono.

El término "halógeno" significa cloro, yodo, flúor o bromo.

El término "cicloalquilo" significa un grupo carbocíclico saturado que tiene de 3 a 7 átomos de carbono.

El término "alcoxi inferior" significa un grupo, cuyo resto alquilo tiene el significado definido anteriormente y
5 que está unido mediante un átomo de oxígeno.

El término "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" abarca las sales de ácidos inorgánicos y orgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido
10 fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, etcétera.

Son compuestos preferidos de la fórmula I



en la que

R¹ es (RS)-[1,4]dioxan-2-ilo o (R)-[1,4]dioxan-2-ilo o (S)-[1,4]dioxan-2-ilo;

R² es a) -(CH₂)_n-piridin-2, 3 ó 4-ilo sin sustituir o susti-
20 tuido por

- alquilo inferior,
- (CH₂)_m-O-alquilo inferior,
- (CH₂)_mNR' R' ',
- (CH₂)_mmorfolinilo,
- 25 - (CH₂)_m-pirrolidin-1-ilo,

- $(CH_2)_m$ -piperidin-1-ilo sin sustituir o sustituido por hidroxí,
- $(CH_2)_m-O-(CH_2)_o-CF_3$,
- $(CH_2)_n-O-(CH_2)_m$ -cicloalquilo,
- 5 - $(CH_2)_m-O-(CH_2)_o-O$ -alquilo inferior,
- $(CH_2)_m-O-(CH_2)_o$ -2-oxo-pirrolidin-1-ilo,
- $(CH_2)_m-O$ -tetrahidropiran-4-ilo,
- $(CH_2)_m-O-(CH_2)_o$ -morfolinilo,
- di- o tetra-hidropiran-4-ilo o
- 10 - azetidin-1-ilo sin sustituir o sustituido por halógeno, alcoxi inferior o hidroxí; o
- es b) - $(CH_2)_n$ -piperidin-1-ilo sin sustituir o mono- o di-sustituido por
- hidroxí,
- 15 - hidroxí-alquilo inferior,
- alquilo inferior o
- $(CH_2)_m-O$ -alquilo inferior; o
- es c) - $(CH_2)_n$ -fenilo sin sustituir o mono- o di-sustituido por
- 20 - halógeno,
- alquilo inferior,
- alcoxi inferior o
- $(CH_2)_n-NR'R''$; o
- es d) - benzo[1.3]dioxol-5-ilo; o
- 25 - $(CH_2)_n$ -morfolinilo; o
- $(CH_2)_n$ -tetrahidropiran-4-ilo; o
- $(CH_2)_n-O$ -alquilo inferior; o
- $(CH_2)_n$ -cicloalquilo; o

- $(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$; o
 - $(CH_2)_n$ -2-oxo-pirrolidin-1-ilo; o
 - $(CH_2)_nNR'R''$; o
 - 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptan-5-ilo; o
 - 5 - 1-oxa-8-aza-espiro[4.5]decan-8-ilo; y
- R' y R'' con independencia entre sí son alquilo inferior, $-(CH_2)_o-O$ -alquilo inferior, cicloalquilo, opcionalmente sustituidos por hidroxilo; y
- n es 0, 1, 2 ó 3;
- 10 m es 0 ó 1; y
- o es 1 ó 2;
- y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos preferidos de la presente invención son

15 compuestos de la fórmula I, en la que R^2 es $-(CH_2)_n$ -piridin-4-ilo sustituido, en la que se eligen los sustituyentes entre el grupo formado por metilo, morfolinilo, azetidin-1-ilo, 3-fluor-azetidin-1-ilo, 3-metoxi-azetidin-1-ilo, 3-hidroxiazetidin-1-ilo y $-O-(CH_2)_2$ -morfolinilo, por ejemplo los compues-

20 tos siguientes:

- (+)- N -(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-metil-isonicotinamida,
- (+)- N -(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-morfolin-4-il-isonicotinamida,
- 25 (+)-2-azetidin-1-il- N -(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-isonicotinamida,
- (+)- N -(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-(3-fluor-azetidin-1-il)-isonicotinamida,

(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-(3-metoxi-azetidin-1-il)-isonicotinamida,

(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-isonicotinamida o

5 (+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-isonicotinamida.

Son también compuestos preferidos de la presente invención los compuestos de la fórmula I, en la que R² es -(CH₂)_n-piridin-3-ilo sustituido por metoxi, por ejemplo el
10 compuesto siguiente:

(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-5-metoxi-nicotinamida.

Son también compuestos preferidos de la presente invención los compuestos de la fórmula I, en la que R² es
15 -(CH₂)_n-piridin-2-ilo sustituido.

Son también compuestos preferidos de la presente invención los compuestos de la fórmula I, en la que R² es -(CH₂)_n-piridin-2, 3 ó 4-ilo sin sustituir.

Es también un grupo preferido de compuestos, en formado
20 por aquellos en los que R² es -(CH₂)_n-fenilo mono- o disustituido, en los que los sustituyentes se eligen del grupo formado por flúor, mono- o di-metoxi o metilo, por ejemplo los compuestos siguientes:

(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-4-fluor-
25 benzamida,

(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-4-metoxi-benzamida,

(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-4-metil-benzamida o

(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-3-metoxi-benzamida.

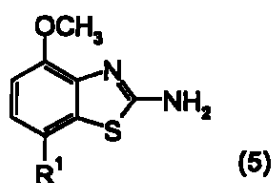
5 Otro grupo preferido de compuestos es el formado por aquellos compuestos en los que R^2 es $-(CH_2)_n$ -fenilo sin sustituir.

Otro grupo preferido de R^2 es el grupo benzo[1.3]-dioxol-5-ilo, por ejemplo el compuesto (7-[1,4]dioxan-2-il-4-
10 metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del ácido (+)-benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico.

Otro grupo preferido de R^2 es $-(CH_2)_n$ -morfolinilo, $-(CH_2)_n$ -tetrahidropiran-4-ilo, $-(CH_2)_n$ -O-alquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo, $-(CH_2)_n$ -C(O)-NR'R'', $-(CH_2)_n$ -2-oxo-pi-
15 rrolidin-1-ilo, $-(CH_2)_n$ NR'R'', -2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]-heptan-5-ilo o -1-oxa-8-aza-espiro[4.5]decan-8-ilo.

Los compuestos presentes de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse por métodos ya conocidos en la técnica, por procesos descritos a
20 continuación, dichos procesos consisten en

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula

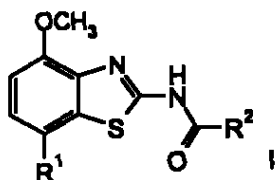
25 $ClC(O)R^2$ / base (6)

o con un compuesto de la fórmula

- 16 -

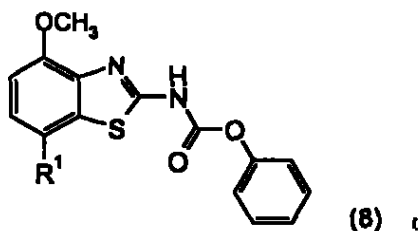


para obtener un compuesto de la fórmula



5 en la que R^1 tiene el significado definido anteriormente, o

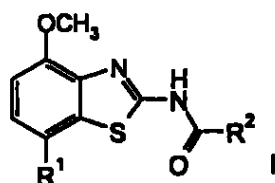
b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula



10 para obtener un compuesto de la fórmula



en la que R^1 tiene el significado definido anteriormente, o

c) separar un compuesto racémico de la fórmula I en sus
15 enantiómeros (R) y (S), o

d) modificar el sustituyente R^2 dentro de las definiciones dadas anteriormente y

si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

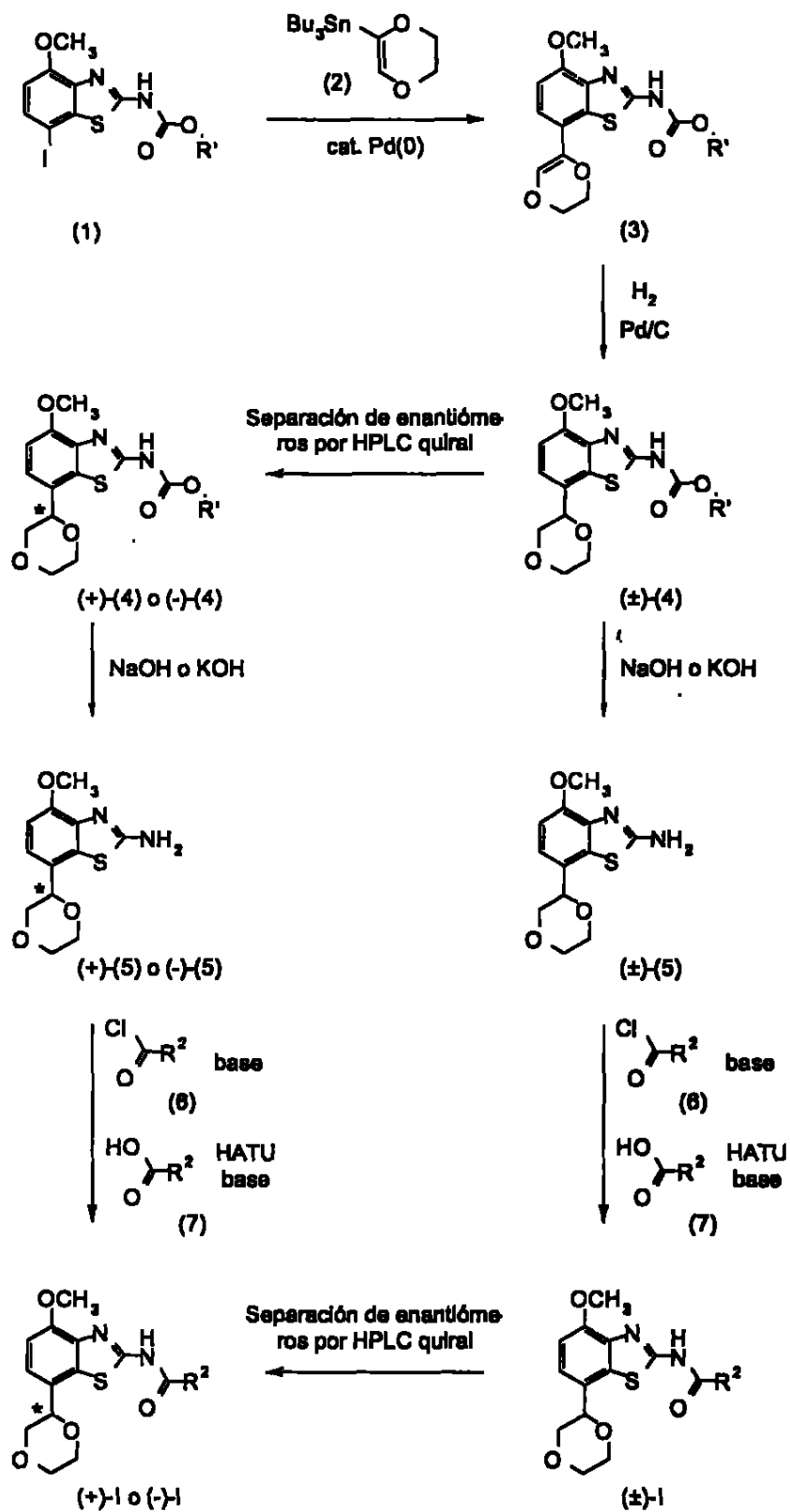
20 Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse según

las variantes a) - d) del proceso y según los esquemas I y II siguientes.

Obtención de compuestos de la fórmula I

Uno de los métodos de obtención de compuestos de la
5 fórmula I es a partir de compuestos de la fórmula (5), cuya
obtención se presenta en el siguiente esquema de reacción 1.

Esquema 1



* Indica que los compuestos son puros en su configuración en centro estereogenico indicado

Esquema 1

en la que R' es metilo o etilo, R² tiene el significado definido anteriormente, excepto los casos en los que R² está unido a un átomo que no sea C y HATU es el hexafluorofosfato
5 de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio.

Obtención de compuestos de la fórmula (3)

Los derivados 7-yodo-benzotiazol de la fórmula (1) de partida pueden obtenerse según los métodos publicados en el documento EP 00113219.0. El compuesto tributil-estannano de
10 partida de la fórmula (2) puede obtenerse con arreglo a métodos bien conocidos de la técnica.

El derivado 7-yodo-benzotiazol de la fórmula (1) se hace reaccionar con un exceso del compuesto tributil-estannano de la fórmula (2) en un disolvente orgánico, con
15 preferencia dioxano, que contiene un catalizador de paladio, con preferencia el bis(dibencilidenacetona)paladio(0) y una cantidad catalíticamente suficiente de un ligando de tipo fosfina, con preferencia la trifurilfosfina. Se lleva a cabo la reacción a temperatura elevada, con preferencia a 100 °C,
20 durante unas 2-24 horas, con preferencia 16 horas. Se aísla el producto de la fórmula (3) por métodos convencionales y se purifica con preferencia mediante cromatografía o recristalización.

Obtención de compuestos de la fórmula (4) en forma
25 racémica

Los compuestos de la fórmula (4) pueden obtenerse en forma racémica por hidrogenación de compuestos de la fórmula (3) en presencia de un catalizador de hidrogenación, con

preferencia paladio al 10 % sobre carbón. Estas reacciones se llevan a cabo con preferencia en una mezcla de dioxano y ácido acético, a temperatura ambiente y a una presión de una atmósfera o más, con preferencia a 10 bar, durante 16-72 5 horas, con preferencia unas 24 horas. Se aísla el producto racémico de la fórmula (±)-(4) por métodos convencionales y se purifica con preferencia mediante cromatografía o recristalización.

Obtención del compuesto de la fórmula (5) en forma
10 racémica

Un método de obtención del compuesto de la fórmula (5) en forma racémica consiste en el tratamiento de un compuesto racémico de la fórmula (±)-(4) con un exceso de hidróxido sódico o hidróxido potásico en un disolvente acuoso, con 15 preferencia etilenglicol acuoso. Se lleva a cabo la reacción a una temperatura elevada, con preferencia en torno a 100 °C, durante unas 1-16 horas, con preferencia unas 16 horas. Se aísla el producto racémico de la fórmula (±)-(5) por métodos convencionales y se purifica con preferencia por cromato- 20 grafía o recristalización.

Obtención de compuestos de la fórmula I en forma racé-
mica

Un método de obtención de compuestos de la fórmula I en forma racémica consiste en el tratamiento de un compuesto 25 racémico de la fórmula (±)-(5) con un ligero exceso de un cloruro de acilo apropiado de la fórmula (6), que puede ser un producto comercial o puede obtenerse por métodos bien conocidos de la técnica. Se lleva a cabo la reacción en un

84

disolvente orgánico no prótico, con preferencia en una mezcla de diclorometano y tetrahidrofurano, que contenga una base, con preferencia la *N*-etilddiisopropilamina o trietilamina, a temperatura ambiente durante 2-48 horas, con preferencia 24 horas. Se aísla el producto racémico de la fórmula (±)-I por métodos convencionales y se purifica con preferencia por cromatografía o recristalización.

Obtención alternativa de compuestos de la fórmula I en forma racémica

10 Un método alternativo de obtención de compuestos de la fórmula I en forma racémica consiste en el tratamiento de un ácido carboxílico apropiado de la fórmula (7) con un equivalente estequiométrico de un reactivo de fijación a un péptido, con preferencia el hexafluorofosfato de *O*-(7-
15 azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU), en un disolvente de tipo éter, con preferencia en tetrahidrofurano, que contiene una base, con preferencia la *N*-etilddiisopropilamina, a temperatura ambiente durante 1-2 horas, con preferencia durante 1 hora. Después se trata esta mezcla con
20 un compuesto racémico de la fórmula (±)-(5) a temperatura ambiente durante 16-24 horas, con preferencia durante 16 horas. Se aísla el producto de la fórmula (±)-I por métodos convencionales y se purifica con preferencia por cromatografía o recristalización.

25 Obtención de compuestos de la fórmula I en forma enantioméricamente pura

Un método de obtención de compuestos de la fórmula I en una forma enantioméricamente pura consiste en la separación

quiral de los correspondientes compuestos racémicos de la fórmula I. La separación quiral puede llevarse a cabo por cromatografía de líquidos de alta eficacia (HPLC) empleando una fase estacionaria quiral, con preferencia Chiralpak AD.

- 5 Después de haber realizado con éxito la separación quiral se aíslan el enantiómero dextrorrotatorio de la fórmula (+)-I y el enantiómero levorrotatorio de la fórmula (-)-I en forma de fracciones cromatográficas separadas.

Obtención alternativa de compuestos de la fórmula I en
10 la forma enantioméricamente pura

- Un método alternativo de obtención de compuestos de la fórmula I en forma enantioméricamente pura consiste en partir de una forma enantioméricamente pura del producto intermedio de la fórmula (5), que a su vez se obtiene partiendo de una
15 forma enantioméricamente pura del producto intermedio de la fórmula (4). Un método de obtención de compuestos de la fórmula (4) en forma enantioméricamente pura consiste en la separación quiral de los correspondientes compuestos racémicos de la fórmula (4). La separación quiral puede llevarse
20 a cabo por cromatografía de líquidos de alta eficacia (HPLC) empleando una fase estacionaria quiral, con preferencia Chiralpak AD. Una vez realizada con éxito la separación quiral se aíslan el enantiómero dextrorrotatorio de la fórmula (+)-(4) y el enantiómero levorrotatorio de la fórmula
25 (-)-(4) en forma de fracciones cromatográficas separadas.

Los compuestos enantioméricamente puros de la fórmula (4) pueden convertirse en el compuesto enantioméricamente puro de la fórmula (5) y después en los compuestos

61

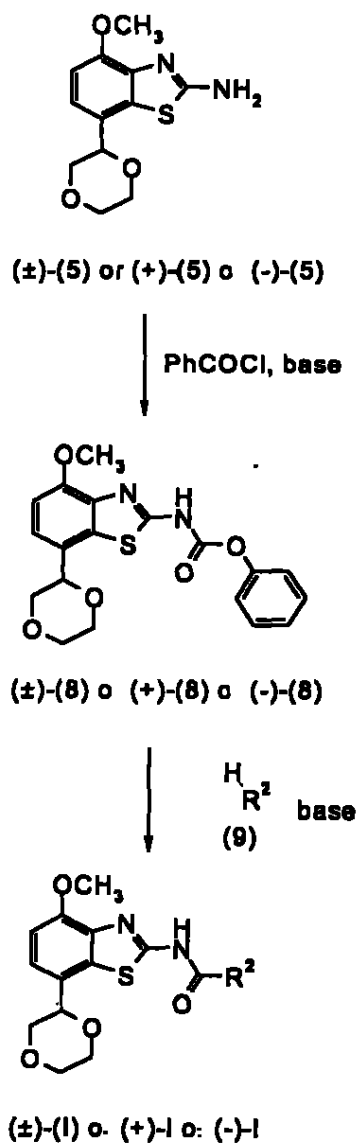
77

enantioméricamente puros de la fórmula I empleando los mismos métodos ya descritos para la transformación análoga de los compuestos racémicos (±)-(4) en (±)-I vía (±)-(5).

Obtención alternativa de compuestos de la fórmula I

- 5 Un método alternativo de obtención de compuestos de la fórmula I es a partir de un compuesto de la fórmula (8), cuya obtención se presenta en el siguiente reacción esquema 2.

Esquema 2



en la que R^2 es piperidin-1-ilo sin sustituir o mono- o di-sustituido por hidroxil, hidroxil-alquilo inferior, alquilo inferior o $-(CH_2)_m-O$ -alquilo inferior; o es morfolinilo; o es -1-oxa-8-aza-espiro[4.5]decan-8-ilo; o es $-NR'R''$, en el que R' y R'' con independencia entre sí son alquilo inferior, $-(CH_2)_o-O$ -alquilo inferior, cicloalquilo, opcionalmente mono- o di-sustituido por hidroxil o alquilo inferior; m es 0 ó 1; y "o" es 1 ó 2.

Obtención del compuesto de la fórmula (8)

10 Un método de obtención del compuesto de la fórmula (8) consiste en el tratamiento del compuesto de la fórmula (5) con un ligero exceso de cloroformiato de fenilo en un disolvente orgánico, con preferencia diclorometano, en presencia de una base, con preferencia piridina. Se lleva a
15 cabo la reacción a una temperatura comprendida entre 0 °C y temperatura ambiente durante unas 1-16 horas, con preferencia durante 16 horas. Se aísla el producto de la fórmula (8) por métodos convencionales y se purifica con preferencia por cromatografía o recristalización.

20 El compuesto de la fórmula (8) puede obtenerse en forma racémica o enantioméricamente pura, en función de si el material de partida de la fórmula (5) está presente en forma racémica o enantioméricamente pura.

Obtención de compuestos de la fórmula I

25 Un método de obtención de compuestos de la fórmula I consiste en el tratamiento del compuesto de la fórmula (8) con un exceso de una amina apropiada de la fórmula (9), que puede ser un producto comercial o puede obtenerse por métodos

ya conocidos de la técnica. Se lleva a cabo la reacción en un disolvente orgánico, con preferencia cloroformo, que contiene una base, con preferencia la *N*-etil-diisopropilamina o piridina, a una temperatura elevada, con preferencia 50 °C, 5 durante 2-24 horas, con preferencia 16 horas. Se aísla el producto de la fórmula I por métodos convencionales y se purifica con preferencia por cromatografía o recristalización.

El compuesto de la fórmula I puede obtenerse en forma 10 racémica o enantioméricamente pura, en función de si el material de partida de la fórmula (8) está presente en forma racémica o enantioméricamente pura.

Conversión de compuestos de la fórmula I en otros
compuestos de la fórmula I que llevan un sustituyente R²
15 modificado

Cuando el compuesto de la fórmula I lleva un sustituyente R² provisto de un grupo funcional químicamente reactivo, por ejemplo cuando R² contiene un grupo funcional haluro de bencilo o un grupo funcional 2-halo-piridilo, el 20 compuesto de la fórmula I puede convertirse en otro compuesto de la fórmula I que lleva un sustituyente R² modificado, mediante reacciones en las que interviene el grupo funcional reactivo contenido en el sustituyente R² original. Dichas transformaciones pueden llevarse a cabo mediante métodos bien 25 conocidos de la técnica y los ejemplos específicos podrán extraerse de los ejemplos que se facilitan a continuación. A saber, pueden hacerse reaccionar compuestos de la fórmula I que llevan sustituyentes R² provisto de un grupo funcional

haluro de bencilo o un grupo funcional 2-halo-piridilo con reactivos alcohol o amina nucleófilos, obteniéndose compuestos de la fórmula I que llevan sustituyentes R^2 provistos de grupos funcionales éter de bencilo y bencilamina, respectivamente o grupos funcionales éter de piridil-2-ilo o piridil-2-il-amino.

Aislamiento y purificación de los compuestos

El aislamiento y purificación de los compuestos y productos intermedios aquí descritos puede realizarse, si se desea, por cualquier procedimiento idóneo de separación o purificación, por ejemplo, filtración, extracción, cristalización, cromatografía de columna, cromatografía de capa fina, cromatografía de capa gruesa, cromatografía de líquidos preparativa de presión alta o baja, o una combinación de estos procedimientos. Las ilustraciones específicas de los procedimientos idóneos de separación y aislamiento pueden tomar como referencia las obtenciones y ejemplos descritos a continuación. Sin embargo es obvio que se puede aplicar otro tipo equivalente de separación y aislamiento.

Sales de compuestos de la fórmula I

Los compuestos de la fórmula I pueden ser básicos, por ejemplo cuando el resto R contiene un grupo básico, por ejemplo un resto amina alifática o aromática. En tales casos, los compuestos de la fórmula I pueden convertirse en la correspondiente sal de adición de ácido.

La conversión se realiza por tratamiento por lo menos con una cantidad estequiométrica de un ácido apropiado, por

ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, etcétera, y ácidos orgánicos, por ejemplo el ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, 5 ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, etcétera. La base libre se disuelve por ejemplo en un 10 disolvente orgánico inerte, por ejemplo el éter de dietilo, acetato de etilo, cloroformo, etanol o metanol, etcétera, y el ácido se añade disuelto en un disolvente similar. Se mantiene la temperatura entre 0°C y 50°C. La sal resultante precipita espontáneamente o puede disolverse en un disolvente 15 menos polar.

Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de la fórmula I pueden convertirse en las correspondientes bases libres por tratamiento por lo menos con un equivalente estequiométrico de una base idónea, por ejemplo hidróxido 20 sódico o potásico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, amoníaco, etcétera.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables poseen propiedades farmacológicas valiosas. Se ha observado en concreto que los 25 compuestos de la presente invención son ligandos de receptores de adenosina y poseen una gran afinidad con el receptor A_{2A} de adenosina y una buena selectividad con respecto a los receptores A_1 y A_3 .

Los compuestos se investigan con arreglo a los ensayos que se describen seguidamente.

Receptor de adenosina A₁ humano

El receptor de adenosina A₁ humano se expresa de modo recombinate en células de ovario de hámster chino (CHO) empleando un sistema de expresión de virus de bosque semliki. Se recogen las células, se lavan dos veces por centrifugación, se homogeneizan y se lavan de nuevo por centrifugación. El perdigón final de membrana, lavado, se suspende en un tampón Tris (50 mM) que contiene 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂ y 10 mM MgCl₂ (pH 7,4) (tampón A). El ensayo de fijación de la [³H]-DPCPX ([propil-³H]8-ciclopentil-1,3-dipropixantina; 0,6 nM) se lleva a cabo en placas de 96 hoyos en presencia de 2,5 µg de proteína de membrana, 0,5 mg de esferillas de Ysi-poli-l-lisina SPA y 0,1 U de adenosina-desaminasa en un volumen final de 200 µl de tampón A. Se define la fijación no específica empleando un congénere de xantina-amina (XAC; 2 µM). Se ensayan los compuestos en 10 concentraciones desde 10 µM hasta 0,3 nM. Se realizan todos los ensayos por duplicado y se repiten por lo menos dos veces. Se incuban las placas de ensayo durante 1 hora a temperatura ambiente antes de la centrifugación y después se determina la fijación de ligando con un contador de centelleo Packard Topcount. Se calculan los valores IC₅₀ empleando un programa de ajuste de curva no lineal y se calculan los valores K_i aplicando la ecuación de Cheng-Prussoff.

Receptor de adenosina A_{2A} humano

7

77

El receptor de adenosina A_{2A} humano se expresa de modo recombinante en células de ovario de hámster chino (CHO) empleando un sistema de expresión de virus de bosque semliki. Se recogen las células, se lavan dos veces por centrifugación, se homogeneizan y se lavan de nuevo por centrifugación. El perdigón final de membrana, lavado, se suspende en un tampón Tris (50 mM) que contiene 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂ y 10 mM MgCl₂ (pH 7,4) (tampón A). El ensayo de fijación del [³H]-SCH-58261 (Dionisotti y col., Br. J. Pharmacol. 121, 353, 1997; 1 nM) se lleva a cabo en placas de 96 hoyos en presencia de 2,5 µg de proteína de membrana, 0,5 mg de esferillas de Ysi-poli-l-lisina (SPA y 0,1 U de adenosina-desaminasa en un volumen final de 200 µl de tampón A. Se define la fijación no específica empleando un congénere de xantina-amina (XAC; 2 µM). Se ensayan los compuestos en 10 concentraciones desde 10 µM hasta 0,3 nM. Se realizan todos los ensayos por duplicado y se repiten por lo menos dos veces. Se incuban las placas de ensayo durante 1 hora a temperatura ambiente antes de la centrifugación y después se determina la fijación de ligando con un contador de centelleo Packard Topcount. Se calculan los valores IC₅₀ empleando un programa de ajuste de curva no lineal y se calculan los valores K_i aplicando la ecuación de Cheng-Prussoff.

Se ha observado que los compuestos de la fórmula I tienen buena afinidad con el receptor A_{2A} y una gran selectividad respecto a los receptores A₁ y A₃. El hA₂ pK_i de los compuestos presentes se sitúa entre 7,11 y 9,38. Los compuestos preferidos tienen valores hA₂ pK_i > 9,0.

Ejemplo n°	hA ₂ (pK _i)	Selectividad con hA ₁
5	8,84	1421
6	8,88	1582
14	8,92	1828
15	9,02	1758
16	9,08	1005
17	9,17	3874
18	9,01	7378
29	8,97	2850
30	9,05	6138
31	8,91	2718
32	9,19	5404
33	9,15	1238
34	9,38	4503
36	9,27	1411
37	9,14	10082
39	8,97	674
49	9,07	2319
52	9,30	3141
53	9,08	8832

Los compuestos de la fórmula I y las sales farmacéu-
ticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I pueden
5 utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparados
farmacéuticos. Los preparados farmacéuticos pueden adminis-

trarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede realizarse también por vía rectal, p.ej. en 5 forma de supositorios, parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de la fórmula I pueden procesarse con excipientes inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para fabricar los preparados farmacéuticos. Los exci- 10 pientes para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura pueden ser la lactosa, el almidón de maíz o derivados de los mismos, el talco, los ácidos esteáricos y sus sales, etcétera. Los excipientes idóneos para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites 15 vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos, etcétera. Sin embargo, en función de la naturaleza del principio activo puede que no sea necesario el uso de excipientes en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Los excipientes idóneos para la fabricación de soluciones y 20 jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, glicerina, aceites vegetales, etcétera. Los excipientes idóneos para supositorios son por ejemplo, aceites naturales o hidrogenados, ceras, grasas, polioles semi-líquidos y líquidos, etcétera.

Los preparados farmacéuticos pueden llevar además 25 conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromas, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes

enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener además otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Los medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un
5 excipiente terapéuticamente inerte son también objeto de la presente invención, así como un proceso para su fabricación, que consiste en incorporar uno o varios compuestos de la fórmula I y/o sales de adición de ácido farmacéuticamente
10 aceptables y, si se desea, una o varias sustancias terapéuticamente activas adicionales a una forma de administración galénica junto con uno o varios excipientes terapéuticamente inerte.

De acuerdo con la invención, los compuestos de la fórmula I así como sus sales farmacéuticamente aceptables son
15 útiles para el control o prevención de enfermedades basadas en la actividad antagonista del receptor de adenosina, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la neuroprotección, la esquizofrenia, la ansiedad, el dolor, los déficits de respiración, la depresión, el asma,
20 las reacciones alérgicas, la hipoxia, la isquemia, el ataque epiléptico y el abuso de sustancias. Además, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles como agentes sedantes, relajantes musculares, antipsicóticos, antiepilépticos, anticonvulsivos y cardioprotectores y para la fabricación de los medicamentos correspondientes.
25

Las indicaciones más preferidas con arreglo a la presente invención son aquellas que incluyen trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo el tratamiento o

97

81

prevención de ciertos trastornos depresivos, la neuroprotección y la enfermedad de Parkinson.

La dosis puede variar dentro de amplios límites y, evidentemente, tendrá que ajustarse a las peculiaridades individuales en cada caso concreto. Para la administración oral, la dosis para adultos puede variar entre 0,01 mg y 1000 mg de un compuesto de la fórmula general I por día o la cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosis diaria puede administrarse en forma de dosis única o puede dividirse en varias subdosis y, además, el límite superior podrá rebasarse a criterio del facultativo.

Formulación de tabletas (granulación húmeda)

ele-	<u>ingrediente</u>	<u>mg/tableta</u>			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
15	<u>mento</u>				
	1. compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
	2. lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
	3. Sta-Rx 1500	6	6	6	30
	4. celulosa microcristalina	30	30	30	150
20	5. estearato magnésico	1	1	1	1
	total	167	167	167	831

Procedimiento de fabricación

1. Se mezclan los elementos 1, 2, 3 y 4 y se granulan con agua purificada.
- 25 2. Se secan los gránulos a 50°C.
3. Se pasan los gránulos por un molino adecuado.
4. Se añade el elemento 5 y se realiza el mezclado durante tres minutos; se prensan en una prensa idónea.

5 Formulación de cápsulas

	<u>ele- ingre-</u> <u>mento</u>	<u>mg/cápsula</u>			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
	1. compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
	2. lactosa hidratada	159	123	148	---
10	3. almidón de maíz	25	35	40	70
	4. talco	10	15	10	25
	5. estearato magnésico	1	2	2	5
	total	200	200	300	600

Procedimiento de fabricación

- 15 1. Se mezclan los elementos 1, 2 y 3 en una mezcladora apropiada durante 30 minutos.
2. Se añaden los elementos 4 y 5 y se mezclan durante 3 minutos.
3. Se envasa en cápsulas apropiadas.

20 EJEMPLOS

La obtención y ejemplos siguientes ilustran la invención, pero no deben tomarse como una limitación de su alcance.

Ejemplo 1

25 (±)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-metil-isonicotinamida

a) [7-(5,6-dihidro-[1,4]dioxin-2-il)-4-metoxi-benzotiazol-2-il]-carbamato de metilo

30

A una solución agitada de 13,0 g (35,7 mmoles) de (7-yodo-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-carbamato de metilo en 200 ml de dioxano se le añaden 20,1 g (53,6 mmoles) de tributil-(5,6-dihidro-[1,4]dioxin-2-il)-estannano, 616 mg (1,07 mmoles) de bis(dibencilidenacetona)paladio, 1,33 g (5,71 mmoles) de trifurilfosfina y 7,46 ml (53,6 mmoles) de trietilamina. Se calienta la mezcla a 100 °C durante 16 h y se vierte sobre agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Por cromatografía flash (1/4-1/2 acetona/hexano) seguida de trituración en éter se obtienen 5,20 g (45 %) de [7-(5,6-dihidro-[1,4]dioxin-2-il)-4-metoxi-benzotiazol-2-il]-carbamato de metilo en forma de sólido blanco. EM-ES m/e (%): 323 (M+H⁺, 100).

15 b) (±)-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-carbamato de metilo

A una solución agitada de 4,90 g (15,2 mmoles) de [7-(5,6-dihidro-[1,4]dioxin-2-il)-4-metoxi-benzotiazol-2-il]-carbamato de metilo en 250 ml dioxano y 5 ml ácido acético se le añaden 4,9 g de paladio al 10 % sobre carbón y después se agita la mezcla durante 24 h a temperatura ambiente con una presión de hidrógeno de 10 bar. Después se filtra la mezcla, se lava con dioxano y se concentra el líquido filtrado con vacío. Por trituración en acetona se obtienen 3,90 g (79 %) del (±)-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-carbamato de metilo en forma de sólido blanco. EM-ES m/e (%): 325 (M+ H⁺, 100).

7

8A

c) (±)-7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina

A una solución agitada de 1,10 g (3,39 mmoles) de (±)-
(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-carbamato de
5 metilo en 50 ml dioxano y 50 ml de etilenglicol se le añaden
100 ml de una solución acuosa 5 N de hidróxido sódico y se
calienta la mezcla a 100 °C durante 16 h. Se enfría la mezcla
a temperatura ambiente, se vierte sobre agua y se extrae tres
veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se
10 lavan con salmuera, a continuación se secan con sulfato
sódico y se concentra n con vacío. Por trituration en metanol
se obtienen 0,66 g (73 %) de la (±)-7-[1,4]dioxan-2-il-4-
metoxi-benzotiazol-2-ilamina en forma de sólido blanco. EM-ES
m/e (%): 267 (M+ H⁺, 100).

15 d) (±)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-
il)-2-metil-isonicotinamida

A una solución agitada de 85 mg (0,49 mmoles) clor-
hidrato del ácido 2-metil-isonicotínico en 10 ml THF se le
añaden 214 mg (0,56 mmoles) de HATU y 0,16 ml (0,94 mmoles)
20 de N-etildiisopropilamina y se prosigue la agitación a
temperatura ambiente durante 1 h. A continuación se añaden
100 mg (0,38 mmoles) de (±)-7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-ben-
zotiazol-2-ilamina y se prosigue la agitación a temperatura
ambiente durante 24 h. Entonces se vierte la mezcla
25 reaccionante sobre una solución acuosa saturada de
bicarbonato sódico y se extrae tres veces con acetato de
etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato
sódico y se concentran con vacío. Por trituration en éter se

obtienen 95 mg (66 %) de la (±)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-metil-isonicotinamida en forma de sólido blanco. EM-ES m/e (%): 386 (M+H⁺, 100).

De manera similar se obtiene:

5 **Ejemplo 2**

(±)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-4-fluor-benzamida

A partir de ácido 4-fluor-benzoico, HATU y N-etildiisopropilamina en THF y posterior tratamiento con (±)-7-[1,4]-
10 dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina. EM-ES m/e (%): 389 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 3

(±)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-morfolin-4-il-isonicotinamida

15 **a) (±)-2-bromo-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-isonicotinamida**

A una solución agitada de 296 mg (1,46 mmoles) de ácido 2-bromo-isonicotínico en 10 ml THF se le añaden 642 mg (1,69 mmoles) de HATU y 0,29 ml (1,69 mmoles) de N-etildiisopropil-
20 amina y se prosigue la agitación a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación se añaden 300 mg (1,13 mmoles) de (±)-7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina y se prosigue la agitación a temperatura ambiente durante 24 h. Después se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución
25 acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Por trituración en éter se obtienen 370 mg (73 %) de la (±)-2-bromo-N-(7-

[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-isonicotinamida en forma de sólido ligeramente amarillo. EM-ES m/e (%): 452 ($M\{Br^{81}\}+H^+$, 100), 450 ($M\{Br^{79}\}+H^+$, 95).

b) (±)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-morfolin-4-il-isonicotinamida

En un tubo de presión de paredes gruesas de vidrio, provisto de un tapón de Teflon, se calienta a 140°C durante 24 h una suspensión agitada de 150 mg (0,33 mmoles) de (±)-2-bromo-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-isonicotinamida, 217 mg (0,67 mmoles) de carbonato de cesio y unos pocos cristales de 2,6-di-tert-butil-p-cresol en 2,90 ml (3,33 mmoles) de morfolina. A continuación se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se vierte sobre agua. Se extrae la mezcla reaccionante tres veces con acetato de etilo y se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Por cromatografía flash (acetato de etilo) seguida por trituración en éter se obtienen 65 mg (43 %) de la (±)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-morfolin-4-il-isonicotinamida en forma de sólido ligeramente amarillo. EM-ES m/e (%): 457 ($M+H^+$, 100).

De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtiene

Ejemplo 4

(±)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-metoxi-isonicotinamida

A partir de clorhidrato de ácido 2-metoxi-isonicotínico, HATU y N-etildisopropilamina en THF y posterior

tratamiento con (±)-7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina. EM-ES m/e (%): 402 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 5

(±)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-isonicotinamida

A una solución agitada de 180 mg (0,40 mmoles) de (±)-2-bromo-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-isonicotinamida en 10 ml DMF se le añaden 298 mg (0,80 mmoles) de tributil-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-estannano, 34 mg (0,05 mmoles) de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), 63 mg (0,24 mmoles) de trifenilfosfina, 136 mg (3,20 mmoles) de cloruro de litio y una punta de espátula de 2,6-di-tert-butil-4-metilfenol. Se calienta la mezcla a 100°C durante 24 h y después se concentra con vacío. Por cromatografía flash (acetato de etilo) se obtienen 140 mg (77 %) de la (±)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-isonicotinamida en forma de sólido blanco mate. EM-ES m/e (%): 454 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 6

(±)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-(tetrahidro-piran-4-il)-isonicotinamida

A una solución agitada de 130 mg (0,29 mmoles) de (±)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-isonicotinamida en 10 ml metanol y 10 ml diclorometano se le añade una punta de espátula de paladio al 10 % sobre carbón y después se agita la mezcla durante 16 h a temperatura ambiente con una atmósfera de hidrógeno. Después se filtra la mezcla, se lava con diclorometano y se concentra

el líquido filtrado con vacío. Por cromatografía flash (2/49/49 metanol/diclorometano/acetato de etilo) seguida por la trituración en éter se obtienen 60 mg (46 %) de (±)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-(tetrahidro-pi-
5 ran-4-il)-isonicotinamida en forma de sólido cristalino blanco. EM-ES m/e (%): 456 (M+H⁺, 100).

De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtiene
Ejemplo 7

(±)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-
10 isopropil-isonicotinamida

A partir de ácido 2-isopropil-isonicotínico, HATU y N-etildiisopropilamina en THF y posterior tratamiento con (±)-7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina. EM-ES m/e (%): 414 (M+H⁺, 100).

15 **Ejemplo 8**

(±)-2-tert-butil-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzo-
tiazol-2-il)-isonicotinamida

A partir de ácido 2-tert-butil-isonicotínico, HATU y N-etildiisopropilamina en THF y posterior tratamiento con (±)-
20 7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina. EM-ES m/e (%): 428 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 9

(±)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-
fenil-acetamida

25 A partir de ácido fenilacético, HATU y N-etildiisopropilamina en THF y posterior tratamiento con (±)-7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina. EM-ES m/e (%): 385 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 10

(±)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-(6-metil-piridin-3-il)-acetamida

A partir de ácido (6-metil-piridin-3-il)-acético, HATU
5 y N-etildiisopropilamina en THF y posterior tratamiento con
(±)-7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina. EM-ES
m/e (%): 400 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 11

(±)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-
10 piridin-2-il-acetamida

A partir de clorhidrato del ácido 2-piridilacético,
HATU y N-etildiisopropilamina en THF y posterior tratamiento
con (±)-7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina.
EM-ES m/e (%): 386 (M+H⁺, 100).

15 De modo similar al descrito en el ejemplo 3 se obtiene

Ejemplo 12

(±)-2-azetidín-1-il-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-ben-
zotiazol-2-il)-isonicotinamida

A partir de (±)-2-bromo-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-
20 benzotiazol-2-il)-isonicotinamida con carbonato de cesio y
azetidina. EM-ES m/e (%): 427 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 13

(-)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-
metoxi-isonicotinamida

25 y ejemplo 14

(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-
metoxi-isonicotinamida

Se someten a separación por HPLC quiral (fase estacionaria: Chiralpak AD; caudal: 1 ml.min⁻¹ a 30 bar; eluyente: etanol/heptano 1/4) 50 mg de (±)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-metoxi-isonicotinamida

5. obteniéndose 18 mg de (-)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-metoxi-isonicotinamida que tiene un HPLC-R_t = 22,5 min, [α]_D²⁰ = -31,6° (c = 0,81, CHCl₃), EM-ES m/e (%): 402 (M+H⁺, 100) y 18 mg de (+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-metoxi-isonicotinamida que tiene un HPLC-R_t = 32,2 min, [α]_D²⁰ = +27,1° (c = 1,02, CHCl₃), EM-ES m/e (%): 402 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 15

(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-metil-isonicotinamida

- 15 a) [7-(5,6-dihidro-[1,4]dioxin-2-il)-4-metoxi-benzotiazol-2-il]-carbamato de etilo

A una solución agitada de 5,0 g (13,2 mmoles) de (7-yodo-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-carbamato de etilo en 60 ml dioxano se le añaden 6,94 g (18,5 mmoles) de tributil-(5,6-dihidro-[1,4]dioxin-2-il)-estannano, 456 mg (0,79 mmoles) de bis(dibencilidenacetona)paladio y 491 mg (2,12 mmoles) de trifurilfosfina. Se calienta la mezcla a 100 °C durante 3 h, después se enfría a temperatura ambiente y se concentra con vacío. Por cromatografía flash (5/95 acetona/diclorometano) se obtienen 4,00 g (90%) de [7-(5,6-dihidro-[1,4]dioxin-2-il)-4-metoxi-benzotiazol-2-il]-carbamato de etilo en forma de espuma ligeramente amarilla. EM-ES m/e (%): 337 (M+H⁺, 100).

b) (±)-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-
carbamato de etilo

A una solución agitada de 12,0 g (35,7 mmoles) de [7-(5,6-dihidro-[1,4]dioxin-2-il)-4-metoxi-benzotiazol-2-il]-
5 carbamato de etilo en 600 ml dioxano y 12 ml de ácido acético
se le añaden 12 g de paladio al 10 % sobre carbón y después
se agita la mezcla durante 48 h a temperatura ambiente con
una presión de hidrógeno de 10 bar. Después se filtra la
mezcla, se lava con dioxano y se concentra el líquido
10 filtrado con vacío. Por cromatografía flash (1/1 acetona/di-
clorometano) seguida por una trituración en éter y hexano se
obtienen 7,50 g (62 %) de (±)-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-
benzotiazol-2-il)-carbamato de etilo en forma de sólido
blanco. EM-ES m/e (%): 339 (M+ H⁺, 100).

15 c) (+)-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-
carbamato de etilo

Se someten a separación por HPLC quirral 9,00 g de (±)-
(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-carbamato de
etilo, inyectando 1,00 g del compuesto para el análisis
20 cromatográfico (fase estacionaria: Chiralpak AD; caudal: 35
ml.min⁻¹ a 17 bar; eluyente: etanol/heptano 15/85), obtenién-
dose 3,30 g de (+)-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-
2-il)-carbamato de etilo que tiene un HPLC-R_t = 150 min,
[α]_D²⁰ = +24,4° (c = 0,82, CHCl₃), EM-ES m/e (%): 339 (M+H⁺,
25 100) y 3,10 g de (-)-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotia-
zol-2-il)-carbamato de etilo que tiene un HPLC-R_t = 220 min,
[α]_D²⁰ = -22,2° (c = 1,00, CHCl₃), EM-ES m/e (%): 339 (M+H⁺,
100).

d) (+)-7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilami-
na

A una solución agitada de 3,30 g (9,75 mmoles) de (+)-
(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-carbamato de
5 etilo en 200 ml de dioxano y 20 ml de etilenglicol se le
añaden 200 ml de una solución acuosa 2 N de hidróxido
potásico y se calienta la mezcla a 100 °C durante 2 días. Se
enfria la mezcla a temperatura ambiente, se vierte sobre agua
y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las
10 fases orgánicas, se lavan con salmuera, después se secan con
sulfato sódico y se concentran con vacío. Por cromatografía
flash (1/9 acetona/diclorometano) seguida por una trituration
en acetato de etilo se obtienen 2,18 g (84 %) de (+)-7-
[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina en forma de
15 sólido blanco mate. $[\alpha]_D^{20} = +28,2^\circ$ ($c = 0,92$, CHCl_3), EM-ES
m/e (%): 267 ($\text{M} + \text{H}^+$, 100).

e) (+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-
il)-2-metil-isonicotinamida

A una solución agitada de 85 mg (0,49 mmoles) de
20 clorhidrato del ácido 2-metil-isonicotínico en 10 ml THF se
le añaden 214 mg (0,56 mmoles) de HATU y 0,16 ml (0,94
mmoles) de N-etildiisopropilamina y se prosigue la agitación
a temperatura ambiente durante 2 h. Se añaden a continuación
100 mg (0,38 mmoles) de (+)-7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-
25 benzotiazol-2-ilamina y se prosigue la agitación a tempera-
tura ambiente durante 16 h. Se vierte la mezcla reaccionante
sobre una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se
extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases

orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Por cromatografía flash (acetona) seguida por una trituración en éter se obtienen 100 mg (69 %) de (+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-metil-isonicotinamida en forma de sólido blanco. $[\alpha]_D^{20} = +43,8^\circ$ ($c = 1,04$, CHCl_3), EM-ES m/e (%): 386 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

De manera similar se obtiene:

Ejemplo 16

(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-4-fluor-benzamida

A partir de ácido 4-fluor-benzoico, HATU y N-etildiidisopropilamina en THF y posterior tratamiento con (+)-7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina. $[\alpha]_D^{20} = +13,3^\circ$ ($c = 0,32$, DMSO), EM-ES m/e (%): 389 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Ejemplo 17

(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-morfolin-4-il-isonicotinamida

a) (+)-2-bromo-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-isonicotinamida

A una solución agitada de 789 mg (3,91 mmoles) de ácido 2-bromo-isonicotínico en 50 ml THF se le añaden 1,71 g (4,51 mmoles) de HATU y 1,29 ml (7,51 mmoles) de N-etildiidisopropilamina y se prosigue la agitación a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación se añaden 800 mg (3,00 mmoles) de (+)-7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina y se prosigue la agitación a temperatura ambiente durante 24 h. Después se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrae tres veces

con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Por cromatografía flash (acetona) seguida por una trituración en éter se obtienen 1,35 g (99 %) de la (+)-2-bromo-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-isonicotinamida en forma de sólido ligeramente amarillo. $[\alpha]_D^{20} = +12,9^\circ$ ($c = 0,76$, CHCl_3), EM-ES m/e (%): 452 ($\text{M}(\text{Br}^{81}) + \text{H}^+$, 95), 450 ($\text{M}(\text{Br}^{79}) + \text{H}^+$, 100).

b) (+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-morfolin-4-il-isonicotinamida

10 En un tubo de presión con paredes gruesas de vidrio, provisto de un tapón de Teflon, se calienta a 100°C durante 16 h una suspensión agitada de 100 mg (0,22 mmoles) de (+)-2-bromo-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-isonicotinamida, 145 mg (0,44 mmoles) de carbonato de cesio y unos
15 pocos cristales de 2,6-di-tert-butil-p-cresol en 0,39 ml (4,44 mmoles) de morfolina. Después se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se concentra con vacío. Por cromatografía flash (1/1 acetona/hexano) seguida por una trituración en éter se obtienen 35 mg (35 %) de (+)-N-(7-
20 [1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-morfolin-4-il-isonicotinamida en forma de sólido blanco. $[\alpha]_D^{20} = +63,7^\circ$ ($c = 0,63$, CHCl_3), EM-ES m/e (%): 457 ($\text{M} + \text{H}^+$, 100).

De manera similar se obtiene:

Ejemplo 18

25 **(+)-2-azetidín-1-il-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-isonicotinamida**

A partir de (+)-2-bromo-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-isonicotinamida con carbonato de cesio y

azetidina. $[\alpha]_D^{20} = +25,5^\circ$ ($c = 0,26$, CHCl_3), EM-ES m/e (%):
427 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Ejemplo 19

(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-
5 morfolin-4-ilmetil-isonicotinamida

a) (+)-2-clorometil-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-
benzotiazol-2-il)-isonicotinamida

A una solución agitada de 503 mg (2,93 mmoles) de ácido
2-clorometil-isonicotínico en 50 ml de THF se le añaden 1,28
10 g (3,38 mmoles) de HATU y 0,96 ml (5,63 mmoles) de N-etil-
diisopropilamina y se prosigue la agitación a temperatura
ambiente durante 2 h. A continuación se añaden 600 mg (2,25
mmoles) de (+)-7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il-
amina y se prosigue la agitación a temperatura ambiente
15 durante 24 h. Después se vierte la mezcla reaccionante sobre
una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se
extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases
orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con
vacío. Por cromatografía flash (acetona) seguida por una
20 trituración en éter se obtienen 450 mg (48 %) de (+)-2-
clorometil-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-
isonicotinamida en forma de sólido ligeramente amarillo.
 $[\alpha]_D^{20} = +12,1^\circ$ ($c = 0,41$, CHCl_3), EM-ES m/e (%): 422
($\text{M}(\text{Cl}^{37})+\text{H}^+$, 35), 420 ($\text{M}(\text{Cl}^{35})+\text{H}^+$, 100).

25 b) (+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-
il)-2-morfolin-4-ilmetil -isonicotinamida

Se trata con ultrasonidos a temperatura ambiente
durante 10 minutos una suspensión de 100 mg (0,24 mmoles) de

(+)-2-clorometil-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-isonicotinamida, 155 mg (0,48 mmoles) de carbonato de cesio y 0,42 ml (4,76 mmoles) de morfolina. A continuación se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Por cromatografía flash (1/1 acetona/hexano) seguida por una trituración en éter y hexano se obtienen 70 mg (62%) de (+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-morfolin-4-ilmetil-isonicotinamida en forma de sólido blanco mate. $[\alpha]_D^{20} = +89,2^\circ$ ($c = 0,49$, CHCl_3), EM-ES m/e (%): 471 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

10 De modo similar se obtiene:

Ejemplo 20

(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-pirrolidin-1-ilmetil-isonicotinamida

A partir de (+)-2-clorometil-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-isonicotinamida con carbonato de cesio y pirrolidina. $[\alpha]_D^{20} = +43,0^\circ$ ($c = 0,71$, CHCl_3), EM-ES m/e (%): 455 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Ejemplo 21

(+)-2-dietilaminometil-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-isonicotinamida

A partir de (+)-2-clorometil-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-isonicotinamida con carbonato de cesio y dietilamina. $[\alpha]_D^{20} = +48,9^\circ$ ($c = 1,02$, CHCl_3), EM-ES m/e (%): 457 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

25 Ejemplo 22

(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil-isonicotinamida

94

A partir de (+)-2-clorometil-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-isonicotinamida con carbonato de cesio y N-(2-metoxietil)metilamina. $[\alpha]_D^{20} = +58,7^\circ$ (c = 1,01, CHCl₃), EM-ES m/e (%): 473 (M+H⁺, 100).

5 **Ejemplo 23**

(+)-*cis*-3-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-1-metil-urea

a) (+)-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-carbamato de fenilo

10 A una suspensión agitada de 450 mg (1,69 mmoles) de (+)-7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina y 0,41 ml (5,07 mmoles) de piridina en 10 ml de diclorometano se le añaden a 0°C 0,28 ml (2,20 mmoles) de cloroformiato de fenilo y se prosigue la agitación a temperatura ambiente durante 16

15 h. A continuación se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Por cromatografía flash (1/1 acetona/heptano) seguida

20 por una trituración en éter y hexano se obtienen 630 mg (96 %) de (+)-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-carbamato de fenilo en forma de sólido blanco. $[\alpha]_D^{20} = +13,6^\circ$ (c = 0,32, CHCl₃), EM-ES m/e (%): 387 (M+H⁺, 100).

b) (+)-*cis*-3-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-1-metil-urea

25

A una solución agitada de 100 mg (0,26 mmoles) de (+)-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-carbamato de fenilo y 0,06 ml (0,78 mmoles) de piridina en 5 ml de

4

48

cloroformo se le añaden a temperatura ambiente 47 mg (0,36 mmoles) de *cis*-4-metilamino-ciclohexanol y se prosigue la agitación a 50°C durante 16 h. A continuación se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Por cromatografía flash (1/1 acetona/heptano después acetona) seguida por una trituración en éter y hexano se obtienen 75 mg (69 %) de (+)-*cis*-3-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-1-metil-urea en forma de sólido blanco. $[\alpha]_D^{20} = +18,8^\circ$ ($c = 1,07$, CHCl_3), EM-ES m/e (%): 422 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

10 De modo similar se obtiene:

Ejemplo 24

(+)-*trans*-3-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-1-metil-urea

A partir de (+)-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-carbamato de fenilo con *trans*-4-metilamino-ciclohexanol y piridina en cloroformo. $[\alpha]_D^{20} = +20,5^\circ$ ($c = 1,02$, CHCl_3), EM-ES m/e (%): 422 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Ejemplo 25

(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del ácido (+)-4-hidroxi-piperidina-1-carboxílico

A partir de (+)-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-carbamato de fenilo con 4-hidroxipiperidina y piridina en cloroformo. $[\alpha]_D^{20} = +29,4^\circ$ ($c = 1,01$, CHCl_3), EM-ES m/e (%): 394 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

25 **Ejemplo 26**

(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del ácido (+)-morfolina-4-carboxílico

A partir de (+)-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-carbamato de fenilo con morfolina y piridina en cloroformo. $[\alpha]_D^{20} = +43,1^\circ$ ($c = 1,05$, CHCl_3), EM-ES m/e (%): 380 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

5 **Ejemplo 27**

(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-etoximetil-isonicotinamida

A una solución de 50 mg (0,12 mmoles) de (+)-2-clorometil-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-isonicotinamida en 2 ml de etanol se le añaden 1,32 ml (3,57 mmoles) de una solución de etilato sódico (solución 2,71 M en etanol) y se somete la mezcla a ultrasonidos a temperatura ambiente durante 2 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y se extrae tres veces con diclorometano. Se secan las
15 fases orgánicas con sulfato sódico y se concentran con vacío. Por cromatografía flash (1/1 acetona/heptano) seguida por una trituración en éter se obtienen 35 mg (68 %) de (+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-etoximetil-isonicotinamida en forma de sólido blanco mate. $[\alpha]_D^{20} = +60,7^\circ$
20 ($c = 0,94$, CHCl_3), EM-ES m/e (%): 430 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

De manera similar se obtiene:

Ejemplo 28

(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-metoximetil-isonicotinamida

25 A partir de (+)-2-clorometil-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-isonicotinamida con metilato sódico en metanol. $[\alpha]_D^{20} = +65,1^\circ$ ($c = 0,55$, CHCl_3), EM-ES m/e (%): 416 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

97

De modo similar al descrito en el ejemplo 17 se obtiene

Ejemplo 29

(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida
del ácido (+)-4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridi-
5 nil-4'-carboxílico

A partir de (+)-2-bromo-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-isonicotinamida con carbonato de cesio y 4-hidroxipiperidina en DMF. $[\alpha]_D^{20} = +16,1^\circ$ ($c = 0,35$, DMSO), EM-ES m/e (%): 471 ($M+H^+$, 100).

10 **Ejemplo 30**

(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-(3-fluor-azetidin-1-il)-isonicotinamida

A partir de (+)-2-bromo-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-isonicotinamida con carbonato de cesio y
15 clorhidrato de 3-fluor-azetidina en DMF. $[\alpha]_D^{20} = +19,7^\circ$ ($c = 0,17$, $CHCl_3$), EM-ES m/e (%): 445 ($M+H^+$, 100).

Ejemplo 31

(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-(3-etoxi-azetidin-1-il)-isonicotinamida

20 A partir de (+)-2-bromo-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-isonicotinamida con carbonato de cesio y clorhidrato de 3-etoxi-azetidina en DMF. $[\alpha]_D^{20} = +44,3^\circ$ ($c = 0,57$, $CHCl_3$), EM-ES m/e (%): 471 ($M+H^+$, 100).

Ejemplo 32

25 (+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-(3-metoxi-azetidin-1-il)-isonicotinamida

A partir de (+)-2-bromo-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-isonicotinamida con carbonato de cesio y

710A

clorhidrato de 3-metoxi-azetidina en DMF. $[\alpha]_D^{20} = +42,5^\circ$ ($c = 0,44$, CHCl_3), EM-ES m/e (%): 457 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

De modo similar al descrito en el ejemplo 15 se obtiene

Ejemplo 33

5 **(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-4-metoxi-benzamida**

A partir de ácido para-anísico, HATU y N-etildiisopropilamina en THF y posterior tratamiento con (+)-7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina. $[\alpha]_D^{20} = +28,2^\circ$ ($c =$
10 0,33, CHCl_3), EM-ES m/e (%): 401 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Ejemplo 34

(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-4-metil-benzamida

A partir de ácido para-toluico, HATU y N-etildiisopropilamina en THF y posterior tratamiento con (+)-7-[1,4]-
15 dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina. $[\alpha]_D^{20} = +35,1^\circ$ ($c = 0,84$, CHCl_3), EM-ES m/e (%): 385 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Ejemplo 35

20 **(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2,4-dimetil-benzamida**

A partir de ácido 2,4-dimetilbenzoico, HATU y N-etildiisopropilamina en THF y posterior tratamiento con (+)-7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina. $[\alpha]_D^{20} =$
 $+17,4^\circ$ ($c = 0,77$, CHCl_3), EM-ES m/e (%): 399 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

25 **Ejemplo 36**

(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del ácido (+)-benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico

95

102

99

A partir de ácido piperonílico, HATU y *N*-etilddiisopropilamina en THF y posterior tratamiento con (+)-7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina. $[\alpha]_D^{20} = +25,7^\circ$ ($c = 0,86$, CHCl_3), EM-ES m/e (%): 415 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

5 **Ejemplo 37**

(+)-*N*-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-3-metoxi-benzamida

A partir de ácido 3-metoxibenzoico, HATU y *N*-etilddiisopropilamina en THF y posterior tratamiento con (+)-7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina. $[\alpha]_D^{20} = +24,3^\circ$ ($c = 0,79$, CHCl_3), EM-ES m/e (%): 401 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Ejemplo 38

(+)-*N*-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-3-metil-benzamida

15 A partir de ácido meta-toluico, HATU y *N*-etilddiisopropilamina en THF y posterior tratamiento con (+)-7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina. $[\alpha]_D^{20} = +17,7^\circ$ ($c = 0,79$, CHCl_3), EM-ES m/e (%): 385 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Ejemplo 39

20 (+)-*N*-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-3-fluor-benzamida

A partir de ácido 3-fluorbenzoico, HATU y *N*-etilddiisopropilamina en THF y posterior tratamiento con (+)-7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina. $[\alpha]_D^{20} = +31,0^\circ$ ($c = 0,70$, CHCl_3), EM-ES m/e (%): 389 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Ejemplo 40

(+)-*N*-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-3,4-dimetoxi-benzamida

100

A partir de ácido 3,4-dimetoxibenzoico, HATU y *N*-etil-diisopropilamina en THF y posterior tratamiento con (+)-7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina. $[\alpha]_D^{20} = +33,4^\circ$ ($c = 0,53$, CHCl_3), EM-ES m/e (%): 431 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

5 **Ejemplo 41**

(+)-3-dimetilamino-*N*-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-benzamida

A partir de ácido 3-dimetilaminobenzoico, HATU y *N*-etildiisopropilamina en THF y posterior tratamiento con (+)-7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina. $[\alpha]_D^{20} = +18,7^\circ$ ($c = 1,06$, CHCl_3), EM-ES m/e (%): 414 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Ejemplo 42

(+)-*N*-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-3-metoxi-4-metil-benzamida

15 A partir de ácido 3-metoxi-4-metilbenzoico, HATU y *N*-etildiisopropilamina en THF y posterior tratamiento con (+)-7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina. $[\alpha]_D^{20} = +23,0^\circ$ ($c = 1,03$, CHCl_3), EM-ES m/e (%): 415 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Ejemplo 43

20 **(+)-*N*-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-fluor-benzamida**

A partir de ácido 2-fluorbenzoico, HATU y *N*-etildiisopropilamina en THF y posterior tratamiento con (+)-7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina. $[\alpha]_D^{20} = +20,0^\circ$ ($c = 1,00$, CHCl_3), EM-ES m/e (%): 389 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Ejemplo 44

(+)-*N*-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2,4-difluor-benzamida

101

A partir de ácido 2,4-difluorbenzoico, HATU y *N*-etil-diisopropilamina en THF y posterior tratamiento con (+)-7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina. $[\alpha]_D^{20} = +19,4^\circ$ ($c = 1,00$, CHCl_3), EM-ES m/e (%): 407 ($M+H^+$, 100).

5 **Ejemplo 45**

(+)-*N*-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-fluor-4-metoxi-benzamida

A partir de ácido 2-fluor-4-metoxibenzoico, HATU y *N*-etil-diisopropilamina en THF y posterior tratamiento con (+)-7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina. $[\alpha]_D^{20} = +19,4^\circ$ ($c = 1,02$, CHCl_3), EM-ES m/e (%): 419 ($M+H^+$, 100).

Ejemplo 46

(+)-4-dimetilamino-*N*-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-benzamida

15 A partir de ácido 4-dimetilaminobenzoico, HATU y *N*-etil-diisopropilamina en THF y posterior tratamiento con (+)-7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina. $[\alpha]_D^{20} = +22,6^\circ$ ($c = 0,45$, CHCl_3), EM-ES m/e (%): 414 ($M+H^+$, 100).

Ejemplo 47

20 **(+)-*N*-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-etoxi-isonicotinamida**

A partir de ácido 2-etoxi-isonicotínico, HATU y *N*-etil-diisopropilamina en THF y posterior tratamiento con (+)-7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina. $[\alpha]_D^{20} = +31,7^\circ$ ($c = 0,61$, CHCl_3), EM-ES m/e (%): 416 ($M+H^+$, 100).

Ejemplo 48

(+)-*N*-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-4-metoxi-2-metil-benzamida

700

A partir de ácido 4-metoxi-2-metilbenzoico, HATU y N-etildiisopropilamina en THF y posterior tratamiento con (+)-7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina. $[\alpha]_D^{20} = +19,7^\circ$ ($c = 0,62$, CHCl_3), EM-ES m/e (%): 415 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

5 De modo similar al descrito en el ejemplo 17 se obtiene

Ejemplo 49

(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-isonicotinamida

A partir de (+)-2-bromo-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-isonicotinamida con carbonato de cesio y
10 clorhidrato de azetidin-3-ol en NMP. $[\alpha]_D^{20} = +12,2^\circ$ ($c = 0,51$, DMSO), EM-ES m/e (%): 443 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

De modo similar al descrito en el ejemplo 15 se obtiene

Ejemplo 50

15 **(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2,3-dimetil-benzamida**

A partir de ácido 2,3-dimetilbenzoico, HATU y N-etildiisopropilamina en THF y posterior tratamiento con (+)-7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina. $[\alpha]_D^{20} =$
20 $+16,4^\circ$ ($c = 0,46$, CHCl_3), EM-ES m/e (%): 399 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Ejemplo 51

(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2,4-dimetoxi-benzamida

A partir de ácido 2,4-dimetoxibenzoico, HATU y N-etildiisopropilamina en THF y posterior tratamiento con (+)-7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina. $[\alpha]_D^{20} =$
25 $+21,7^\circ$ ($c = 0,50$, CHCl_3), EM-ES m/e (%): 431 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Ejemplo 52

(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-isonicotinamida

A una solución de 437 mg (3,33 mmoles) de N-(2-hidroxi-etil)morfolina y 20 mg (0,09 mmoles) de 2,6-di-tert-butil-para-cresol en 5 ml de dioxano y 1 ml de DMF se le añaden en porciones 194 mg (4,44 mmoles) de hidruro sódico (dispersión al 55 % en aceite) y se calienta la mezcla a 50 °C durante 30 min. A continuación se añaden 200 mg (0,44 mmoles) de (+)-2-bromo-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-isonicotinamida y se calienta la mezcla a 80 °C durante 16 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas con sulfato sódico y se concentran con vacío. Por cromatografía flash (5/95 metanol/acetato de etilo) seguida por una tritución en éter y hexano se obtienen 160 mg (72 %) de (+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-isonicotinamida en forma de sólido blanco. $[\alpha]_D^{20} = +51,2^\circ$ (c = 1,04, CHCl₃), EM-ES m/e (%): 501 (M+H⁺, 100).

De modo similar al descrito en el ejemplo 15 se obtiene

Ejemplo 53

(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-5-metoxi-nicotinamida

A partir de ácido 5-metoxi-nicotínico, HATU y N-etil-diisopropilamina en THF y posterior tratamiento con (+)-7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina. $[\alpha]_D^{20} = +5,8^\circ$ (c = 0,10, DMSO), EM-ES m/e (%): 402 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 54

(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-fenil-acetamida

A partir de ácido fenilacético, HATU y N-etildiisopropilamina en THF y posterior tratamiento con (+)-7-[1,4]-dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina. $[\alpha]_D^{20} = +22,7^\circ$ ($c = 1,04$, CHCl_3), EM-ES m/e (%): 385 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Ejemplo 55

(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-metoxi-acetamida

10 A partir de ácido metoxiacético, HATU y N-etildiisopropilamina en THF y posterior tratamiento con (+)-7-[1,4]-dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina: $[\alpha]_D^{20} = +24,9^\circ$ ($c = 1,05$, CHCl_3), EM-ES m/e (%): 339 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Ejemplo 56

15 **(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-3-metoxi-propionamida**

A partir de ácido 3-metoxipropiónico, HATU y N-etildiisopropilamina en THF y posterior tratamiento con (+)-7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina. $[\alpha]_D^{20} = +24,4^\circ$ ($c = 1,02$, CHCl_3), EM-ES m/e (%): 353 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Ejemplo 57

(+)-2-ciclohexil-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-acetamida

25 A partir de ácido ciclohexilacético, HATU y N-etildiisopropilamina en THF y posterior tratamiento con (+)-7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina. $[\alpha]_D^{20} = +19,3^\circ$ ($c = 1,02$, CHCl_3), EM-ES m/e (%): 391 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

De modo similar al descrito en el ejemplo 52 se obtiene

Ejemplo 58

(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-isonicotinamida

A partir de (+)-2-bromo-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-isonicotinamida, hidruro sódico y 2,2,2-trifluoretanol en dioxano y DMF. $[\alpha]_D^{20} = +11,3^\circ$ (c = 0,11, CHCl₃), EM-ES m/e (%): 470 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 59

(+)-2-ciclopropilmetoxi-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-isonicotinamida

A partir de (+)-2-bromo-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-isonicotinamida, hidruro sódico y hidroximetilciclopropano en dioxano y DMF. $[\alpha]_D^{20} = +39,2^\circ$ (c = 1,02, CHCl₃), EM-ES m/e (%): 442 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 60

(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-isonicotinamida

A partir de (+)-2-bromo-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-isonicotinamida, hidruro sódico y tetrahidro-2H-piranol-4-ol en dioxano y DMF. $[\alpha]_D^{20} = +12,4^\circ$ (c = 0,11, CHCl₃), EM-ES m/e (%): 472 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 61

(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-(2-metoxi-etoxi)-isonicotinamida

A partir de (+)-2-bromo-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-isonicotinamida, hidruro sódico y 2-metoxietanol en dioxano y DMF. $[\alpha]_D^{20} = +17,6^\circ$ (c = 0,15, CHCl₃), EM-ES m/e (%): 446 (M+H⁺, 100).

De modo similar al descrito en el ejemplo 15 se obtiene

Ejemplo 62

(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-(tetrahidro-piran-4-il)-acetamida

5 A partir de ácido tetrahidropiran-4-il-acético, HATU y N-etildiisopropilamina en THF y posterior tratamiento con (+)-7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina. $[\alpha]_D^{20} = +24,1^\circ$ ($c = 1,07$, CHCl_3), EM-ES m/e (%): 393 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Ejemplo 63

10 **(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-piridin-2-il-acetamida**

A partir de clorhidrato del ácido 2-piridilacético, HATU y N-etildiisopropilamina en THF y posterior tratamiento con (+)-7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina.
15 $[\alpha]_D^{20} = +26,8^\circ$ ($c = 0,51$, CHCl_3), EM-ES m/e (%): 386 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Ejemplo 64

(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del ácido (+)-ciclohexanocarboxílico

20 A partir de ácido ciclohexanocarboxílico, HATU y N-etildiisopropilamina en THF y posterior tratamiento con (+)-7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina. $[\alpha]_D^{20} = +19,2^\circ$ ($c = 1,05$, CHCl_3), EM-ES m/e (%): 377 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Ejemplo 65

25 **(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-(2-metoxi-etoximetil)-isonicotinamida**

A partir de ácido 2-(2-metoxi-etoximetil)-isonicotínico, HATU y N-etildiisopropilamina en THF y posterior trata-

109

miento con (+)-7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il-
amina. $[\alpha]_D^{20} = +69,2^\circ$ ($c = 1,04$, CHCl_3), EM-ES m/e (%): 460
($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Ejemplo 66

5 (+)-2-ciclopropilmetoximetil-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-
metoxi-benzotiazol-2-il)-isonicotinamida

A partir de ácido 2-ciclopropilmetoximetil-isonicotíni-
co, HATU y N-etildiisopropilamina en THF y posterior trata-
miento con (+)-7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il-
10 amina. $[\alpha]_D^{20} = +6,7^\circ$ ($c = 1,04$, CHCl_3), EM-ES m/e (%): 456
($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Ejemplo 67

(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-
(2,2,2-trifluor-etoximetil)-isonicotinamida

15 A partir de ácido 2-(2,2,2-trifluor-etoximetil)-isoni-
cotínico, HATU y N-etildiisopropilamina en THF y posterior
tratamiento con (+)-7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-
2-ilamina. $[\alpha]_D^{20} = +121,3^\circ$ ($c = 1,05$, CHCl_3), EM-ES m/e (%):
484 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

20 **Ejemplo 68**

(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-
(tetrahidro-piran-4-iloximetil)-isonicotinamida

A partir de ácido 2-(tetrahidro-piran-4-iloximetil)-
isonicotínico, HATU y N-etildiisopropilamina en THF y poste-
rior tratamiento con (+)-7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzo-
25 tiazol-2-ilamina. $[\alpha]_D^{20} = +84,9^\circ$ ($c = 1,05$, CHCl_3), EM-ES m/e
(%): 486 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Ejemplo 69

7

777

**(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida
del ácido (+)-6-metoxi-piridina-2-carboxílico**

A partir de ácido 6-metoxi-2-piridinacarboxílico, HATU y N-etildiisopropilamina en THF y posterior tratamiento con
5 (+)-7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina. $[\alpha]_D^{20}$
= +20,3° (c = 1,08, CHCl₃), EM-ES m/e (%): 402 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 70

**(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-
[2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etoxi]-isonicotinamida**

10 A partir de ácido 2-[2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etoxi]-
isonicotínico, HATU y N-etildiisopropilamina en THF y
posterior tratamiento con (+)-7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-
benzotiazol-2-ilamina. $[\alpha]_D^{20}$ = +57,3° (c = 1,03, CHCl₃), EM-
ES m/e (%): 499 (M+H⁺, 100).

15 **Ejemplo 71**

**(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-
[2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etoximetil]-isonicotinamida**

A partir de ácido 2-[2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etoxi-
metil]-isonicotínico, HATU y N-etildiisopropilamina en THF y
20 posterior tratamiento con (+)-7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-
benzotiazol-2-ilamina. $[\alpha]_D^{20}$ = +84,1° (c = 1,02, CHCl₃), EM-
ES m/e (%): 513 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 72

25 **(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-
N',N'-dimetil-succinamida**

A partir de ácido N,N-dimetilsuccinámico, HATU y N-
etildiisopropilamina en THF y posterior tratamiento con (+)-

7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina. $[\alpha]_D^{20} = +21,9^\circ$ ($c = 1,04$, CHCl_3), EM-ES m/e (%): 394 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Ejemplo 73

(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propionamida

A partir de ácido 2-oxo-1-pirrolidinapropiónico, HATU y N-etildiisopropilamina en THF y posterior tratamiento con (+)-7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina. $[\alpha]_D^{20} = +21,5^\circ$ ($c = 1,05$, CHCl_3), EM-ES m/e (%): 406 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Ejemplo 74

(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-(6-metil-piridin-3-il)-acetamida

A partir de ácido (6-metil-piridin-3-il)-acético, HATU y N-etildiisopropilamina en THF y posterior tratamiento con (+)-7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina. $[\alpha]_D^{20} = +22,8^\circ$ ($c = 1,06$, CHCl_3), EM-ES m/e (%): 400 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Ejemplo 75

(+)-4-dimetilamino-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-butiramida

A partir de clorhidrato del ácido 4-(dimetilamino)-butírico, HATU y N-etildiisopropilamina en THF y posterior tratamiento con (+)-7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina. $[\alpha]_D^{20} = +24,2^\circ$ ($c = 0,53$, CHCl_3), EM-ES m/e (%): 380 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

De modo similar al descrito en el ejemplo 23 se obtiene

Ejemplo 76

(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida
del ácido (-)-(1*S*,4*S*)-2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptano-5-
carboxílico

A partir de (+)-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-carbamato de fenilo con trifluoracetato de (1S,4S)-2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptano y piridina en cloroformo. $[\alpha]_D^{20} = -11,9^\circ$ ($c = 0,51$, CHCl_3), EM-ES m/e (%): 392 ($M+H^+$, 100).

Ejemplo 77

10 (7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida
del ácido (+)-4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carboxílico

A partir de (+)-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-carbamato de fenilo con 4-metil-piperidin-4-ol y piridina en cloroformo. $[\alpha]_D^{20} = +25,2^\circ$ ($c = 1,07$, CHCl_3), EM-
15 ES m/e (%): 408 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Ejemplo 78

(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida
del ácido (+)-4-hidroxi-metil-piperidina-1-carboxílico

A partir de (+)-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-carbamato de fenilo con piperidin-4-il-metanol y piridina en cloroformo. $[\alpha]_D^{20} = +22,4^\circ$ ($c = 1,04$, CHCl_3), EM-ES m/e (%): 408 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

De modo similar al descrito en el ejemplo 15 se obtiene

Ejemplo 79

25 (+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-morfolin-4-il-acetamida

A partir de ácido morfolin-4-il-acético, HATU y N-etildiisopropilamina en THF y posterior tratamiento con (+)-

7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina. $[\alpha]_D^{20} = +18,8^\circ$ ($c = 1,04$, CHCl_3), EM-ES m/e (%): 394 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

De modo similar al descrito en el ejemplo 23 se obtiene

Ejemplo 80

5 (+)-cis-3-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-1-(4-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-1-metil-urea

A partir de (+)-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-carbamato de fenilo con cis-1-metil-4-metilamino-ciclohexanol y N-etildiisopropilamina en cloroformo. $[\alpha]_D^{20} = +19,2^\circ$ ($c = 1,05$, CHCl_3), EM-ES m/e (%): 436 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Ejemplo 81

(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del ácido (+)-1-oxa-8-aza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico

A partir de (+)-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-carbamato de fenilo con trifluoracetato de 1-oxa-8-aza-espiro[4.5]decano y N-etildiisopropilamina en cloroformo. $[\alpha]_D^{20} = +25,8^\circ$ ($c = 1,01$, CHCl_3), EM-ES m/e (%): 434 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Ejemplo 82

20 (7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del ácido (+)-4-metoximetil-piperidina-1-carboxílico

A partir de (+)-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-carbamato de fenilo con trifluoracetato de 4-metoximetil-piperidina y N-etildiisopropilamina en cloroformo. $[\alpha]_D^{20} = +23,0^\circ$ ($c = 1,04$, CHCl_3), EM-ES m/e (%): 422 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Ejemplo 83

7/15

(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida
del ácido (+)-4-hidroximetil-4-metil-piperidina-1-carboxílico

A partir de (+)-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-carbamato de fenilo con trifluoracetato de (4-metil-piperidin-4-il)-metanol y N-etildiisopropilamina en cloroformo. $[\alpha]_D^{20} = +24,1^\circ$ ($c = 1,02$, CHCl_3), EM-ES m/e (%): 422 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

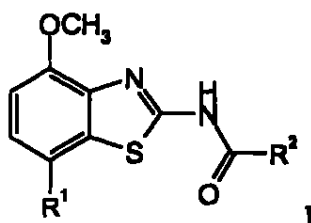
Ejemplo 84

(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida
10 del ácido (+)-4-metoximetil-4-metil-piperidina-1-carboxílico

A partir de (+)-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-carbamato de fenilo con trifluoracetato de 4-metoximetil-4-metil-piperidina y N-etildiisopropilamina en cloroformo. $[\alpha]_D^{20} = +21,9^\circ$ ($c = 0,70$, CHCl_3), EM-ES m/e (%):
15 436 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

Reivindicaciones

1. Compuestos de la fórmula general



5 en la que

R¹ es (RS)-[1,4]dioxan-2-ilo o (R)-[1,4]dioxan-2-ilo o (S)-[1,4]dioxan-2-ilo;

R² es a) -(CH₂)_n-piridin-2,3 ó 4-ilo sin sustituir o sustituido por

10 - alquilo inferior,

- (CH₂)_m-O-alquilo inferior,

- (CH₂)_mNR'R'',

- (CH₂)_mmorfolinilo,

- (CH₂)_m-pirrolidin-1-ilo,

15 - (CH₂)_m-piperidin-1-ilo sin sustituir o sustituido por hidroxilo,

- (CH₂)_m-O-(CH₂)_o-CF₃,

- (CH₂)_n-O-(CH₂)_m-cicloalquilo,

- (CH₂)_m-O-(CH₂)_o-O-alquilo inferior,

20 - (CH₂)_m-O-(CH₂)_o-2-oxo-pirrolidin-1-ilo,

- (CH₂)_m-O-tetrahidropiran-4-ilo,

- (CH₂)_m-O-(CH₂)_o-morfolinilo,

- di- o tetra-hidropiran-4-ilo, o

- azetidin-1-ilo sin sustituir o sustituido por halógeno,

25 alcoxi inferior o hidroxilo; o

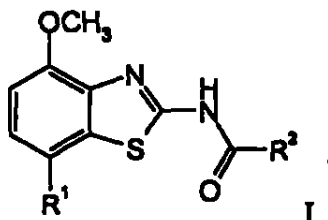
- es b) - $(CH_2)_n$ -piperidin-1-ilo, sin sustituir o mono- o di-sustituido por
- hidroxí,
 - hidroxí-alquilo inferior,
 - 5 - alquilo inferior o
 - $(CH_2)_m$ -O-alquilo inferior; o
- es c) - $(CH_2)_n$ -fenilo sin sustituir o mono- o di-sustituido por
- halógeno,
 - 10 - alquilo inferior,
 - alcoxi inferior o
 - $(CH_2)_n$ -NR'R''; o
- es d) - benzo[1.3]dioxol-5-ilo; o
- $(CH_2)_n$ -morfolinilo; o
 - 15 - $(CH_2)_n$ -tetrahidropiran-4-ilo; o
 - $(CH_2)_n$ -O-alquilo inferior; o
 - $(CH_2)_n$ -cicloalquilo; o
 - $(CH_2)_n$ -C(O)-NR'R''; o
 - $(CH_2)_n$ -2-oxo-pirrolidin-1-ilo; o
 - 20 - $(CH_2)_n$ NR'R''; o
 - 2-oxa-5-aza-bíciclo[2.2.1]heptan-5-ilo; o
 - 1-oxa-8-aza-espiro[4.5]decan-8-ilo; y
- R' y R'' con independencia entre sí son alquilo inferior,
- $(CH_2)_o$ -O-alquilo inferior, cicloalquilo, opcionalmente
 - 25 mono- o di-sustituidos por hidroxí o alquilo inferior; y
- n es 0, 1, 2 ó 3;
- m es 0 ó 1; y

o es 1 ó 2;

y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5

2. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1



en la que

R¹ es (RS)-[1,4]dioxan-2-ilo o (R)-[1,4]dioxan-2-ilo o (S)-[1,4]dioxan-2-ilo;

10 R² es a) -(CH₂)_n-piridin-2, 3 ó 4-ilo sin sustituir o sustituido por

- alquilo inferior,

- (CH₂)_m-O-alquilo inferior,

- (CH₂)_mNR'R'',

15 - (CH₂)_mmorfolinilo,

- (CH₂)_m-pirrolidin-1-ilo,

- (CH₂)_m-piperidin-1-ilo sin sustituir o sustituido por hidroxilo,

- (CH₂)_m-O-(CH₂)_o-CF₃,

20 - (CH₂)_n-O-(CH₂)_m-cicloalquilo,

- (CH₂)_m-O-(CH₂)_o-O-alquilo inferior,

- (CH₂)_m-O-(CH₂)_o-2-oxo-pirrolidin-1-ilo,

- (CH₂)_m-O-tetrahidropiran-4-ilo,

- (CH₂)_m-O-(CH₂)_o-morfolinilo,

25 - di- o tetra-hidropiran-4-ilo, o

- azetidin-1-ilo, sin sustituir o sustituido por halógeno, alcoxi inferior o hidroxí; o
- es b) - $(CH_2)_n$ -piperidin-1-ilo, sin sustituir o mono- o di-sustituido por
- 5 - hidroxí,
- hidroxí-alquilo inferior,
- alquilo inferior o
- $(CH_2)_n$ -O-alquilo inferior; o
- es c) - $(CH_2)_n$ -fenilo, sin sustituir o mono- o di-sustituidos por
- 10 - halógeno,
- alquilo inferior,
- alcoxi inferior o
- $(CH_2)_n$ -NR'R''; o
- 15 es d) - benzo[1.3]dioxol-5-ilo; o
- $(CH_2)_n$ -morfolinilo; o
- $(CH_2)_n$ -tetrahidropiran-4-ilo; o
- $(CH_2)_n$ -O-alquilo inferior; o
- $(CH_2)_n$ -cicloalquilo; o
- 20 - $(CH_2)_n$ -C(O)-NR'R''; o
- $(CH_2)_n$ -2-oxo-pirrolidin-1-ilo; o
- $(CH_2)_n$ NR'R''; o
- 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptan-5-ilo; o
- 1-oxa-8-aza-espiro[4.5]decan-8-ilo; y
- 25 R' y R'' con independencia entre sí son alquilo inferior,
- $(CH_2)_6$ -O-alquilo inferior, cicloalquilo, opcionalmente sustituidos por hidroxí; y
- n es 0, 1, 2 ó 3;

m es 0 ó 1; y

o es 1 ó 2;

y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 3. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R² es -(CH₂)_n-piridin-4-ilo sustituido.

 4. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 3, en la que se eligen los sustituyentes entre el grupo formado por metilo, morfolinilo, azetidin-1-ilo, 3-fluor-
10 azetidin-1-ilo, 3-metoxi-azetidin-1-ilo, 3-hidroxi-azetidin-1-ilo o -O-(CH₂)₂-morfolinilo.

 5. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 4, dichos compuestos son:

(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-metil-
15 isonicotinamida,

(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-morfolin-4-il-isonicotinamida,

(+)-2-azetidin-1-il-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-isonicotinamida,

20 (+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-(3-fluor-azetidin-1-il)-isonicotinamida,

(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-(3-metoxi-azetidin-1-il)-isonicotinamida,

25 (+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-isonicotinamida o

(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-isonicotinamida.

6. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R^2 es $-(CH_2)_n$ -piridin-3-ilo sustituido.

7. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 6, en la que el sustituyente es metoxi.

5 8. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 7, en el que el compuesto es (+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-5-metoxi-nicotinamida.

9. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R^2 es $-(CH_2)_n$ -piridin-2-ilo sustituido.

10 10. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R^2 es $-(CH_2)_n$ -piridin-2, 3 ó 4-ilo sin sustituir.

11. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R^2 es $-(CH_2)_n$ -fenilo mono- o di-sustituido.

12. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 15 11, en la que los sustituyentes son flúor, mono- o di-metoxi o metilo.

13. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 12, en la que los compuestos son

(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-4-fluor-
20 benzamida,

(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-4-meto-
xi-benzamida,

(+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-4-metil-
benzamida o

25 (+)-N-(7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-3-meto-
xi-benzamida.

14. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R^2 es $-(CH_2)_n$ -fenilo sin sustituir.

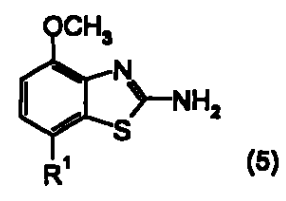
15. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R² es benzo[1.3]dioxol-5-ilo.

16. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 15, en el que el compuesto es la (7-[1,4]dioxan-2-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-amida del ácido (+)-benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico.

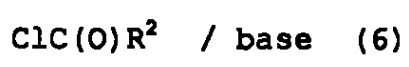
17. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R² es -(CH₂)_n-morfolinilo, -(CH₂)_n-tetrahidropi-
ran-4-ilo, -(CH₂)_n-O-alquilo inferior, -(CH₂)_n-cicloalquilo,
10 -(CH₂)_n-C(O)-NR'R'', -(CH₂)_n-2-oxo-pirrolidin-1-ilo, -(CH₂)_nN-
R'R'', -2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptan-5-ilo o -1-oxa-8-
aza-espiro[4.5]decan-8-ilo, n es 0, 1, 2 ó 3 y R' y R''
tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

18. Un proceso de obtención de un compuesto de la
15 fórmula I ya definido en las reivindicaciones 1 - 17, dicho
proceso consiste en:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



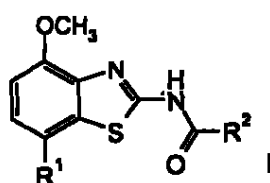
20 con un compuesto de la fórmula



o con un compuesto de la fórmula



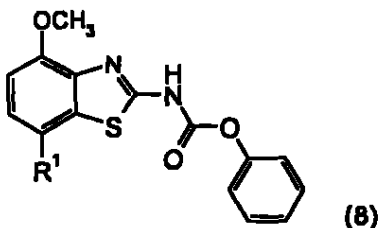
para obtener un compuesto de la fórmula



en la que R^1 tiene el significado definido anteriormente,

o

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

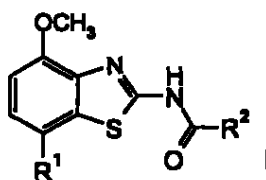


5

con un compuesto de la fórmula



para obtener un compuesto de la fórmula



10 en la que R^1 tiene el significado definido anteriormente,

o

c) separar un compuesto racémico de la fórmula I en sus enantiómeros (R) y (S), o

d) en modificar el sustituyente R^2 dentro de las definiciones indicadas anteriormente y

si se desea, en convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

19. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 17, cuando se obtiene mediante un proceso

reivindicado en la reivindicación 18 o por un método equivalente.

20. Un medicamento que contiene uno o varios compuestos reivindicados en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 17 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

21. Un medicamento según la reivindicación 20 para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el receptor de adenosina.

22. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 17 para utilizarse en el ámbito médico.

TRADUCCION OFICIAL No. 2005-10-05-591
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

TRASPASO

Caso 21645

Yo/Nosotros, el/los suscrito/s
Alexander Flohr, químico, ciudadano alemán
Passwangstrasse 3, CH-4153 Reinach, Switzerland

Roger David Norcross, químico, ciudadano británico
Maetelli 244, CH-4305 Olsberg, Switzerland

CEDENTE(S), por el presente declaro que soy/somos el inventor único/conjunto
de la invención llamada

**DERIVADOS DE 7-([1,4] DIOXAN-2-IL)-BENZOTIAZOL COMO LIGANDOS
DEL RECEPTOR DE ADENOSINA**

para la cual la primera solicitud(es) se presentó así:

<u>Pais</u>	<u>Fecha de presentación</u>	<u>No. Serial</u>
Europa	14.04.2003	03008038.6

y que por una causa contractual adecuada, el recibo y suficiencia de lo cual se
reconoce por el presente, yo/nosotros hemos vendido, cedido y transferido todos
los derechos y títulos a y de dicha invención y de dicha solicitud(es) en todos los
países del mundo al CESIONARIO:

726

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basle (Switzerland)

La presente cesión es para, pero no se limita a los siguientes países:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazakhstán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwan, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, EE.UU., Venezuela.

En virtud de esta cesión dicho CESIONARIO tiene pleno derecho para solicitar y obtener en su propio nombre o en cualquier otro nombre y para sus propios fines y cuenta PATENTE DE INVENCION en todo el mundo, especialmente en los países anteriormente mencionados, y por lo tanto a reivindicar el derecho de prioridad de la primera solicitud presentada en el país (países) anteriormente mencionado de acuerdo con las convenciones internacionales.

Firmado en Basilea, Suiza
el día 27 de mayo de 2003
Por

(firma: ilegible)	Alexander Flohr
(firma: ilegible)	Roger David Norcross

Se requiere legalización

Legalización

Certificamos que la firma del documento anterior

Alexander Flohr, químico
Roger David Norcross, químico

empleados de F. Hoffmann-La Roche AG, a quienes conozco personalmente, es genuina.

Basilea, Suiza	6 de junio de 2003
No. 7313	Cancillería de Estado del Cantón de la ciudad de Basilea

Sello.	(firma: ilegible)
	Hanna Lauener

Colombia	Caso 21645
-----------------	-------------------

Declaración

Yo, el suscrito Notario Público de Basilea, Suiza, por el presente declaro que el documento en el reverso llamado 'Cesión' es una copia fiel del documento original que me ha presentado

F. Hoffmann-La Roche AG

125

Basilea, Suiza, este día 15-01-2004 (día quince de enero de dos mil cuatro)

(firma: ilegible)

Notario

Leg. Prot. 2004 No. 28

Hay un sello.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 5 de octubre de 2005, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MIN. JUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

124

TRADUCCION OFICIAL No. 10944

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber,
resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-.-

Traducción de la apostilla en alemán que se encuentran a continuación de una
declaración expedida en idioma inglés bajo el No. 2004/28 por el notario Peter
Kuster, el 15.01.2004, en Basilea, Suiza, sobre la autenticidad de la copia de un
documento de Cesión, caso 21845, escrito en inglés, presentado a él por la F.
Hoffmann-La Roche AG.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 16 de enero de 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No. 808/1.063

9. Sello

10. Firma

Cancillería de Estado

Fdo.: firma ilegible

de Basel-Stadt (Ciudad de Basilea)

Heidi Fischer

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de
estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 28 de septiembre de 2005.

C. 1004

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL
[Firma]
Resolución No.599 Minjusticia

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

473662
por *Accio*
COTATIEM A PARCELE EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES VINCULADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 OCT 4 A 11:22
Cuo
JEFE DE LEGACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

Assignment

I/WE, the undersigned

Alexander Flohr, chemist, a German citizen
~~St. Galler Ring 142, CH-4054 Basel, Switzerland~~ Passwangstrasse 3, CH-4153 Reinach, Switzerland

Roger David Norcross, chemist, a British citizen
~~Alte Saline 20, CH-4310 Rheinfelden, Switzerland~~ Matteli 244, CH-4305 Olzberg, Switzerland

ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are the sole/joint inventor(s) of the invention entitled:
 7-([1,4] DIOXAN-2-YL)- BENZOTHIAZOLE DERIVATIVES AS ADENOSINE RECEPTOR LIGANDS
Dioxan-substituted benzothiazoles

for which the first application(s) was (were) filed as follows:

<u>Country</u>	<u>Filing date</u>	<u>Serial No.</u>
Europe	14.04.2003	03008038.6

and that for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, I/WE have sold, assigned and transferred all rights and title to and from the said invention and from the said application(s) in all countries of the world to the ASSIGNEE:

F. Hoffmann-La Roche AG
 Grenzacherstrasse 124,
 CH-4070 Basel(Switzerland)

The present assignment is for, but is not limited to the following countries:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Colombia, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, U.S.A., Venezuela.

By virtue of this assignment the said ASSIGNEE is fully entitled to apply for and obtain in their own name or in any other name and for their own purposes and account LETTERS PATENT in the whole world, especially in the above-named countries, and to claim therefor the right of priority of the first filed application(s) in the above-named country (countries) in accordance with international conventions.

Signed at Basle, Switzerland

On May 27, 2003

Alex Flohr Alexander Flohr

Roger David Norcross Roger David Norcross

Legalization required

134

Legalization

We hereby certify that the signature of the above named

Alexander Flohr, chemist
Roger David Norcross, chemist

in the employ of F. Hoffmann-La Roche AG, who is/are
personally known to us, is genuine.

Basle, Switzerland - 6. Juni 2003

No. 7315



State Chancery of the
Canton of Basel-City

H. Lauener
Hanna Lauener

Case 21645

Colombia

Declaration

I, the undersigned Notary public of Basel/Switzerland, herewith declare, that the reverse
document entitled "Assignment" is a true copy of the original document which has been
presented to me by

F. Hoffmann-La Roche AG

Basel/Switzerland, this 15-01-2004 (fifteenth day of January two thousand and four)



Leg. Prot. 2004 No. 28

P. Kuster
Notar

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12

Postfach
CH-4001 Basel

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Schweiz (Suisse)

Dieses öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von *P. Kuster*

3. in seiner Eigenschaft als *Advokat und Notar*

4. es ist versehen mit dem Siegel und Stempel des (der) *Notars*

Bestätigt

16. Jan. 2004

in Basel (Stelle)

6. am

7. durch die Staatskanzlei des Kantons Basel-Stadt

8. unter Nr. *8911062*

9. Siegel/Stampel:

10. Unterschrift:

Fischer
Heidi Fischer



132
120

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 05103099 00000000 Folios: 131
Fecha (AMD): 2005-10-11 16:51:12
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION ☒ [x]

MODELO DE UTILIDAD ☐ []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ [x] 1
- ◆ Descripción de la invención ☒ [x] 50
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐ []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ [x] 2

COMPLETA ☒ [x]

INCOMPLETA ☐ []

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐ []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐ []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐ []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐ []

COMPLETA ☐ []

INCOMPLETA ☐ []

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐ []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐ []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐ []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐ []

COMPLETA ☐ []

INCOMPLETA ☐ []


Firma Responsable

Fecha oct. 11 de 2005

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

129.

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 133

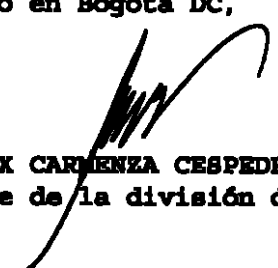
2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
F HOFFMANN - LA ROCHE AG

REFERENCIA	Radicación No.	05 103899
	Solicitud internacional	EP2004/003734
	Fecha inicio fase nacional	15/11/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	168
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, : 14 MAR. 2006


ALIX CARMONA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpall