

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-048375- -00000-0000

Fecha: 2014-03-06 16:36:26
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 87

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

TITULO: Compuesto de Benzotiazolona

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH)

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 06 de marzo de 2014

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-048375- -00000-0000

Fecha: 2014-03-06 16:36:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 87

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2014/000024

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE (71)

Nombre: NOVARTIS AG

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel
(CH)

Nacionalidad o Domicilio: Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No 34-03 Bogotá D.C.

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2012/054580 Fecha Septiembre 05, 2012

Publicación Internacional No. WO 2013/035047 Fecha Marzo 14, 2013

6

Título (54) Compuesto de Benzotiazolona

Clasificación Internacional (51) C07D 277/68, A61K 31/428, A61P 21/00

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

CN

(32) Fecha

Septiembre 6, 2011

(31) Número de
Solicitud

PCT/CN2011/079379

9

Comprobante de pago No. 14-

Fecha _____



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.



Poderes, si fuere el caso.



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.



Declaraciones. Declaración bajo la regla 4.17 (ii) del PCT.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



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.



De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.



Arte final 12 x 12.



De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.



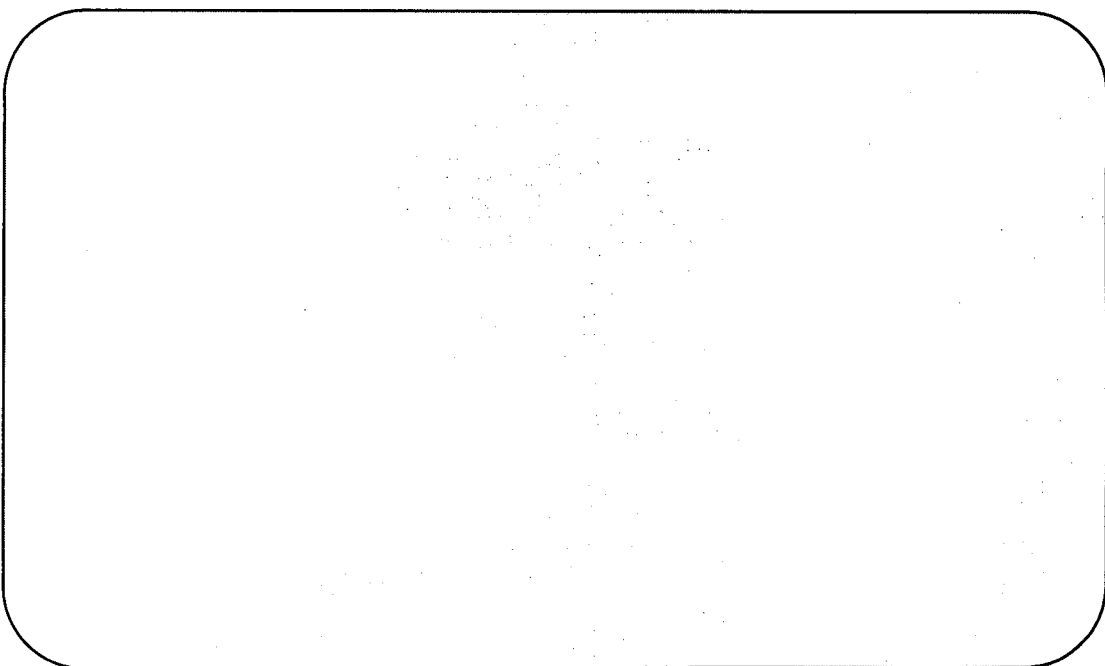
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional



FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 
C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/IB2012/054580

Jun CAO

#18 Tonglian Road, Riverside Industrial Park,
Changshu Economic Development Zone,
Changshu, Jiangsu 215537
China
Nacionalidad: China

Bernhard ERB

Postfach, CH-4002 Basel
Suiza
Nacionalidad: Suiza

Robin Alec FAIRHURST

Werk Klybeck,
Postfach, CH-4002 Basel
Suiza
Nacionalidad: Británica

Arnaud GRANDEURY

Postfach, CH-4002 Basel
Suiza
Nacionalidad: Francés

Shinji HATAKEYAMA

Postfach, CH-4002 Basel
Suiza
Nacionalidad: Japonés

Magdalena KOZICZAK-HOLBRO

Postfach, CH-4002 Basel
Suiza
Nacionalidad: Polonés

Xinzhong LAI

#18 Tonglian Road, Riverside Industrial Park,
Changshu Economic Development Zone,
Changshu, Jiangsu 215537
China
Nacionalidad: China

Philipp LUSTENBERGER

Postfach, CH-4002 Basel
Suiza
Nacionalidad: Suiza

Bernd RIEBESEHL

Postfach, CH-4002 Basel
Suiza
Nacionalidad: Alemana

Nicola TUFILLI

Postfach, CH-4002 Basel
Suiza
Nacionalidad: Italia

Thomas ULLRICH

Postfach, CH-4002 Basel

Suiza

Nacionalidad: Austriaco

Xiang WU

#18 Tonglian Road, Riverside Industrial Park,

Changshu Economic Development Zone,

Changshu, Jiangsu 215537

China

Nacionalidad: China

Jianguang ZHOU

#18 Tonglian Road, Riverside Industrial Park,

Changshu Economic Development Zone,

Changshu, Jiangsu 215537

China

Nacionalidad: China

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0022859

Bogotá D.C., Febrero 27 de 2014 - 16:32:22

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	601308901	27/02/2014	8.517.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
			\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-048375- -00000-0000

Fecha: 2014-03-06 16:36:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 8

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Febrero 27 de 2014 - 16:32:25

Dependencia:	2020	Fecha:	14 / 03 / 06	Recorrido:	4
Tipo de Radicación:		Entrada:	☐	Salida:	☐
		Traslado:	☐	Convenio:	☐
Radicador:				Planilla:	



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-048375- -00000-0000

Fecha: 2014-03-06 16:36:26
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR NUEVASCR S
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 87

7

PATENTE DE INVENCION ☐

MODI

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita 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 ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



Espacio reservado para el adhesivo de radicación.

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2014/000024

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: NOVARTIS AG

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel
(CH)

Nacionalidad o Domicilio: Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No 34-03 Bogotá D.C.

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2012/054580

Fecha Septiembre 05, 2012

Publicación Internacional No. WO 2013/035047

Fecha Marzo 14, 2013

6

Título (54) Compuesto de Benzotiazolona

Clasificación Internacional (51) C07D 277/68, A61K 31/428, A61P 21/00

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

CN

(32) Fecha

Septiembre 6, 2011

(31) Número de
Solicitud

PCT/CN2011/079379

9

Comprobante de pago No. 14-

Fecha



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.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☒

Declaraciones. Declaración bajo la regla 4.17 (ii) del PCT.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

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.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional



FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: _____

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/IB2012/054580

Jun CAO

#18 Tonglian Road, Riverside Industrial Park,
Changshu Economic Development Zone,
Changshu, Jiangsu 215537
China
Nacionalidad: China

Bernhard ERB

Postfach, CH-4002 Basel
Suiza
Nacionalidad: Suiza

Robin Alec FAIRHURST

Werk Klybeck,
Postfach, CH-4002 Basel
Suiza
Nacionalidad: Británica

Arnaud GRANDEURY

Postfach, CH-4002 Basel
Suiza
Nacionalidad: Francés

Shinji HATAKEYAMA

Postfach, CH-4002 Basel
Suiza
Nacionalidad: Japonés

Magdalena KOZICZAK-HOLBRO

Postfach, CH-4002 Basel
Suiza
Nacionalidad: Polonés

Xinzhong LAI

#18 Tonglian Road, Riverside Industrial Park,
Changshu Economic Development Zone,
Changshu, Jiangsu 215537
China
Nacionalidad: China

Philipp LUSTENBERGER

Postfach, CH-4002 Basel
Suiza
Nacionalidad: Suiza

Bernd RIEBESEHL

Postfach, CH-4002 Basel
Suiza
Nacionalidad: Alemana

Nicola TUFILLI

Postfach, CH-4002 Basel
Suiza
Nacionalidad: Italia

Thomas ULLRICH
Postfach, CH-4002 Basel
Suiza
Nacionalidad: Austriaco

Xiang WU
#18 Tonglian Road, Riverside Industrial Park,
Changshu Economic Development Zone,
Changshu, Jiangsu 215537
China
Nacionalidad: China

Jianguang ZHOU
#18 Tonglian Road, Riverside Industrial Park,
Changshu Economic Development Zone,
Changshu, Jiangsu 215537
China
Nacionalidad: China

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.



4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

NOVARTIS AG

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland


Arthur Canonica


Pascal Traub

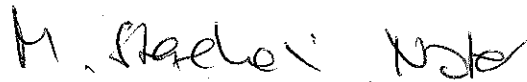
Attestation

- 1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.
- 2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.
- 3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
- 4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)



Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven),
2009 (two thousand and nine).

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *P. in*

3. in his/her function as *St. Stettelin*

4. and certified by the seal of the *St. Stettelin*

Certified 20. Aug. 2006

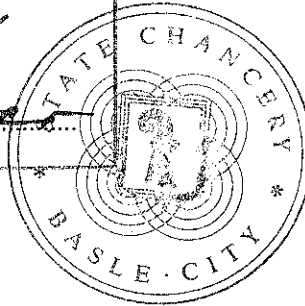
5. in Basel (Bâle) 6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. *2009/18584*

9. Seal / stamp: 10. Signature: *Fischer*

Heidi Fischer



Box No. VIII (ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (ii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51 bis. 1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

in relation to the international application PCT/IB2012/054580,

Novartis AG, is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

an assignment from:

CAO, Jun, Suzhou Novartis Pharma Technology Co., Ltd., #18 Tonglian Road, Riverside Industrial Park, Changshu Economic Development Zone, Changshu / Jiangsu Province 215537, CN, citizen of China, dated 29.08.2012

LAI, Xinzong, Suzhou Novartis Pharma Technology Co., Ltd., #18 Tonglian Road, Riverside Industrial Park, Changshu Economic Development Zone, Changshu / Jiangsu Province 215537, CN, citizen of China, dated 29.08.2012

WU, Xiang, Suzhou Novartis Pharma Technology Co., Ltd., #18 Tonglian Road, Riverside Industrial Park, Changshu Economic Development Zone, Changshu / Jiangsu Province 215537, CN, citizen of China, dated 29.08.2012

ZHOU, Jianguang, Suzhou Novartis Pharma Technology Co., Ltd., #18 Tonglian Road, Riverside Industrial Park, Changshu Economic Development Zone, Changshu / Jiangsu Province 215537, CN, citizen of China, dated 29.08.2012

to Suzhou Novartis Pharma Technology Co., Ltd.

and

an assignment from:

Suzhou Novartis Pharma Technology Co., Ltd., #18 Tonglian Road, Riverside Industrial Park, Changshu Economic Development Zone, Changshu / Jiangsu Province 215537, China, a company organized under the laws of China, dated 30.08.2012

to Novartis AG

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (ii)".

Box No. VIII (ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (ii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51 bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

in relation to the international application PCT/IB2012/054580,

Novartis AG, is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

an assignment from:

ERB, Bernhard, Novartis Pharma AG, Postfach, 4002 Basel, CH, citizen of Switzerland, dated 22.08.2012

FAIRHURST, Robin Alec, Novartis Pharma AG, Werk Klybeck, Postfach, 4002 Basel, CH, citizen of United Kingdom, dated 04.09.2012

GRANDEURY, Arnaud, Novartis Pharma AG, Postfach, 4002 Basel, CH, citizen of France, dated 30.08.2012

HATAKEYAMA, Shinji, Novartis Pharma AG, Postfach, 4002 Basel, CH, citizen of Japan, dated 30.08.2012

KOZICZAK-HOLBRO, Magdalena, Novartis Pharma AG, Postfach, 4002 Basel, CH, citizen of Poland, dated 03.09.2012

LUSTENBERGER, Philipp, Novartis Pharma AG, Postfach, 4002 Basel, CH, citizen of Switzerland, dated 22.08.2012

RIEBESEHL, Bernd, Novartis Pharma AG, Postfach, 4002 Basel, CH, citizen of Germany, dated 30.08.2012

TUFILLI, Nicola, Novartis Pharma AG, Postfach, 4002 Basel, CH, citizen of Italy, dated 30.08.2012

ULLRICH, Thomas, Novartis Pharma AG, Postfach, 4002 Basel, CH, citizen of Austria, dated 31.08.2012

to Novartis Pharma AG

and

an assignment from:

Novartis Pharma AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland, a company organized under the laws of Switzerland, dated 05.09.2012

to Novartis AG

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (ii)".



(51) International Patent Classification:

C07D 277/68 (2006.01) A61P 21/00 (2006.01)

A61K 31/428 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/IB2012/054580

(22) International Filing Date:

5 September 2012 (05.09.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

PCT/CN2011/079379

6 September 2011 (06.09.2011)

CN

(71) Applicant (for all designated States except US): **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **CAO, Jun** [CN/CN]; Suzhou Novartis Pharma Technology Co., Ltd., #18 Tonglian Road, Riverside Industrial Park, Changshu Economic Development Zone, Changshu, Jiangsu 215537 (CN). **ERB, Bernhard** [CH/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **FAIRHURST, Robin Alec** [GB/CH]; Novartis Pharma AG, Werk Klybeck, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **GRANDEURY, Arnaud** [FR/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **HATAKEYAMA, Shinji** [JP/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **KOZICZAK-HOLBRO, Magdalena** [PL/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **LAI, Xinzong** [CN/CN]; Su-

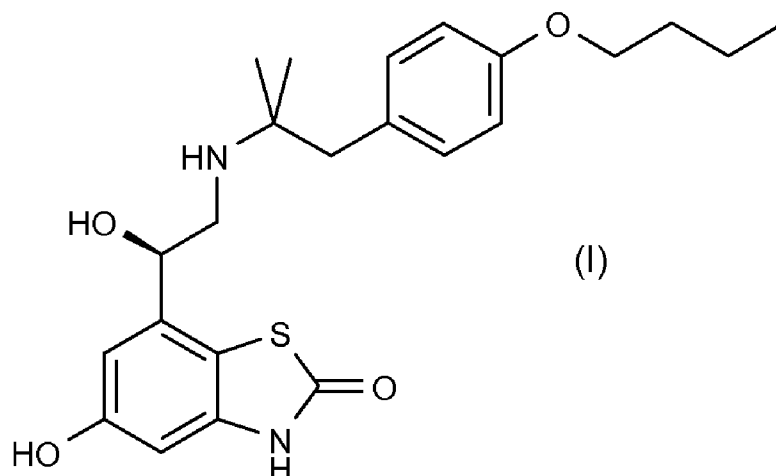
zhou Novartis Pharma Technology Co., Ltd., #18 Tonglian Road, Riverside Industrial Park, Changshu Economic Development Zone, Changshu, Jiangsu 215537 (CN). **LUSTENBERGER, Philipp** [CH/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **RIEBESEHL, Bernd** [DE/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **TUFILLI, Nicola** [IT/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **ULLRICH, Thomas** [AT/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **WU, Xiang** [CN/CN]; Suzhou Novartis Pharma Technology Co., Ltd., #18 Tonglian Road, Riverside Industrial Park, Changshu Economic Development Zone, Changshu, Jiangsu 215537 (CN). **ZHOU, Jianguang** [CN/CN]; Suzhou Novartis Pharma Technology Co., Ltd., #18 Tonglian Road, Riverside Industrial Park, Changshu Economic Development Zone, Changshu, Jiangsu 215537 (CN).

(74) Agent: **CAMPBELL, Lachlan**; Novartis Pharma AG, Patent Department, CH-4002 Basel (CH).

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

[Continued on next page]

(54) Title: BENZOTHAZOLONE COMPOUND



(I)

(57) Abstract: The present invention provides a compound of formula (I) in free form or in pharmaceutically acceptable salt form(I) a method for manufacturing the compound of the invention, and its therapeutic uses. The present invention further provides a combination of pharmacologically active agents and pharmaceutical compositions.



(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

Benzothiazolone compound

The present invention relates to a benzothiazolone compound, to its preparation, to its medical use as a beta-2 adrenoceptor agonist and to medicaments, pharmaceutical compositions and combinations comprising it.

- 5 Benzothiazolone compounds which are beta-2-adrenoceptor agonists are described in WO2004/16601 and WO2006/056471. WO2005/110990 also describes benzo-condensed heterocycles as beta-2 agonists.

While beta-2 agonists have long been known for their bronchodilating properties, they are also known for their capability to produce skeletal muscle hypertrophy.

- 10 Numerous studies have focused on therapeutic applications of the anabolic properties of beta-2 agonists for ameliorating muscle wasting and improving muscle function. However, this class of compounds has also been associated with undesirable side-effects, including increased risk of adverse cardiovascular-related events. Thus, the use of beta-2 agonists in muscle wasting diseases has hitherto been limited by cardiac hypertrophy and potentially
15 deleterious effects on cardiovascular function.

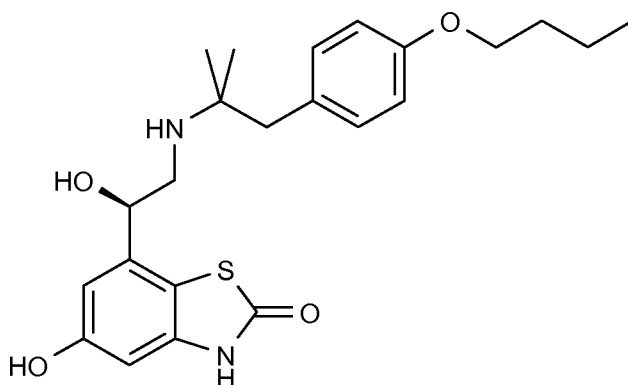
- There is a need to provide new beta-2 agonists that are good drug candidates. In particular, a new beta-2 agonist should bind potently to the beta-2 adrenoceptor whilst showing little affinity for other receptors, such as e.g. the beta-1 adrenoceptor, the alpha-1A adrenoceptor, or the 5HT_{2C} receptor, and show functional activity as an agonist. It should be metabolically
20 stable and possess favourable pharmacokinetic properties. It should be non-toxic and demonstrate few side-effects, in particular fewer cardiac side-effects than known marketed beta-2 agonists, such as e.g. formoterol. Furthermore, the ideal drug candidate will exist in a physical form that is stable, non-hygroscopic and easily formulated.

- The compound of the invention is a selective beta-2 agonist. In particular, it shows an
25 increased affinity for the beta-2 adrenoceptor which is greater than its affinity for the beta-1 adrenoceptor or the alpha-1A adrenoceptor, compared to known beta-2 agonists such as formoterol. Surprisingly, it also shows a lower affinity for the serotonin receptor (5HT_{2C}) and lower functional potency in 5HT_{2c} expressing cells than its racemate or its corresponding enantiomer, indicating that it does not affect locomotor activity and food intake which may
30 cause body weight reduction, potentially counteracting beta-2 agonist-induced skeletal muscle hypertrophy. The negative effects of 5HT_{2c} receptor agonists on energy intake and body weight are described by J. Halford and J. Harrold in Handb Exp Pharmacol. 2012; (209) 349-56.

The compound of the present invention is therefore potentially useful in the treatment of a wide range of disorders, particularly in the treatment or prevention of muscle-wasting diseases such as muscular dystrophy, disuse-related atrophy, cachexia or sarcopenia.

5 The treatment of cachexia is also a contemplated use. All forms of cachexia are potentially treatable with the compounds of the present invention, including cancer cachexia for example.

In a first aspect of the invention, there is therefore provided a compound of formula (I) in free form or in pharmaceutically acceptable salt form which is



10 (I).

The compound of the invention is (R)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one.

The following are embodiments of the invention:

Embodiment 1: A compound according to the first aspect of the invention.

15 Embodiment 2: A compound according to embodiment 1 which is (R)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one in free form.

Embodiment 3: A compound according embodiment 1 which is (R)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one in acetate
20 salt form.

Embodiment 4: A compound according to embodiment 1 which is (R)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one in glycolate salt form.

Embodiment 5: A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound according to any one of embodiments 1 to 4 and one or more pharmaceutically acceptable carriers.

5 Embodiment 6: A pharmaceutical composition according to embodiment 5 wherein one of the pharmaceutically acceptable carriers is benzyl alcohol.

Embodiment 7: A combination comprising a therapeutically effective amount of a compound according to any one of embodiments 1 to 4 and one or more therapeutically active co-agents.

10 Embodiment 8: A method of treatment or prevention of muscular dystrophy, disuse-related atrophy, cachexia or sarcopenia comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to any one of embodiments 1 to 4 to a subject in need thereof.

Embodiment 9: A method according to embodiment 8, wherein the compound is administered by subcutaneous infusion or injection.

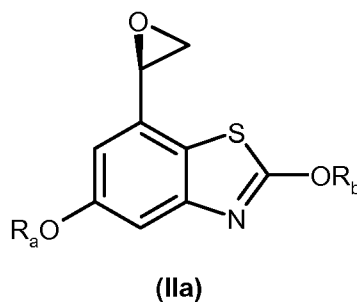
15 Embodiment 10: A compound according to any one of embodiments 1 to 4 for use as a medicament.

Embodiment 11: A compound according to any one of embodiments 1 to 4 for use in the treatment or prevention of muscular dystrophy, disuse-related atrophy, cachexia or sarcopenia.

20 Embodiment 12: Use of a compound according to any one of embodiments 1 to 4 in the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of muscular dystrophy, disuse-related atrophy, cachexia or sarcopenia.

Embodiment 13: A process for the manufacture of a compound of formula (I) in free form or in pharmaceutically acceptable salt form which includes the steps of:

25 a) the reaction of a compound of formula (IIa) in free form or in pharmaceutically acceptable salt form

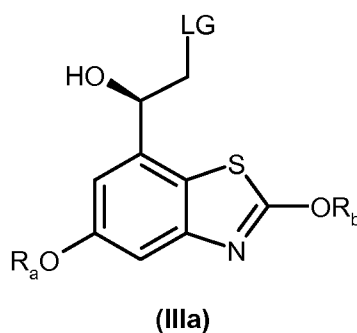


in which R_a and R_b are protecting groups with 2-(4-butoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamine;

b) the cleavage of protecting groups optionally present;

5 c) the recovery of the so obtainable compound of formula (I) in free form or in pharmaceutically acceptable salt form.

Embodiment 14: A process for the manufacture of a compound of formula (I) in free form or in pharmaceutically acceptable salt form according to embodiment 13 in which compound
 10 (IIa) is obtained by the reaction of a compound of formula (IIIa) in free form or in pharmaceutically acceptable salt form



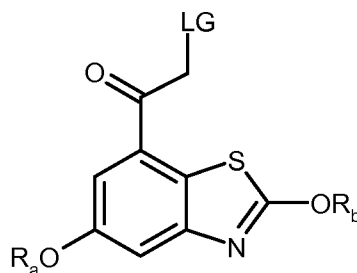
in which R_a and R_b are protecting groups and LG is a leaving group with a base and optionally a phase transfer catalyst.

Embodiment 15: A process according to embodiment 14, wherein the base is potassium
 15 carbonate.

Embodiment 16: A process according to embodiment 14, wherein the base is sodium hydroxide.

Embodiment 17: A process according to any of embodiments 14 to 16, wherein the phase transfer catalyst is tetra-butylammonium iodide.

Embodiment 18: A process for the manufacture of a compound of formula (I) in free form or in pharmaceutically acceptable salt form according to embodiments 14 to 17 in which compound (IIIa) is obtained by the stereoselective reduction of a compound of formula (IVa-2) in free form or in pharmaceutically acceptable salt form



(IVa-2)

5

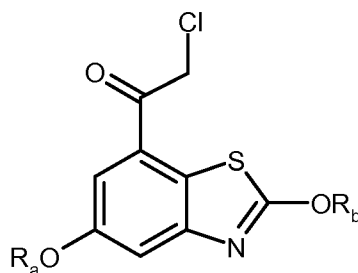
in which R_a and R_b are protecting groups and LG is a leaving group.

Embodiment 19: A process according to embodiment 18 wherein the stereoselective reduction is carried out with $[N-[(1S,2S)-2-(Amino-\kappa N)-1,2-diphenylethyl]-4-methylbenzenesulfonamido-\kappa N]chloro[(1,2,3,4,5,6-\eta)-1-methyl-4-(1-methylethyl)benzene]-$ ruthenium ($RuCl(p-cymene)[(S,S)-Ts-DPEN]$).

10

Embodiment 20: A process according to embodiment 18 or 19 wherein LG is chloro.

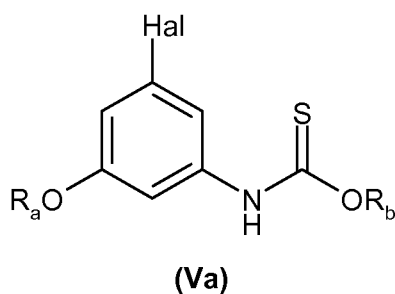
Embodiment 21: A process according to embodiment 20 in which compound (IVa'-2) in free form or in pharmaceutically acceptable salt form



(IVa'-2)

15

is obtained by the reaction of a compound of formula (Va) in free form or in pharmaceutically acceptable salt form

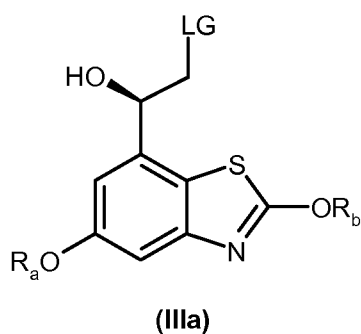


in which R_a and R_b are protecting groups and Hal is a halogen with 2-chloro-N-methoxy-N-methyl-acetamide in the presence of a strong base.

Embodiment 22: A process according to embodiment 21, wherein the strong base is *tert*-butyllithium.

Embodiment 23: A process for the manufacture of a compound of formula (I) in free form or in pharmaceutically acceptable salt form which includes the steps of:

a) the reaction of a compound of formula (IIIa) in free form or in pharmaceutically acceptable salt form



in which R_a and R_b are protecting groups and LG is a leaving group with 2-(4-butoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamine;

b) the cleavage of any protecting groups still present;

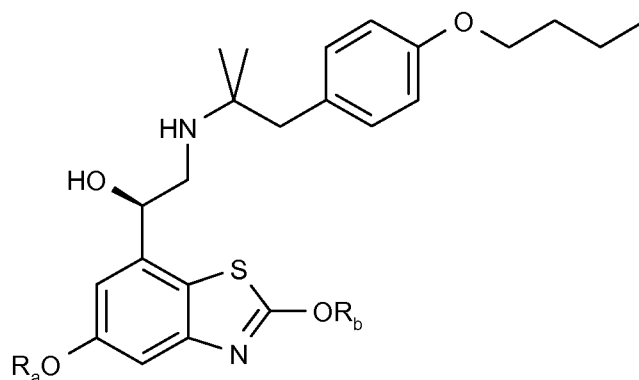
c) the recovery of the so obtainable compound of formula (I) in free form or in pharmaceutically acceptable salt form.

Embodiment 24: A process according to embodiment 23, wherein LG is chloro or *p*-toluenesulfonyl.

Embodiment 25: A process according to any of embodiments 13 to 24 wherein R_a is *tert*-butyl.

Embodiment 26: A process according to any of embodiments 13 to 25, wherein R_b is isopropyl.

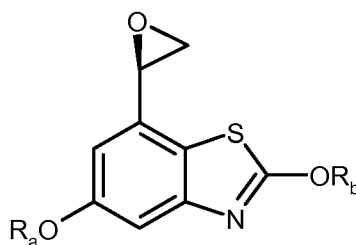
Embodiment 27: A compound of formula (Ia) in free form or in pharmaceutically acceptable salt form



(Ia)

in which R_a and R_b are protecting groups.

Embodiment 28: A compound of formula (IIa) in free form or pharmaceutically acceptable salt form

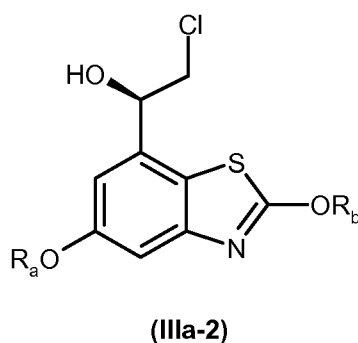


(IIa)

in which R_a and R_b are protecting groups.

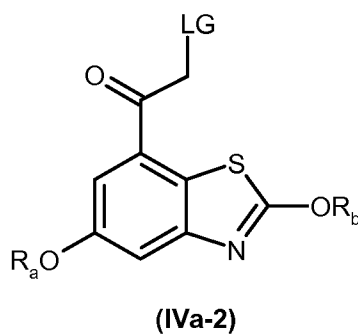
Embodiment 29: A compound of formula (IIIa-2) in free form or pharmaceutically acceptable salt form

8



in which R_a and R_b are protecting groups.

Embodiment 30: A compound of formula (IVa-2) in free form or pharmaceutically acceptable salt form



5

in which R_a and R_b are protecting groups and LG is a leaving group.

Embodiment 31: A compound according to embodiment 30, wherein LG is chloro.

Embodiment 32: A compound according to any of embodiments 27 to 31, wherein R_a is *tert*-butyl.

10 Embodiment 33: A compound according to any of embodiments 27 to 32, wherein R_b is isopropyl.

Brief description of figures

15 **Figure 1** shows the skeletal muscle mass and heart mass increase in rats injected with formoterol vs compound A (compound of the invention) - (values are expressed as means $\pm$ SEM ($n=5-6$); pool of skeletal muscles (gastrocnemius-soleus-tibialis) normalized by initial body weight; heart weight normalized by brain weight.

Figure 2a shows the increase of beating rate in isolated rabbit sino-atrial nodes when using formoterol vs compound A (compound of the invention).

Figure 2b shows the increase of pacemaker activity in isolated rabbit hearts when using formoterol vs compound A (compound of the invention).

Figures 3a and 3b show the heart rate change in rats upon a s.c. bolus injection of Compound A (compound of the invention) or formoterol respectively.

- 5 **Figure 3c** compares the average heart rate change in rats when administering formoterol vs compound A (compound of the invention).

Figure 4a and 4b show the heart rate change in rhesus monkeys upon a s.c. bolus injection of Compound A (compound of the invention) or formoterol respectively.

- 10 **Figure 5** shows the X-ray powder diffraction pattern of crystalline free base Compound A (compound of the invention).

Figure 6 shows the X-ray powder diffraction pattern of the crystalline acetate salt of Compound A (compound of the invention).

Figure 7 shows the X-ray powder diffraction pattern of the crystalline glycolate salt of Compound A (compound of the invention).

- 15 Unless specified otherwise, the term “compound of the present invention”, “compound of the invention” or “compound A” refers to the compound of formula (I), salts of the compound, hydrates or solvates of the compound or salts, as well as tautomers and isotopically labeled compounds (including deuterium substitutions). The compound of the present invention further comprises polymorphs of the compound of formula (I) and salts thereof.

- 20 As used herein, the term “halogen” or “halo” refers to fluoro, chloro, bromo, and iodo.

- As used herein, the absolute stereochemistry is specified according to the Cahn- Ingold- Prelog R-S system. When a compound is a pure enantiomer the stereochemistry at each chiral carbon may be specified by either *R* or *S*. Resolved compounds whose absolute configuration is unknown can be designated (+) or (-) depending on the direction (dextro- or levorotatory) which they rotate plane polarized light at the wavelength of the sodium D line. Any asymmetric atom (e.g., carbon or the like) of a compound can be present in racemic or enantiomerically enriched, for example the (*R*)-, (*S*)- or (*R,S*)- configuration. The racemic 50:50 mixture of stereoisomers is designated as (*R,S*) and enantiomerically enriched forms by the enantiomeric excess of (*R*) to (*S*) respectively or (*S*) to (*R*) forms. The enantiomeric excess is represented usually by the equation $ee = ((m1-m2)/(m1+m2))*100\%$ where *m1* and *m2* represent the mass of the respective enantiomeric forms *R* and *S*.
- 25
- 30

The compound of the present invention contains one asymmetric centre which is defined in terms of absolute stereochemistry as (*R*). Its corresponding enantiomer is defined as (*S*) which is the less active form.

5 In certain embodiments of the invention, the asymmetric atom has at least 95, 98 or 99 % enantiomeric excess in the (*R*)- configuration.

Thus in one embodiment of the invention, there is provided (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one, or a pharmaceutically acceptable salt thereof (for example an acetate or glycolate salt thereof), in at least 95 % enantiomeric excess.

10 In another embodiment of the invention, there is provided (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one, or a pharmaceutically acceptable salt thereof (for example an acetate or glycolate salt thereof), in at least 98 % enantiomeric excess.

15 In yet another embodiment of the invention, there is provided (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one, or a pharmaceutically acceptable salt thereof (for example an acetate or glycolate salt thereof), in at least 99 % enantiomeric excess.

20 In one embodiment of the invention, there is provided a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one, or a pharmaceutically acceptable salt thereof (for example an acetate or glycolate salt thereof), and one or more pharmaceutically acceptable carriers wherein the (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one, or pharmaceutically acceptable salt thereof, is present in at least 95 % enantiomeric excess.

25 In another embodiment of the invention, there is provided a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one, or a pharmaceutically acceptable salt thereof (for example an acetate or glycolate salt thereof), and one or more pharmaceutically acceptable carriers wherein the (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one, or pharmaceutically acceptable salt thereof, is present in at least 98 % enantiomeric excess.

In yet another embodiment of the invention, there is provided a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one, or a pharmaceutically acceptable salt thereof (for example an acetate or glycolate salt thereof),
5 and one or more pharmaceutically acceptable carriers wherein the (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one, or pharmaceutically acceptable salt thereof, is present in at least 99 % enantiomeric excess.

The compound of the present invention contains one asymmetric centre which is defined in
10 terms of absolute stereochemistry as (*R*). Its corresponding enantiomer is defined as (*S*).

Depending on the choice of the starting materials and procedures for the chemical synthesis, compounds can be present in the form of one of the possible isomers or as mixtures thereof, for example as pure optical isomers, or as isomer mixtures, such as racemates. Optically active (*R*)- and (*S*)- isomers may be prepared using chiral synthons or chiral reagents, or
15 resolved using conventional techniques. All tautomeric forms of the compound of the present invention are intended to be included.

Accordingly, as used herein the compound of the present invention can be in the form of tautomers or mixtures thereof.

Any resulting racemates of final products or synthesis intermediates can be resolved into the
20 optical antipodes by known methods, *e.g.*, by separation of the diastereomeric salts thereof, obtained with an optically active acid or base, and liberating the optically active acidic or basic compound. In particular, a basic moiety may thus be employed to resolve the compound of the present invention into its optical antipodes, *e.g.*, by fractional crystallization of a salt formed with an optically active acid, *e.g.*, tartaric acid, dibenzoyl tartaric acid,
25 diacetyl tartaric acid, di-*O*,*O'*-*p*-toluoyl tartaric acid, mandelic acid, malic acid or camphor-10-sulfonic acid. Racemic or enantiomerically enriched products can also be resolved by chiral chromatography, *e.g.*, high pressure liquid chromatography (HPLC) using a chiral adsorbent.

As used herein, the terms "salt" or "salts" refers to an acid addition or base addition salt of the compound of the invention. "Salts" include in particular "pharmaceutically acceptable
30 salts". The term "pharmaceutically acceptable salts" refers to salts that retain the biological effectiveness and properties of the compound of this invention and, which typically are not biologically or otherwise undesirable. The compound of formula I of the present invention is capable of forming a characteristic salt with a defined acid by virtue of the presence of a

basic amino group in the side chain. It is also capable to form characteristic salts with defined bases by virtue of the presence of two acidic groups (phenol; thiazolone ring) in the heterocyclic moiety.

Pharmaceutically acceptable acid addition salts may be formed with inorganic acids and organic acids, e.g., acetate, aspartate, benzoate, besylate, bromide/hydrobromide, bicarbonate/carbonate, bisulfate/sulfate, camphorsulfonate, chloride/hydrochloride, chlorotheophyllonate, citrate, ethandisulfonate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, glycolic, hippurate, hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, lactobionate, laurylsulfate, malate, maleate, malonate, mandelate, mesylate, methylsulphate, naphthoate, napsylate, nicotinate, nitrate, octadecanoate, oleate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, polygalacturonate, propionate, stearate, succinate, sulfosalicylate, tartrate, tosylate and trifluoroacetate salts.

In one embodiment of the invention, there is provided (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one in acetate, benzoate, camphorate, fumarate, glycolate, lactate, malonate, mesylate, succinate, sulfate, tartrate or xinafoate salt form.

In one particular embodiment of the invention, there is provided (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one in acetate salt form.

In another particular embodiment of the invention, there is provided (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one in glycolate salt form.

Inorganic acids from which salts may be derived include, for example, hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid, and the like.

Organic acids from which salts may be derived include, for example, acetic acid, propionic acid, glycolic acid, oxalic acid, maleic acid, malonic acid, succinic acid, fumaric acid, tartaric acid, citric acid, benzoic acid, mandelic acid, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, toluenesulfonic acid, sulfosalicylic acid, and the like.

Pharmaceutically acceptable base addition salts may be formed with inorganic and organic bases.

Inorganic bases from which salts may be derived include, for example, ammonium salts and metals from columns I to XII of the periodic table. In certain embodiments, the salts are

derived from sodium, potassium, ammonium, calcium, magnesium and iron; particularly suitable salts include ammonium, potassium, sodium, calcium and magnesium salts.

Organic bases from which salts may be derived include, for example, primary, secondary, and *tertiary* amines, substituted amines including naturally occurring substituted amines, cyclic amines, basic ion exchange resins, and the like. Certain organic amines include isopropylamine, benzathine, choline, diethanolamine, diethylamine, lysine, meglumine, piperazine and tromethamine.

The pharmaceutically acceptable salts of the present invention can be synthesized from a basic or acidic moiety, by conventional chemical methods. Generally, such salts can be prepared by reacting free acid forms of the compound with a stoichiometric amount of the appropriate base (such as Na, Ca, Mg, or K hydroxide, carbonate, bicarbonate or the like), or by reacting free base forms of the compounds with a stoichiometric amount of the appropriate acid. Such reactions are typically carried out in water or in an organic solvent, or in a mixture of the two. Generally, use of non-aqueous media like ether, ethyl acetate, ethanol, isopropanol, or acetonitrile is desirable, where practicable. Lists of additional suitable salts can be found, e.g., in "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); and in "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2nd revised edition, 2011).

Furthermore, the compound of the present invention, including its salts, may also be obtained in the form of its hydrates, or include other solvents used for its crystallization. The compound of the present invention may inherently or by design form solvates with pharmaceutically acceptable solvents (including water); therefore, it is intended that the invention embrace both solvated and unsolvated forms. The term "solvate" refers to a molecular complex of the compound of the present invention (including pharmaceutically acceptable salts thereof) with one or more solvent molecules. Such solvent molecules are those commonly used in the pharmaceutical art, which are known to be innocuous to the recipient, e.g., water, ethanol, and the like. The term "hydrate" refers to the complex where the solvent molecule is water.

The compound of the present invention, including salts, hydrates and solvates thereof, may inherently or by design form polymorphs.

In one embodiment of the invention, there is provided (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one in crystalline form.

5 In another embodiment of the invention, there is provided (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one acetate salt in crystalline form.

In yet another embodiment of the invention, there is provided (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one glycolate salt in crystalline form.

10 In one embodiment of the invention, there is provided crystalline (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one in substantially pure form.

In another embodiment of the invention, there is provided crystalline (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-
15 one acetate salt in substantially pure form.

In yet another embodiment of the invention, there is provided crystalline (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one glycolate salt in substantially pure form.

As used herein, "substantially pure," when used in reference to crystalline (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-
20 one, or its pharmaceutically acceptable salt, means having a purity greater than 90 weight %, including greater than 90 , 91 , 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, and 99 weight %, and also including equal to about 100 weight % of (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one, based on the weight of the
25 compound, or its pharmaceutically acceptable salt.

The presence of reaction impurities and/or processing impurities may be determined by analytical techniques known in the art, such as, for example, chromatography, nuclear magnetic resonance spectroscopy, mass spectrometry, or infrared spectroscopy.

In a more focused aspect, the invention relates to a crystalline form of (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-
30 one which has an X-ray powder diffraction pattern with at least one, two or three peaks having angle of refraction 2 theta (θ) values selected from 8.5, 13.3, 13.9, 14.4, 15.2, 17.2,

17.5, 18.1, 21.3 and 22.5° when measured using CuK α radiation, more particularly wherein said values are plus or minus 0.2° 2 θ .

In one embodiment, the invention relates to a crystalline form of (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-
5 one which has an X-ray powder diffraction pattern with a peak at an angle of refraction 2 θ value of 15.2° when measured using CuK α radiation, more particularly wherein said value is plus or minus 0.2° 2 θ .

In one embodiment, the invention relates to a crystalline form of (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-
10 one which has an X-ray powder diffraction pattern with a peak at an angle of refraction 2 θ value of 18.1° when measured using CuK α radiation, more particularly wherein said value is plus or minus 0.2° 2 θ .

In one embodiment, the invention relates to a crystalline form of (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-
15 one which has an X-ray powder diffraction pattern with a peak at an angle of refraction 2 θ value of 22.5° when measured using CuK α radiation, more particularly wherein said value is plus or minus 0.2° 2 θ .

In one embodiment, the invention relates to a crystalline form of (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-
20 one which has an X-ray powder diffraction pattern substantially the same as the X-ray powder diffraction pattern shown in Figure 5 when measured using CuK α radiation. For details see Example 5.

In another aspect, the invention relates to a crystalline form of the acetate salt of (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-
25 2(3H)-one which has an X-ray powder diffraction pattern with at least one, two or three peaks having angle of refraction 2 theta (θ) values selected from 8.8, 11.5, 16.4, 17.6, 18.2, 19.6, 20.1, 20.8, and 21.1° when measured using CuK α radiation, more particularly wherein said values are plus or minus 0.2° 2 θ .

In one embodiment, the invention relates to a crystalline form of the acetate salt of (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-
30 2(3H)-one which has an X-ray powder diffraction pattern with a peak at an angle of refraction 2 θ value of 8.8° when measured using CuK α radiation, more particularly wherein said value is plus or minus 0.2° 2 θ .

In one embodiment, the invention relates to a crystalline form of the acetate salt of (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one which has an X-ray powder diffraction pattern with a peak at an angle of refraction 2θ value of 16.4° when measured using $\text{CuK}\alpha$ radiation, more particularly wherein said value is plus or minus $0.2^\circ 2\theta$.

In one embodiment, the invention relates to a crystalline form of the acetate salt of (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one which has an X-ray powder diffraction pattern with a peak at an angle of refraction 2θ value of 20.8° when measured using $\text{CuK}\alpha$ radiation, more particularly wherein said value is plus or minus $0.2^\circ 2\theta$.

In one embodiment, the invention relates to a crystalline form of the acetate salt of (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one which has an X-ray powder diffraction pattern substantially the same as the X-ray powder diffraction pattern shown in Figure 6 when measured using $\text{CuK}\alpha$ radiation. For details see Example 6.

In yet another aspect, the invention relates to a crystalline form of the glycolate salt of (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one which has an X-ray powder diffraction pattern with at least one, two or three peaks having angle of refraction 2θ values selected from 8.7 , 11.6 , 16.1 , 18.0 , 19.8 , 20.7 , and 21.1° when measured using $\text{CuK}\alpha$ radiation, more particularly wherein said values are plus or minus $0.2^\circ 2\theta$.

In one embodiment, the invention relates to a crystalline form of the glycolate salt of (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one which has an X-ray powder diffraction pattern with a peak at an angle of refraction 2θ value of 18.0° when measured using $\text{CuK}\alpha$ radiation, more particularly wherein said value is plus or minus $0.2^\circ 2\theta$.

In one embodiment, the invention relates to a crystalline form of the glycolate salt of (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one which has an X-ray powder diffraction pattern with a peak at an angle of refraction 2θ value of 19.8° when measured using $\text{CuK}\alpha$ radiation, more particularly wherein said value is plus or minus $0.2^\circ 2\theta$.

In one embodiment, the invention relates to a crystalline form of the glycolate salt of (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-

2(3H)-one which has an X-ray powder diffraction pattern with a peak at an angle of refraction 2θ value of 20.7° when measured using $\text{CuK}\alpha$ radiation, more particularly wherein said value is plus or minus 0.2° 2θ .

In one embodiment, the invention relates to a crystalline form of the glycolate salt of (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one which has an X-ray powder diffraction pattern substantially the same as the X-ray powder diffraction pattern shown in Figure 7 when measured using $\text{CuK}\alpha$ radiation. For details see Example 7.

The term "substantially the same" with reference to X-ray diffraction peak positions means that typical peak position and intensity variability are taken into account. For example, one skilled in the art will appreciate that the peak positions (2θ) will show some inter-apparatus variability, typically as much as 0.2° . Further, one skilled in the art will appreciate that relative peak intensities will show inter-apparatus variability as well as variability due to degree of crystallinity, preferred orientation, prepared sample surface, and other factors known to those skilled in the art, and should be taken as qualitative measures only.

One of ordinary skill in the art will also appreciate that an X-ray diffraction pattern may be obtained with a measurement error that is dependent upon the measurement conditions employed. In particular, it is generally known that intensities in an X-ray diffraction pattern may fluctuate depending upon measurement conditions employed. It should be further understood that relative intensities may also vary depending upon experimental conditions and, accordingly, the exact order of intensity should not be taken into account. Additionally, a measurement error of diffraction angle for a conventional X-ray diffraction pattern is typically about 5% or less, and such degree of measurement error should be taken into account as pertaining to the aforementioned diffraction angles. Consequently, it is to be understood that the crystal forms of the instant invention is not limited to the crystal form that provides an X-ray diffraction pattern completely identical to the X-ray diffraction pattern depicted in the accompanying Figures 5, 6 and 7 disclosed herein. Any crystal forms that provide X-ray diffraction patterns substantially identical to those disclosed in the accompanying Figures 5, 6 and 7 fall within the scope of the present invention. The ability to ascertain substantial identities of X-ray diffraction patterns is within the purview of one of ordinary skill in the art.

Pharmaceutically acceptable solvates in accordance with the invention include those wherein the solvent of crystallization may be isotopically substituted, e.g. D_2O , d_6 -acetone, d_6 -DMSO.

The formula given herein is also intended to represent unlabeled forms as well as isotopically labeled forms of the compound. An isotopically labeled compound of the invention has a structure depicted by the formula given herein except that one or more atoms are replaced by an atom having a selected atomic mass or mass number. Examples of isotopes that can be incorporated into the compound of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, fluorine, and chlorine, such as ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I respectively. The invention includes various isotopically labeled compounds as defined herein, for example those into which radioactive isotopes, such as ^3H and ^{14}C , or those into which non-radioactive isotopes, such as ^2H and ^{13}C are present. Such isotopically labelled compounds are useful in metabolic studies (with ^{14}C), reaction kinetic studies (with, for example ^2H or ^3H), detection or imaging techniques, such as positron emission tomography (PET) or single-photon emission computed tomography (SPECT) including drug or substrate tissue distribution assays, or in radioactive treatment of patients. In particular, an ^{18}F or labeled compound may be particularly desirable for PET or SPECT studies. An isotopically-labeled compound of formula (I) can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described in the accompanying Examples using an appropriate isotopically-labeled reagent in place of the non-labeled reagent previously employed.

Further, substitution with heavier isotopes, particularly deuterium (i.e., ^2H or D) may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements or an improvement in therapeutic index. It is understood that deuterium in this context is regarded as a substituent of a compound of the formula (I). The concentration of such a heavier isotope, specifically deuterium, may be defined by the isotopic enrichment factor. The term "isotopic enrichment factor" as used herein means the ratio between the isotopic abundance and the natural abundance of a specified isotope. If a substituent in the compound of this invention is denoted deuterium, such compound has an isotopic enrichment factor for each designated deuterium atom of at least 3500 (52.5% deuterium incorporation at each designated deuterium atom), at least 4000 (60% deuterium incorporation), at least 4500 (67.5% deuterium incorporation), at least 5000 (75% deuterium incorporation), at least 5500 (82.5% deuterium incorporation), at least 6000 (90% deuterium incorporation), at least 6333.3 (95% deuterium incorporation), at least 6466.7 (97% deuterium incorporation), at least 6600 (99% deuterium incorporation), or at least 6633.3 (99.5% deuterium incorporation).

The compound of the invention may be capable of forming co-crystals with suitable co-crystal formers. These co-crystals may be prepared from a compound of formula (I) by known co-

crystal forming procedures. Such procedures include grinding, heating, co-subliming, co-melting, or contacting in solution a compound of formula (I) with the co-crystal former under crystallization conditions and isolating co-crystals thereby formed. Suitable co-crystal formers include those described in WO 2004/078163. Hence the invention further provides co-crystals comprising a compound of formula (I).

As used herein, the term "pharmaceutically acceptable carrier" includes any and all solvents, dispersion media, coatings, surfactants, antioxidants, preservatives (e.g., antibacterial agents, antifungal agents), isotonic agents, absorption delaying agents, salts, preservatives, drug stabilizers, binders, excipients, disintegration agents, lubricants, sweetening agents, flavoring agents, dyes, and the like and combinations thereof, as would be known to those skilled in the art (see, for example, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329). Except insofar as any conventional carrier is incompatible with the active ingredient, its use in the therapeutic or pharmaceutical compositions is contemplated.

The term "a therapeutically effective amount" of the compound of the present invention refers to an amount of the compound of the present invention that will elicit the biological or medical response of a subject, for example, reduction or inhibition of an enzyme or a protein activity, or ameliorate symptoms, alleviate conditions, slow or delay disease progression, or prevent a disease, etc. In one non-limiting embodiment, the term "a therapeutically effective amount" refers to the amount of the compound of the present invention that, when administered to a subject, is effective to (1) at least partially alleviating, inhibiting, preventing and/or ameliorating a condition, or a disorder or a disease associated with beta-2-adrenoceptor activity; or (2) increasing or promoting the activity of beta-2-adrenoceptor.

In another non-limiting embodiment, the term "a therapeutically effective amount" refers to the amount of the compound of the present invention that, when administered to a cell, or a tissue, or a non-cellular biological material, or a medium, is effective to at least partially increase or promote the activity of beta-2-adrenoceptor. The meaning of the term "a therapeutically effective amount" as illustrated in the above embodiment for beta-2-adrenoceptor also applies by the same means to any other relevant proteins/peptides/enzymes, such as IGF-1 mimetics or ActRIIB/myostatin blockers and the like.

As used herein, the term "subject" refers to an animal. Typically the animal is a mammal. A subject also refers to for example, primates (e.g., humans, male or female), cows, sheep,

goats, horses, dogs, cats, rabbits, rats, mice, fish, birds and the like. In certain embodiments, the subject is a primate. In yet other embodiments, the subject is a human.

As used herein, the term "inhibit", "inhibition" or "inhibiting" refers to the reduction or suppression of a given condition, symptom, or disorder, or disease, or a significant decrease
5 in the baseline activity of a biological activity or process.

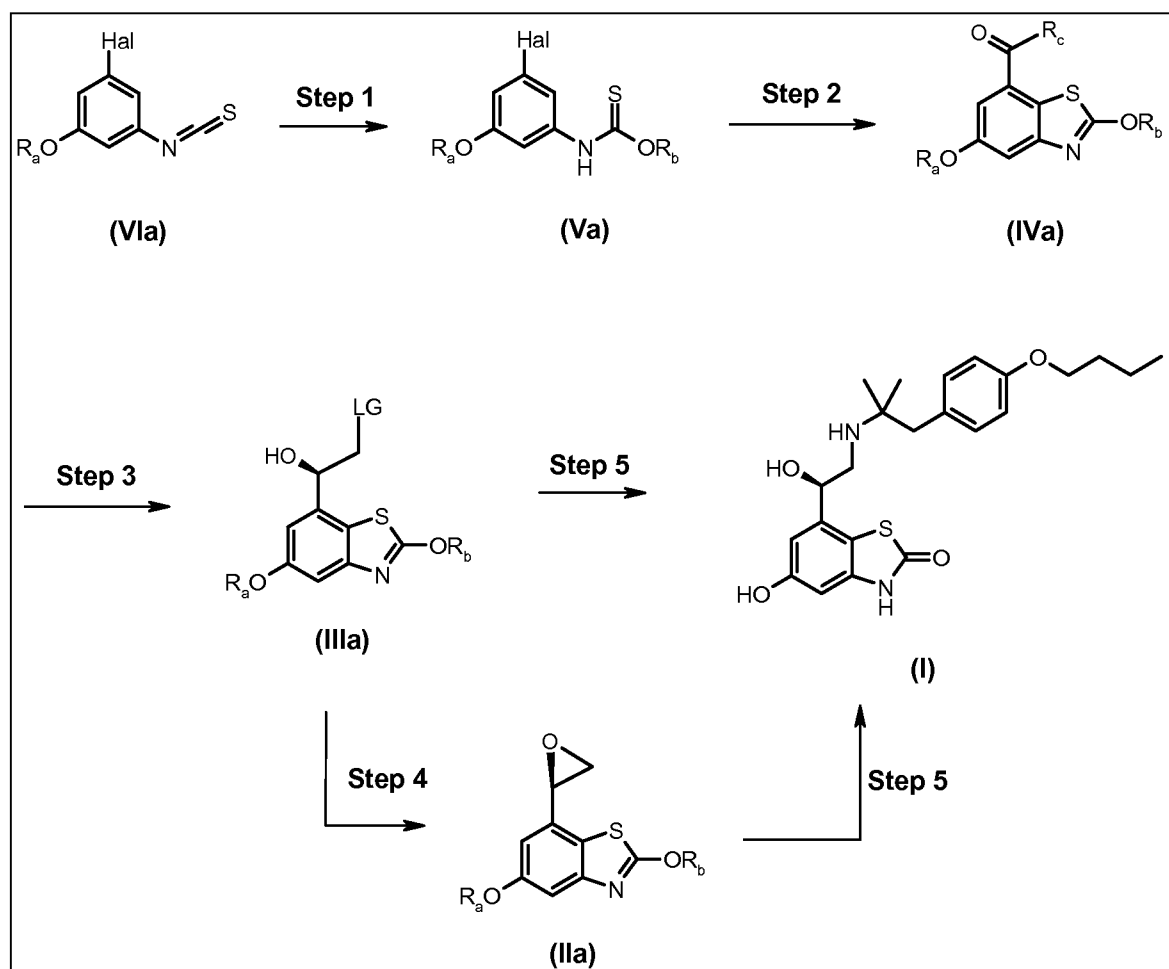
As used herein, the term "treat", "treating" or "treatment" of any disease or disorder refers in one embodiment, to ameliorating the disease or disorder (i.e., slowing or arresting or reducing the development of the disease or at least one of the clinical symptoms thereof). In another embodiment "treat", "treating" or "treatment" refers to alleviating or ameliorating at
10 least one physical parameter including those which may not be discernible by the patient. In yet another embodiment, "treat", "treating" or "treatment" refers to modulating the disease or disorder, either physically, (e.g., stabilization of a discernible symptom), physiologically, (e.g., stabilization of a physical parameter), or both. In yet another embodiment, "treat", "treating" or "treatment" refers to preventing or delaying the onset or development or progression of the
15 disease or disorder.

As used herein, a subject is "in need of" a treatment if such subject would benefit biologically, medically or in quality of life from such treatment.

As used herein, the term "a," "an," "the" and similar terms used in the context of the present invention (especially in the context of the claims) are to be construed to cover both the
20 singular and plural unless otherwise indicated herein or clearly contradicted by the context.

All methods described herein can be performed in any suitable order unless otherwise indicated herein or otherwise clearly contradicted by context. The use of any and all examples, or exemplary language (e.g. "such as") provided herein is intended merely to better illustrate the invention and does not pose a limitation on the scope of the invention
25 otherwise claimed.

The compound of formula (I) can be prepared according to the Scheme provided *infra*.



Scheme 1

The process steps are described in more details below.

Step 1: A compound of formula (VIa) wherein Hal represents halogen and R_a is a protecting group is reacted with a compound of formula R_bOH wherein R_b is a protecting group in the presence of a suitable base, e.g. triethylamine, to give a compound of formula (Va) wherein Hal represents halogen and R_a and R_b are protecting groups.

Step 2: A compound of formula (Va) is reacted with a suitable strong base, e.g. *tert*-butyllithium, in a suitable solvent, e.g. tetrahydrofuran (THF) in the presence of a suitable carbonylating agent, e.g. a suitable amide, to give a compound of formula (IVa) wherein R_a and R_b are protecting groups and R_c is hydrogen or any moiety derived from the carbonylating agent.

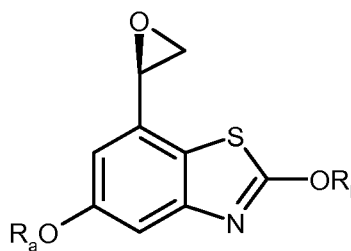
Step 3: A compound of formula (IVa) is optionally functionalised prior to stereoselective conversion to give a compound of formula (IIIa) wherein R_a and R_b are protecting groups and LG is a leaving group.

Step 4: A compound of formula (IIIa) is treated with a suitable base, e.g. sodium bicarbonate, to give a compound of formula (IIa) wherein R_a and R_b are protecting groups.

Step 5: A compound of formula (IIa) or (IIIa) is reacted with 2-(4-butoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamine in a suitable solvent e.g. toluene, optionally in the presence of a suitable base, e.g. potassium carbonate, followed by deprotection in the presence of a suitable acid, e.g. hydrochloric acid, to give a compound of formula (I).

In a further aspect, the invention relates to a process for the preparation of a compound of formula (I), in free form or in pharmaceutically acceptable salt form, comprising

- a) the reaction of a compound of formula (IIa) in free form or in pharmaceutically acceptable salt form



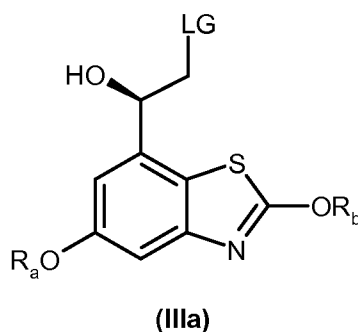
(IIa)

in which R_a and R_b are protecting groups with 2-(4-butoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamine;

- b) the cleavage of any protecting groups still present;
- c) the recovery of the so obtainable compound of formula (I) in free form or in pharmaceutically acceptable salt form.

In a further aspect, the invention relates to a process for the manufacture of a compound of formula (I) in free form or in pharmaceutically acceptable salt form which includes the steps of:

- a) the reaction of a compound of formula (IIIa) in free form or in pharmaceutically acceptable salt form

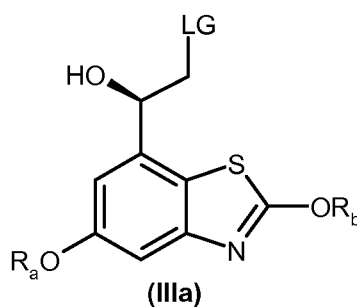


in which R_a and R_b are protecting groups and LG is a leaving group with 2-(4-butoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamine;

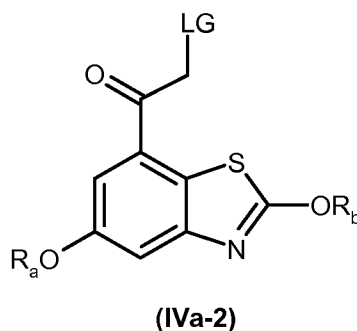
b) the cleavage of any protecting groups still present;

- 5 c) the recovery of the so obtainable compound of formula (I) in free form or in pharmaceutically acceptable salt form.

In another aspect, the invention relates to a process for the preparation of a compound of formula (IIIa), in free form or in pharmaceutically acceptable salt form,



- 10 comprising the stereoselective reduction of a compound of formula (IVa-2) in free form or in pharmaceutically acceptable salt form



in which R_a and R_b are protecting groups and LG is a leaving group to give a compound of formula (IIIa) in free form or in pharmaceutically acceptable salt form.

In the processes of the invention, typical protecting groups include isopropyl, *tert*-butyl, *tert*-butyldimethylsilyl.

In the processes of the invention, typical leaving groups include chloride, *p*-toluenesulfonyl, bromide, methanesulfonyl, benzenesulfonyl, iodide.

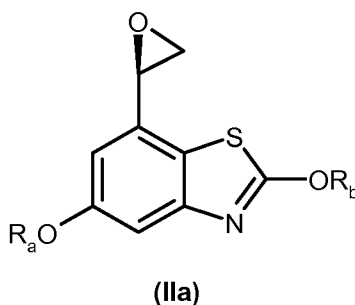
The reactions can be effected according to conventional methods, for example as described in the Examples. The work-up of the reaction mixtures and the purification of the compounds thus obtainable may be carried out in accordance with known procedures. Acid addition salts may be produced from the free bases in known manner, and vice-versa. Compound of formula (I) can also be prepared by further conventional processes, for example as described in the Examples, which processes are further aspects of the invention.

The starting materials used are known or may be prepared according to conventional procedures starting from known compounds, for example as described in the Examples.

The invention further includes any variant of the present processes, in which an intermediate product obtainable at any stage thereof is used as starting material and the remaining steps are carried out, or in which the starting materials are formed *in situ* under the reaction conditions, or in which the reaction components are used in the form of their salts or optically pure material.

The compound of the invention and intermediates can also be converted into each other according to methods generally known to those skilled in the art.

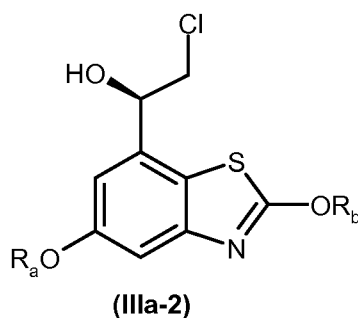
In a further aspect, the invention relates to a compound of formula (IIa) in free form or in pharmaceutically acceptable salt form



wherein R_a and R_b are protecting groups.

R_a and R_b may be independently selected from the group including *tert*-butyl, isopropyl and *tert*-butyldimethylsilyl.

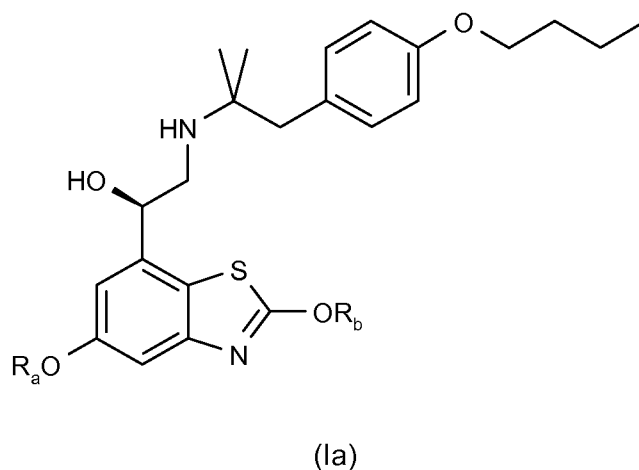
In a further aspect, the invention relates to a compound of formula (IIIa-2) in free form or in pharmaceutically acceptable salt form



wherein R_a and R_b are protecting groups.

R_a and R_b may be independently selected from the group including *tert*-butyl, isopropyl and *tert*-butyldimethylsilyl.

10 In a further aspect, the invention relates to a compound of formula (Ia) in free form or in pharmaceutically acceptable salt form



wherein R_a and R_b are protecting groups.

15 R_a and R_b may be independently selected from the group including *tert*-butyl, isopropyl and *tert*-butyldimethylsilyl.

In another aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition comprising the compound of the present invention in free form or in pharmaceutically acceptable salt form and a pharmaceutically acceptable carrier. In particular, the invention relates to a

pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) in free form and one or more pharmaceutically acceptable carriers. In one embodiment, the invention relates to a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) in pharmaceutically acceptable salt form and one or more pharmaceutically acceptable carriers. In another embodiment, the invention relates to a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) in acetate salt form and one or more pharmaceutically acceptable carriers. In yet another embodiment, the invention relates to a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) in glycolate salt form and one or more pharmaceutically acceptable carriers.

The pharmaceutical composition can be formulated for particular routes of administration such as oral administration, transdermal application, parenteral administration, rectal administration, subcutaneous administration etc. In addition, the pharmaceutical compositions of the present invention can be made up in a solid form (including without limitation capsules, tablets, pills, granules, powders or suppositories), or in a liquid form (including without limitation solutions, suspensions or emulsions). The pharmaceutical compositions can be subjected to conventional pharmaceutical operations such as sterilization and/or can contain conventional inert diluents, lubricating agents, or buffering agents, as well as adjuvants, such as preservatives, stabilizers, wetting agents, emulsifiers and buffers, etc.

Typically, the pharmaceutical compositions are tablets or gelatin capsules comprising the active ingredient together with

- a) diluents, *e.g.*, lactose, dextrose, sucrose, mannitol, sorbitol, cellulose and/or glycine;
- 25 b) lubricants, *e.g.*, silica, talcum, stearic acid, its magnesium or calcium salt and/or polyethyleneglycol; for tablets also
- c) binders, *e.g.*, magnesium aluminum silicate, starch paste, gelatin, tragacanth, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose and/or polyvinylpyrrolidone; if desired
- 30 d) disintegrants, *e.g.*, starches, agar, alginic acid or its sodium salt, or effervescent mixtures; and/or
- e) absorbents, colorants, flavors and sweeteners.

Tablets may be either film coated or enteric coated according to methods known in the art.

Suitable compositions for oral administration include an effective amount of a compound of the invention in the form of tablets, lozenges, aqueous or oily suspensions, dispersible powders or granules, emulsion, hard or soft capsules, or syrups or elixirs. Compositions intended for oral use are prepared according to any method known in the art for the manufacture of pharmaceutical compositions and such compositions can contain one or more agents selected from the group consisting of sweetening agents, flavoring agents, coloring agents and preserving agents in order to provide pharmaceutically elegant and palatable preparations. Tablets may contain the active ingredient in admixture with nontoxic pharmaceutically acceptable excipients which are suitable for the manufacture of tablets. These excipients are, for example, inert diluents, such as calcium carbonate, sodium carbonate, lactose, calcium phosphate or sodium phosphate; granulating and disintegrating agents, for example, corn starch, or alginic acid; binding agents, for example, starch, gelatin or acacia; and lubricating agents, for example magnesium stearate, stearic acid or talc. The tablets are uncoated or coated by known techniques to delay disintegration and absorption in the gastrointestinal tract and thereby provide a sustained action over a longer period. For example, a time delay material such as glyceryl monostearate or glyceryl distearate can be employed. Formulations for oral use can be presented as hard gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with an inert solid diluent, for example, calcium carbonate, calcium phosphate or kaolin, or as soft gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with water or an oil medium, for example, peanut oil, liquid paraffin or olive oil.

The compound of the invention may be administered orally to preclinical species as a liquid dosage form with the drug in a solution or in a suspension vehicle. Solution vehicles can be composed of surfactant (e.g., cremophor or solutol), solvent (e.g., propylene glycol) and buffer agent (e.g. citric buffer). Suspension formulations can contain surfactant (e.g. Tween 80), a polymer agent (e.g., methyl cellulose (MC)) and a buffer agent (e.g., phosphate).

Examples of solution formulations suitable for preclinical studies are set out below:

Ingredient (%w/w)	Solution 1	Solution 2
Cremophor RH40	10	-
Solutol HS15	-	10
Citric buffer 50 mM, pH 3	90	90

Preparation: free base or acetate salt (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one) is first dissolved in the

surfactant and mixed until a solution is obtained. Next the buffer is added and the solution mixed to provide a clear solution. Solution formulations 1 and 2 are able to support up to a 10 mg/mL dose. Both formulations are chemically and physically stable after 1 week at RT.

Examples of suspension formulations suitable for preclinical studies are set out below:

Ingredient (%w/w)	Suspension 1	Suspension 2
0.5% MC in 50 mM pH 6.8 phosphate buffer	100	99.5
Tween 80	-	0.5

5

Preparation: (R)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one) is dispersed in the surfactant and mixed to homogenize the suspension. The polymer solution is then added drop wise and mixed. A homogeneous suspension is obtained with small particles. The suspension is chemically and physically stable after 1 week at RT.

10

Certain injectable compositions are aqueous isotonic solutions or suspensions, and suppositories are advantageously prepared from fatty emulsions or suspensions. Said compositions may be sterilized and/or contain adjuvants, such as preserving, stabilizing, wetting or emulsifying agents, solution promoters, salts for regulating the osmotic pressure and/or buffers. In addition, they may also contain other therapeutically valuable substances. Said compositions are prepared according to conventional mixing, granulating or coating methods, respectively, and contain about 0.1-75%, or contain about 1-50%, of the active ingredient.

15

Suitable compositions for subcutaneous application include, for example, the compound of the invention with 2.5% poloxamer 407 in 0.9% sodium chloride. Examples of suitable devices for injectable compositions include infusion pumps such as Insulet's OmniPod system.

20

The compound of the invention may also be administered by multidose subcutaneous injection using an auto injector or PEN-injector. Formulation compositions suitable for such subcutaneous injection are set out below.

25

Component	Formulation 1	Formulation 2
Compound A	1.00 mg	1.00 mg
acetic acid	0.60 mg	0.60 mg
mannitol	50 mg	50 mg
benzyl alcohol	8.00 mg	10.00 mg
sodium hydroxide 1N	adjusted to pH 5.0	adjusted to pH 5.0
water for injection	add up to 1.016 g	add up to 1.016 g

Benzyl alcohol (in comparison to phenol or m-cresol) was found to be a particularly suitable preservative for a subcutaneous injection formulation.

- 5 Thus in one embodiment of the invention, there is provided a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of Compound A, or a pharmaceutically acceptable salt thereof (for example Compound A in acetate salt form), and benzyl alcohol.

In a further embodiment of the invention, there is provided a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of Compound A, or a pharmaceutically acceptable salt thereof (for example Compound A in acetate salt form), and between 0.1 and 10; 0.1 and 5; 0.5 and 2; 0.5 and 1.5; or 0.9 and 1.1 % (w/v) benzyl alcohol.

Suitable compositions for transdermal application include an effective amount of a compound of the invention with a suitable carrier. Carriers suitable for transdermal delivery include absorbable pharmacologically acceptable solvents to assist passage through the skin of the host. A combination of PG/OA (propylene glycol / oleyl alcohol) is an example of suitable solvent. For example, transdermal devices may be in the form of a bandage comprising a backing member, a reservoir containing the compound optionally with carriers, optionally a rate controlling barrier to deliver the compound of the skin of the host at a controlled and predetermined rate over a prolonged period of time, and means to secure the device to the skin.

Suitable compositions for topical application, e.g., to the skin and eyes, include aqueous solutions, suspensions, ointments, creams, gels or sprayable formulations, e.g., for delivery by aerosol or the like. Such topical delivery systems will in particular be appropriate for dermal application. They are thus particularly suited for use in topical, including cosmetic,

formulations well-known in the art. Such may contain solubilizers, stabilizers, tonicity enhancing agents, buffers and preservatives.

As used herein a topical application may also pertain to an inhalation or to an intranasal application. They may be conveniently delivered in the form of a dry powder (either alone, as
5 a mixture, for example a dry blend with lactose, or a mixed component particle, for example with phospholipids) from a dry powder inhaler or an aerosol spray presentation from a pressurised container, pump, spray, atomizer or nebuliser, with or without the use of a suitable propellant.

The present invention further provides anhydrous pharmaceutical compositions and dosage
10 forms comprising the compound of the present invention as active ingredient, since water may facilitate the degradation of certain compounds.

Anhydrous pharmaceutical compositions and dosage forms of the invention can be prepared using anhydrous or low moisture containing ingredients and low moisture or low humidity
15 conditions. An anhydrous pharmaceutical composition may be prepared and stored such that its anhydrous nature is maintained. Accordingly, anhydrous compositions are packaged using materials known to prevent exposure to water such that they can be included in suitable formulary kits. Examples of suitable packaging include, but are not limited to, hermetically sealed foils, plastics, unit dose containers (e. g., vials), blister packs, and strip
20 packs.

The invention further provides pharmaceutical compositions and dosage forms that comprise one or more agents that reduce the rate by which the compound of the present invention as an active ingredient will decompose. Such agents, which are referred to herein as
25 "stabilizers," include, but are not limited to, antioxidants such as ascorbic acid, pH buffers, or salt buffers, etc.

The compound of formula (I) in free form or in pharmaceutically acceptable salt form, exhibits valuable pharmacological properties, e.g. beta-2-adrenoceptor modulating properties, e.g. as indicated in *in vitro* and *in vivo* tests as provided in the next sections and is therefore
30 indicated for therapy or for use as research chemicals, e.g. as a tool compound.

The compound of the invention may be useful in the treatment of an indication selected from: muscular dystrophy, disuse-related atrophy, cachexia or sarcopenia.

Thus, as a further embodiment, the present invention provides the compound of formula (I) as defined herein, as a medicament. In an embodiment, the present invention relates to the compound of formula (I) for use as a medicament. In a further embodiment, the present invention relates to the compound of formula (I) for use in the treatment or prevention of muscular dystrophy, disuse-related atrophy, cachexia or sarcopenia.

Thus, as a further embodiment, the present invention provides the use of a compound of formula (I) in therapy. In a further embodiment, the therapy is selected from a disease which may be treated by activation of beta-2-adrenoceptor. In another embodiment, the disease is selected from muscular dystrophy, disuse-related atrophy, cachexia or sarcopenia.

In another embodiment, the invention provides a method of treating a disease which is treated by activation of beta-2-adrenoceptor comprising administration of a therapeutically acceptable amount of a compound of formula (I). In a further embodiment, the disease is selected from muscular dystrophy, disuse-related atrophy, cachexia or sarcopenia.

A further aspect of the invention thus relates to a method of treatment or prevention of muscular dystrophy, disuse-related atrophy, cachexia or sarcopenia comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) in free form or in pharmaceutically acceptable salt form to a subject in need thereof.

As a further embodiment, the present invention provides the use of a compound of formula (I) for the manufacture of a medicament. In a further embodiment, the medicament is for the treatment of a disease or disorder which may be treated by activation of beta-2 adrenoceptor. In another embodiment, the disease is selected from the afore-mentioned list, suitably muscle wasting diseases, more suitably muscular dystrophy, disuse-related atrophy, cachexia or sarcopenia.

The compound of the present invention may be administered either simultaneously with, or before or after, one or more other therapeutic agent. The compound of the present invention may be administered separately, by the same or different route of administration, or together in the same pharmaceutical composition as the other agents.

In one embodiment, the invention provides a product comprising a compound of formula (I) and at least one other therapeutic agent as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in therapy. In one embodiment, the therapy is the treatment of a disease or condition modulated by beta-2 adrenoceptor agonism. Products provided as a combined preparation include a composition comprising the compound of formula (I) and the other therapeutic agent(s) together in the same pharmaceutical composition, or the

compound of formula (I) and the other therapeutic agent(s) in separate form, e.g. in the form of a kit.

In one embodiment, the invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) and another therapeutic agent(s). Optionally, the pharmaceutical composition may comprise a pharmaceutically acceptable excipient, as described above.

A further aspect of the invention thus relates to a combination comprising a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) and one or more therapeutically active co-agents.

In one embodiment, the invention provides a kit comprising two or more separate pharmaceutical compositions, at least one of which contains a compound of formula (I). In one embodiment, the kit comprises means for separately retaining said compositions, such as a container, divided bottle, or divided foil packet. An example of such a kit is a blister pack, as typically used for the packaging of tablets, capsules and the like.

The kit of the invention may be used for administering different dosage forms, for example, oral and parenteral, for administering the separate compositions at different dosage intervals, or for titrating the separate compositions against one another. To assist compliance, the kit of the invention typically comprises directions for administration.

In the combination therapies of the invention, the compound of the invention and the other therapeutic agent may be manufactured and/or formulated by the same or different manufacturers. Moreover, the compound of the invention and the other therapeutic may be brought together into a combination therapy: (i) prior to release of the combination product to physicians (e.g. in the case of a kit comprising the compound of the invention and the other therapeutic agent); (ii) by the physician themselves (or under the guidance of the physician) shortly before administration; (iii) in the patient themselves, e.g. during sequential administration of the compound of the invention and the other therapeutic agent.

Accordingly, the invention provides the use of a compound of formula (I) for treating a disease or condition modulated by beta-2 adrenoceptor agonism, wherein the medicament is prepared for administration with another therapeutic agent. The invention also provides the use of another therapeutic agent for treating a disease or condition modulated by beta-2 adrenoceptor agonism, wherein the medicament is administered with a compound of formula (I).

The invention also provides a compound of formula (I) for use in a method of treating a disease or condition modulated by beta-2 adrenoceptor agonism, wherein the compound of formula (I) is prepared for administration with another therapeutic agent. The invention also provides another therapeutic agent for use in a method of treating a disease or condition modulated by beta-2 adrenoceptor agonism, wherein the other therapeutic agent is prepared for administration with a compound of formula (I). The invention also provides a compound of formula (I) for use in a method of treating a disease or condition modulated by beta-2 adrenoceptor agonism, wherein the compound of formula (I) is administered with another therapeutic agent. The invention also provides another therapeutic agent for use in a method of treating a disease or condition modulated by beta-2 adrenoceptor agonism, wherein the other therapeutic agent is administered with a compound of formula (I).

The invention also provides the use of a compound of formula (I) for treating a disease or condition modulated by beta-2 adrenoceptor, wherein the patient has previously (e.g. within 24 hours) been treated with another therapeutic agent. The invention also provides the use of another therapeutic agent for treating a disease or condition modulated by beta-2 adrenoceptor, wherein the patient has previously (e.g. within 24 hours) been treated with a compound of formula (I).

In one embodiment, the other therapeutic agent is selected from testosterone, androgen agonists, or SARM (selective androgen receptor modulators); IGF-1 mimetics; myostatin and its receptor ActRIIA/B blockers; TGFbeta and activin blockers (as anti-atrophy agents); Muf1/MAFbx E3 ligase inhibitors; HDAC inhibitors or any oncolytic agents (e.g. for cancer cachexia); anti-inflammatory agents like NSAIDs, TNF or IL-1b blockers; metabolic modulators like PPAR agonists or IL-15 mimetics; cardiovascular agents like b(1) blockers (e.g. nebivolol) or ARB (e.g. for cardiac cachexia); antisense oligos for exon-skipping (e.g. for dystrophy); an appetite enhancer such as ghrelin, progestin or MC-4 antagonists; high protein nutrient supplements and the like.

The pharmaceutical composition or combination of the present invention can be in unit dosage of about 0.05-1000 mg of active ingredient(s) for a subject of about 50-70 kg, or about 0.05-500 mg or about 0.05-250 mg or about 0.05-150 mg or about 0.05-100 mg, or about 0.05-50 mg or about 0.05-10 mg of active ingredients. The therapeutically effective dosage of a compound, the pharmaceutical composition, or the combinations thereof, is dependent on the species of the subject, the body weight, age and individual condition, the disorder or disease or the severity thereof being treated. A physician, clinician or veterinarian

of ordinary skill can readily determine the effective amount of each of the active ingredients necessary to prevent, treat or inhibit the progress of the disorder or disease.

5 The above-cited dosage properties are demonstrable *in vitro* and *in vivo* tests using advantageously mammals, e.g., mice, rats, dogs, monkeys or isolated organs, tissues and preparations thereof. The compound of the present invention can be applied *in vitro* in the form of solutions, e.g., aqueous solutions, and *in vivo* either enterally, parenterally, advantageously subcutaneously, e.g., as a suspension or in aqueous solution. The dosage *in vitro* may range between about 10^{-3} molar and 10^{-9} molar concentrations. A therapeutically
10 effective amount *in vivo* may range depending on the route of administration, between about 0.01-500 mg/kg, or between about 0.01-100 mg/kg, or between about 0.01-1 mg/kg, or between about 0.01-0.1 mg/kg.

The activity of the compound of the present invention can be assessed by the following *in vitro* method. Further *in vivo* methods are described further in the Examples.

15 **Test 1: *in vitro* cellular functional assay using CHO cells and skeletal muscle cells**

cAMP: Human skeletal muscle cells (skMC) were obtained from Cambrex (catalog no CC-2561) and cultured in Skeletal Basal Medium (SKBM) obtained from Cambrex (catalog no #CC-3161). The cAMP responses were measured using cAMP dynamic 2 bulk HTRF-Assay kit obtained from Cisbio or Cis Competitive Intelligence (catalog no 62AM4PEC). skMC cells
20 were cultured for 1 day in SKBM cell culture medium supplemented with 20% FCS in 384-well plates at 37°C, 5% CO₂. The next day, the cells were washed twice with 50 µL PBS, and differentiated for 3 days in serum-free SKBM in presence of 1 µM SB431542, a ALK 4/5 Inhibitor obtained from Sigma (catalog no S4317) at 37°C, 7.5% CO₂. On day 4, serum-free SKBM supplemented with 1 µM SB431542 was removed, cells were washed twice with 50
25 µL PBS and further differentiated for 1 day in serum-free SKBM without SB431542 (50 µL per well) at 37°C, 7.5% CO₂. Rat skMC and cardiomyocytes cells were isolated from neonatal rats in a standard way and treated as described above. Chinese hamster ovary (CHO) cells stably transfected with human β adrenoceptors (β1 or β2) were produced at Novartis Institutes for BioMedical Research and cultured as described before (J Pharmacol
30 Exp Ther. 2006 May;317(2):762-70).

Compounds were made up in stimulation buffer at 2 x required concentration and 1:10 serial dilutions in stimulation buffer were prepared in 96-well plate (U-form). DMSO control was normalized to the DMSO content of the highest dilution, e.g. 0.1 % DMSO (x 2) for 10^{-5} M (x 2) concentration of the first compound dilution. The assay was carried out in 384-well plates,

in a 20 μ L stimulation volume, and a final assay volume of 40 μ L per well. On the day of experiment, culture medium was removed from 384-well cell culture plates by inverting and flicking the plate on stack of paper 2-3 times. 10 μ L of fresh culture medium per well was first added in the 384-well plate. After 10 minutes of incubation at room temperature, 10 μ L per well of working compounds dilutions were added to the cells and incubated for 30 minutes at room temperature in the dark. During this time, working solutions of reagents were prepared by diluting stock solutions of anti cAMP cryptate and cAMP D2 1:20 in lysis buffer, supplied with the kit. After 30 minutes of compound incubation, 10 μ L of cAMP-D2 and 10 μ L of anti cAMP cryptate were sequentially added to the assay plates. After 1 hour of incubation time at room temperature in the dark, the measurement was performed with the PheraStar (Excitation wavelength: 337 nm, Emission wavelengths: 620 and 665 nm).

Ca²⁺: The human adrenergic Alpha1A CHO-K1 cell line was purchased from Perkin Elmer (ValiScreen™ Stable recombinant GPCR Cell line, catalog no ES-036-C, Lot no M1W-C1, Boston, Massachusetts, USA). One day before the experiment, Alpha1A frozen cells (10 millions per ml and per vial) were thawed in a water bath at 37°C. The cell suspension was centrifuged for 5 minutes at 1,000 rpm and the cell pellet was resuspended in cell culture medium. Cells were seeded into black 384-well plates with clear bottom at a density of 8,000 cells per well in 50 μ L of cell culture medium. Plates were incubated for about 24 hours at 37°C, 5% CO₂. The day of the experiment, the medium was removed using a cell washer (TECAN PW3). After the final wash there was 10 μ L left in the wells. 40 μ L of loading buffer were added and cells were loaded for 60 min at 37°C, 5% CO₂. Plates were washed with TECAN PW3 with 20 μ L assay buffer left and were incubated for at least 20 minutes at RT before performing the FLIPR experiment. Compounds were then characterized in the agonist and/or antagonist mode. For assay validation, the same protocol was used with the fresh cells. In this case, cells were detached from a 150 cm² flask using 3 ml of Trypsin-EDTA, centrifuged and resuspended in cell culture medium.

Cells were stimulated by adding 5 μ L of compounds (5X), using the FLIPR head. Compounds acting as agonists induce a transient increase of intracellular calcium. This was recorded on the FLIPR system. A measurement of the signal baseline was first recorded every second for 2 minutes before the injection of the compounds. Calcium measurements were performed by exciting the cells with the argon ion laser at 488 nm at 0.6 W laser power and recording the fluorescence signal with a CCD camera (opening of 0.4 sec) for 2 minutes. Low controls (unstimulated cells) were determined with the addition of 5 μ L of assay buffer. High controls were determined with the addition of 5 μ L of a known agonist at high

concentration EC₁₀₀ (A-61603 at 1 µM) and a reference agonist compound was also added in each plate.

The compound of the invention exhibits efficacy in test assay 1 with an EC₅₀ of less than 10nM. Specific activity is shown in example 10

- 5 Further specific activities of the compound of the invention are described in examples 11 to 15.

The following examples are intended to illustrate the invention and are not to be construed as being limitations thereon. Temperatures are given in degrees Celsius. If not mentioned otherwise, all evaporations are performed under reduced pressure, typically between about
10 15 mm Hg and 100 mm Hg (= 20-133 mbar). The structure of final products, intermediates and starting materials is confirmed by standard analytical methods, *e.g.*, microanalysis and spectroscopic characteristics, *e.g.*, MS, IR, NMR. Abbreviations used are those conventional in the art.

All starting materials, building blocks, reagents, acids, bases, dehydrating agents, solvents,
15 and catalysts utilized to synthesise the compound of the present invention are either commercially available or can be produced by organic synthesis methods known to one of ordinary skill in the art (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21). Further, the compound of the present invention can be produced by organic synthesis methods known to one of ordinary skill in the art as shown in the following
20 examples.

Examples

List of Abbreviations:

	1M	one molar
	APCI	atmospheric-pressure chemical ionization
25	aq	aqueous
	AR	adrenoceptor
	atm	atmosphere
	br	broad
	cm	centimeters
30	d	doublet
	dd	double doublet
	ddd	double double doublet
	(DHDQ) ₂ PHAL	Hydroquinidine 1,4-phthalazinediyl diether

	DMAC	dimethylacetamide
	DMSO	dimethylsulfoxide
	DSC	differential scanning calorimetry
	ee	enantiomeric excess
5	equiv	equivalent
	ES	electron-spray
	g	grams
	h	hours
	HPLC	high performance liquid chromatography
10	HRMS	high resolution mass spectroscopy
	m	multiplet
	MC	methyl cellulose
	mbar	millibar
	MeOH	methanol
15	min	minutes
	ml	milliliters
	MS	mass spectroscopy
	MTBE	methyl <i>tert</i> -butyl ether
	nm	nanometers
20	NMR	nuclear magnetic resonance
	RT	retention time
	r.t.	room temperature
	s	singlet
	sat.	saturated
25	sept	septet
	t	triplet
	TFA	trifluoroacetic acid
	μm	micrometers
	w/v	weigh/volume
30	XRPD	x-ray powder diffraction

Unless otherwise indicated, HPLC/MS spectra were recorded on an Agilent 1100 series LC / Agilent MS 6210 Quadrupole. A Waters Symmetry C8 column (3.5 μm; 2.1 x 50 mm) (WAT200624) was used. The following gradient method was applied (% = percent by volume): A = water + 0.1% TFA / B = acetonitrile + 0.1% TFA; 0.0 – 2.0 min 90A:10B –

5A:95B; 2.0 – 3.0 min 5A:95B; 3.0 –3.3 min 5A:95B – 90A:10B; flow 1.0 ml/min; column temperature 50 °C. All compounds were ionized in APCI mode.

¹H-NMR spectra were recorded on a Varian Mercury (400 MHz) or Bruker Advance (600 MHz) machine.

- 5 Optical rotation was measured on a Perkin Elmer Polarimeter 341.

LCMS condition for example 2b, 2c, 2d, 2e, 2g:

Mass spectra station: Agilent 6130 quadrupole LC/MS with Agilent 1200 HPLC; Column: Agilent Zorbax SB-C18 (Rapid resolution), 2.1*30mm, 3.5 µm; Mobile phases: B: 0.1% formic acid in water; C: 0.1% formic acid in MeCN; 1.0 min to 6.0 min, 95% B to 5% B, and 5% C to 95% C; 6.0 min to 9.0 min, 5% B and 95% C; post time: 2.0 min; flow rate: 0.8 ml/min; column temperature: 30 °C; UV detection: 210 nm and 254 nm; MS scan positive and negative: 80-1000; Ionization method: API-ES.

HRMS conditions for example 2f:

Instrument: Waters Acquity UPLC coupled with Synapt Q-TOF MS; Column: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1*50 mm, 1.7 µm Mobile Phase: A: 0.1% formic acid in water, B: 0.1% formic acid in Acetonitrile; Column temperature: at room temperature; UV detection: scan from 190nm to 400nm; Flow rate: 0.5 mL/min;

Gradient condition:

Time [min.]	Phase B [%]	
0	5	
1	5	Start of acquisition
9	95	
11	95	End of acquisition
11.10	5	
14	5	Next injection

Ionization method: ESI+; MS scan range: 100-1000 m/z.

20 **Intermediate A: 2-(4-butoxyphenyl)-1,1-dimethyl-ethylamine**

a) 4-(2-methyl-2-nitropropyl)phenol

A mixture of 4-(hydroxymethyl)phenol (20 g), KOtBu (27.1 g) and DMAC (200 mL) was stirred with magnetic stirrer. 2-nitropropane (21.5 g) was added slowly within 20 min. The mixture was heated to 140 °C for 5 hr before cooled to r.t. The mixture was added slowly to cool HCl aqueous solution (3.0 %, 600 mL), then extracted with MTBE (300 ml* 1, 200ml* 1).
5 The organic layers were combined, washed with water (300 ml* 2) and sat. NaCl aqueous solution (50 ml* 1), then dried with anhydrous Na₂SO₄. The mixture was filtered and concentrated under vacuum to give light-yellow solid (28.5g), which was used for next step without further purification.

[M-1]⁺ = 194.2; RT = 5.3 minutes

10 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 6.96 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.11 (s, 2H), 1.56 (s, 6H).

b) 1-butoxy-4-(2-methyl-2-nitropropyl)benzene

The mixture of 4-(2-methyl-2-nitropropyl)phenol (20.4 g), 1-bromobutane (28.7 g), DMAC (200 ml), K₂CO₃ (21.6 g), tetrabutylammonium iodide (38.7 g) was stirred with
15 magnetic stirrer and heated to 85 °C for 17 h. The mixture was cooled to 0-10 °C and water (700 ml) was added. The mixture was extracted with MTBE (300 ml*1, 200 ml* 1). The combined organic phases were washed with water (250 ml* 2), then concentrated under vacuum to give a red-brown oil (27.8g), which was used in the next step without further purification.

20 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 7.0 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.93 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.12 (s, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.56 (s, 6H), 1.48 (m, 2H), 0.97 (t, 3H).

c) 2-(4-butoxyphenyl)-1,1-dimethyl-ethylamine

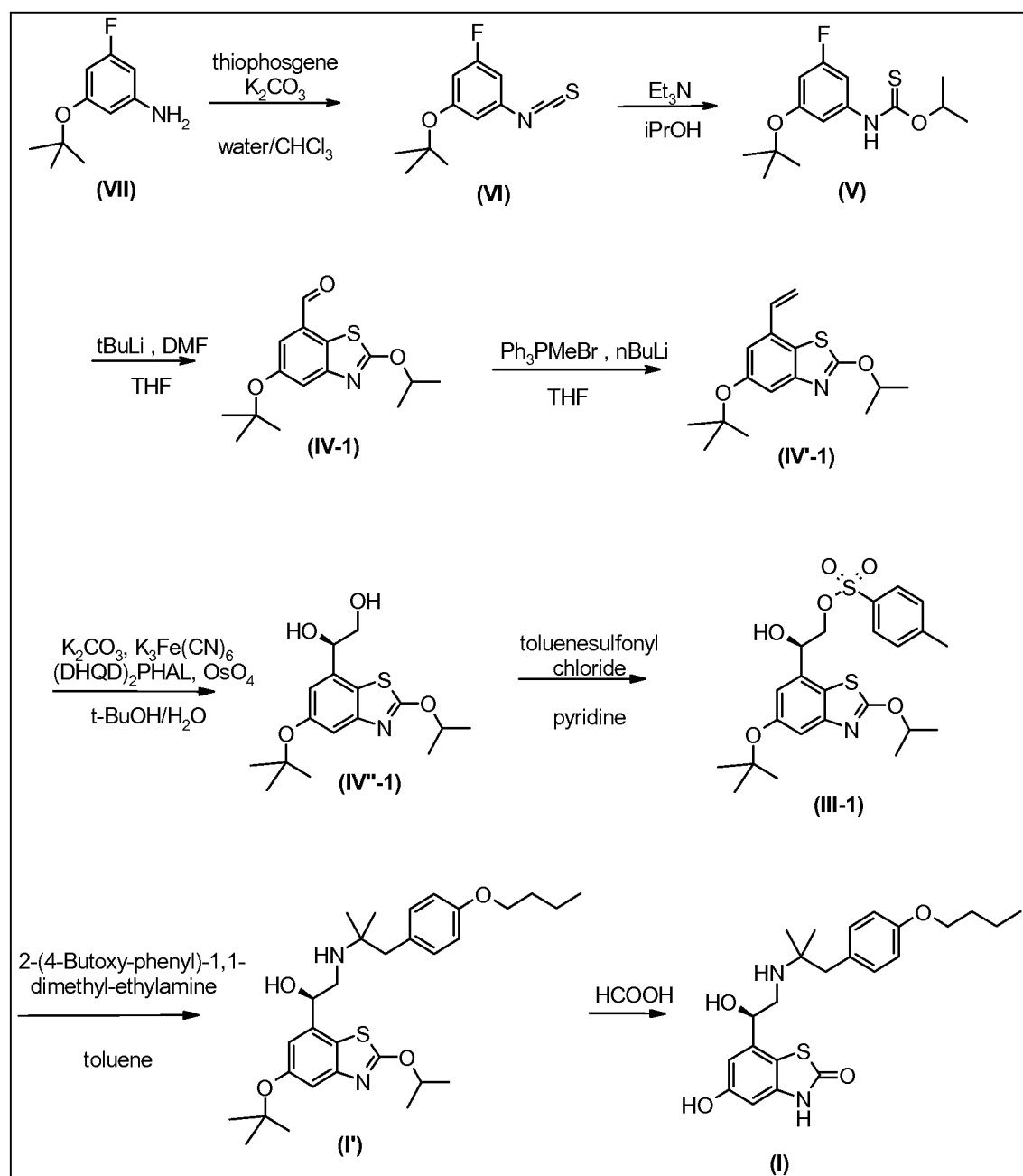
In a hydrogenating reactor (1 L), a solution of 1-butoxy-4-(2-methyl-2-nitropropyl) benzene (27.8 g) in AcOH (270 ml) was added followed by wet Raney Ni (7.0 g). The mixture was
25 purged with H₂ for 3 times, then heated to 60 °C and kept stirring under 5.0 atm for 16 h. The mixture was filtered, the total filtrate was concentrated under vacuum. The resulting residue was diluted with water (150 ml)/n-heptane (80 ml), the aqueous layer was washed with n-heptane (80 ml) again. The aqueous layer was adjusted with NaOH (~20 %) to pH ~ 11, then extracted with MTBE (100 ml* 1) and EtOAc (150 ml* 2). The medium layer was discarded.
30 All top layers were combined and washed with saturated NaHCO₃ (100 ml) and saturated NaCl (100 ml) before being dried with anhydrous Na₂SO₄. After filtration, the mixture was concentrated. The resulting residual was stirred and HCl solution in isopropyl alcohol (2M, 40 ml) was added. The slurry was heated to 60 °C and n-heptane (120 ml) was added. The

mixture was cooled to 20 °C, then filtered, the cake was washed with some n-heptane. The white solid was dried in air for 2days to give 10 g of pure HCl salt of product. Yield: 35.2 %.

[MH]⁺ =222.2; RT= 5.0 minutes

¹H-NMR (400 MHz, d-DMSO) ppm 8.13 (s, 3H), 7.12 (d, J= 8.6 Hz, 2H), 6.88 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 3.93 (t, J= 6.4 Hz, 2H), 2.80 (s, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 1.18 (s, 6H), 0.92 (t, 3H).

Example 1: (R)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one



a) 1-tert-Butoxy-3-fluoro-5-isothiocyanatobenzene

Thiophosgene (33.6 g) in CHCl₃ (250 ml) and K₂CO₃ (64.7 g) in H₂O (450 ml) are added, separately and simultaneously, drop wise to a solution of 3-tert-Butoxy-5-fluoro-phenyl-amine (42.9 g) in CHCl₃ (350 ml) at 0 °C. The reaction mixture is warmed to room temperature over night. The organics are separated and washed with water (3x), brine (1x), dried over MgSO₄, filtered and the solvent removed *in vacuo*. The title compound is obtained by flash column chromatography (silica, eluent dichloromethane/ iso-hexane 1:3).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz); 6.70 (m, 3H), 1.40 (s, 9H).

b) (3-tert-Butoxy-5-fluoro-phenyl)-thiocarbamic acid O-isopropyl ester

1-tert-Butoxy-3-fluoro-5-isothiocyanatobenzene (24.0 g) and triethylamine (10.9 g) are dissolved in iso-propanol (150 ml). The reaction mixture is refluxed for 18 hours and the solvent is removed by *vacuo*. The crude product is dissolved in hexane: diethyl ether (19:1). The diethyl ether is removed *in vacuo* and the solution is cooled to 0 °C for 3 hours. The solution is filtered to give the title compound.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz); 8.10 (br s, 1H), 6.65 (br s, 2H), 6.45 (ddd, 1H) 5.60 (sept, 1H), 1.35 (d, 6H), 1.30 (s, 9H).

c) 5-tert-Butoxy-2-isopropoxy-benzothiazole-7-carbaldehyde

(3-tert-Butoxy-5-fluoro-phenyl)-thiocarbamic acid O-isopropyl ester (2.2 g) is dissolved in dry tetrahydrofuran (20 ml) The reaction mixture is cooled to -78 °C and *tert*-butyl lithium (15.2 ml, of 1.5 M solution) is added over 20 minutes. The reaction mixture is then warmed to -10 °C for 75 minutes. The reaction mixture is then re-cooled to -78 °C, N,N-dimethyl-formamide (1.5 g) is added and the reaction mixture is slowly warmed to room temperature then stirred at -10 °C for 1 hour. The reaction mixture is quenched with HCl_(aq) (5 ml, of a 2 M solution), the organics are separated between ethyl acetate/water and removed *in vacuo*. The title compound is obtained by flash column chromatography (silica, eluent ethyl acetate/iso-hexane 1:9).

MS (ES⁺) m/e 294 (MH⁺).

d) 5-tert-Butoxy-2-isopropoxy-7-vinylbenzothiazole

Ph₃PMe.Br (5.0 g) is dissolved in dry tetrahydrofuran (100 ml) under argon. N-butyl lithium (8.8 ml, of 1.6 M solution) is added at room temperature over 10 minutes and reaction mixture stirred for a further 30 minutes. A solution of 5-tert-Butoxy-2-isopropoxy-

benzothiazole-7-carbaldehyde (1.25 g) in dichloromethane (40 ml) is added drop wise to the reaction mixture and the reaction mixture is stirred for 4.5 hours at room temperature. The solvent is removed *in vacuo*, redissolved in ethyl acetate, washed with water (3x), brine (1x), dried over MgSO₄, filtered and the solvent removed *in vacuo*. The title compound is obtained
5 by flash column chromatography (silica, eluent ethyl acetate/iso-hexane 1:9).

MS (ES⁺) m/e 292 (MH⁺).

e) (R)-1-(5-*tert*-Butoxy-2-isopropoxy-benzothiazol-7-yl)-ethane-1,2-diol

K₃Fe(CN)₆ (1.2 g), K₂CO₃ (0.5 g), (DHQD)₂PHAL (19 mg) are dissolved in *tert*-butanol/water (15 ml, 1:1 mix) under argon and stirred for 15 minutes. The reaction mixture is cooled to 0
10 °C and OsO₄ (3.1 mg) is added followed by 5-*tert*-Butoxy-2-isopropoxy-7-vinylbenzothiazole (0.35 g). The reaction mixture is stirred over night at room temperature. The reaction mixture is quenched with sodium-meta-bisulphate (1 g) and stirred for 1.5 hours. Ethyl acetate is added, the organics are separated, washed with (2x) water, (1x) brine, dried over MgSO₄, filtered and the solvent removed *in vacuo*. The title compound is obtained by flash column
15 chromatography (silica, eluent ethyl acetate/iso-hexane 2:5).

MS (ES⁺) m/e 326 (MH⁺).

f) (R)-2-(5-*tert*-butoxy-2-isopropoxybenzo[d]thiazol-7-yl)-2-hydroxyethyl-4-methylbenzenesulfonate

Into a 500-ml 3-necked round-bottom flask, purged and maintained with an inert atmosphere
20 of nitrogen, was placed a solution of (R)-1-(5-*tert*-butoxy-2-isopropoxy-benzo[d]thiazol-7-yl)ethane-1,2-diol (20 g, 59.05 mmol) in pyridine (240 ml) and 4Å molecular sieves (5 g). This was followed by the addition of a solution of toluenesulfonic acid chloride (tosyl chloride) (15.3 g, 79.73 mmol) in pyridine (60 ml) dropwise with stirring at 0°C. The resulting solution was stirred for 4 h at room temperature. The reaction was then quenched by the addition of
25 1000 ml of 1M hydrogen chloride. The resulting solution was extracted with 2x300 ml of ethyl acetate and the organic layers are combined. The organic phase was washed with 1x500 ml of 1M hydrogen chloride, 1x500 ml of 10% sodium bicarbonate and 300 ml of brine. The mixture was dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under vacuum. The residue was applied onto a silica gel column with ethyl acetate/petroleum ether (1:10). This
30 resulted in 26 g (87%) of (R)-2-(5-*tert*-butoxy-2-isopropoxybenzo[d]thiazol-7-yl)-2-hydroxyethyl 4-methylbenzenesulfonate as yellow oil.

LC/MS R_T = 2.47 min; (m/z): 480 [M+H]⁺

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 7.57 (d, 2H); 7.36 (d, 2H); 7.17 (d, 1H); 6.79 (d, 1H); 6.32 (d, 1H); 5.37-5.26 (m, 1H); 4.97-4.90 (m, 1H); 4.12-4.00 (m, 2H); 2.40 (s, 3H); 1.45-1.38 (m, 6H); 1.32 (s, 9H).

g) (R)-1-(5-*tert*-butoxy-2-isopropoxybenzo[d]thiazol-7-yl)-2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)ethanol

5 Into a 1000-mLml 4-necked round-bottom flask was placed a solution of (*R*)-2-(5-*tert*-butoxy-2-isopropoxybenzo[d]thiazol-7-yl)-2-hydroxyethyl-4-methylbenzenesulfonate (26 g, 51.55 mmol, 1.00 equiv) in toluene (320 mLml) and 2-(4-butoxyphenyl)-1,1-dimethyl-ethylamine (intermediate A) (22 g, 99.47 mmol, 1.93 equiv). The solution was stirred for 24 h at 90 °C in an oil bath. The resulting mixture was concentrated under vacuum. The residue is applied
10 onto a silica gel column with ethyl acetate/petroleum ether (1:8). This resulted in 16 g (58%) of (*R*)-1-(5-*tert*-butoxy-2-isopropoxybenzo[d]thiazol-7-yl)-2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)ethanol as light yellow oil.

LC/MS: R_T = 2.24 min (*m/z*): 529 [M+H]⁺

15 ¹H-NMR: (600MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 7.12 (s, 1H); 6.83 (d, 2H); 6.77 (s, 1H); 6.63 (d, 2H); 5.80 (br. s, 1H); 5.38-5.30 (m, 1H); 4.70-4.66 (m, 1H); 3.90 (t, 2H); 2.81-2.61 (m, 2H); 2.50-2.39 (m, 2H); 1.71-1.62 (m, 2H); 1.47-1.41 (m, 2H); 1.41 (d, 6H); 1.22 (s, 9H); 0.91 (q, 3H); 0.88 (s, 3H); 0.83 (s, 3H).

h) (R)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one

20 A solution of (*R*)-1-(5-*tert*-butoxy-2-isopropoxybenzo[d]thiazol-7-yl)-2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)ethanol (3.5 g) in formic acid (40 ml) was stirred for 68 h at ambient temperature. 50 ml of water was added, and the resulting mixture was evaporated to dryness (rotary evaporator, 15 mbar, 40°C) to give 3.8 g of crude product. This material was
25 partitioned between saturated aqueous sodium bicarbonate (50 ml) and ethyl acetate (50 ml) in order to remove formic acid. The aqueous layer was extracted 3x with ethyl acetate (30 ml each). The combined organic extracts were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated to give 3 g of crude free-base. This material was flash-chromatographed (silica gel; gradient 0-60% methanol in dichloromethane). Pure fractions were collected and
30 evaporated to dryness to give 1.74 g of an amorphous semi-solid.

This material was subjected to chiral preparative chromatography [column: Chiralpak IC (20 μm) 7.65 x 37.5 cm; eluent: n-heptane/dichloromethane/ethanol/diethylamine 50:30:20

(+0.05 diethylamine); flow rate = 70 ml/min; concentration: 2.5 g / 50 ml eluent; detection: UV, 220 nm] to give pure enantiomer (100% ee).

This material was dissolved in 45 ml of acetonitrile at 60°C. The solution was allowed to cool to ambient temperature over 18 h, upon which precipitation occurred. The mixture was diluted with 5 ml of cold (4°C) acetonitrile and filtered through a Buchner funnel. The filter cake was washed twice with cold acetonitrile. Then the wet solid was collected and dried *in vacuo* (0.2 mbar) at ambient temperature overnight to give 1.42 g of (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one as a colorless powder.

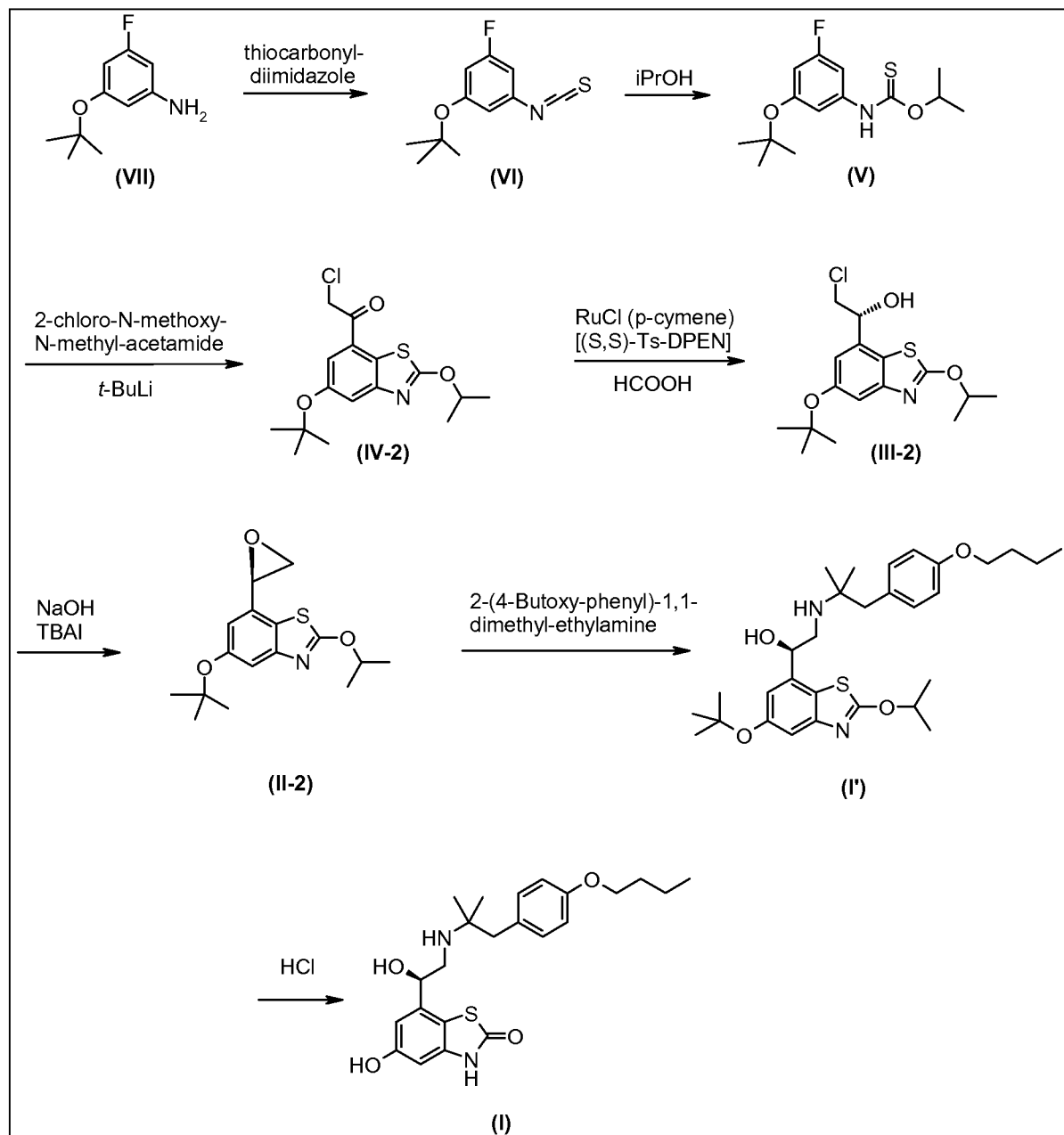
10 LC/MS: $R_T = 1.81$ min (m/z): 431 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$: (600MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 11.5 (br. s, 1H); 9.57 (br. s, 1H); 6.99 (d, 2H); 6.76 (d, 2H); 6.52 (s, 1H); 6.47 (s, 1H); 5.63 (br. s, 1H); 4.53-4.48 (m, 1H); 3.90 (t, 2H); 2.74-2.63 (m, 2H); 2.54-2.45 (m, 2H); 1.71-1.62 (m, 2H); 1.49-1.40 (m, 2H); 0.93 (q, 3H); 0.89 (s, 6H).

Optical rotation: $[\alpha]_D^{22} = -43^\circ$ ($c = 1.0$ g/100 ml MeOH).

15

Example 2: alternative route to (R)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one



a) 1-*tert*-Butoxy-3-fluoro-5-isothiocyanato-benzene

- 1,1'-Thiocarbonyldiimidazole (423 g, 2.37 mol) was dissolved in dichloromethane (3200 ml). The mixture was stirred under N₂ atmosphere while a solution of 3-*tert*-butoxy-5-fluoroaniline (435 g, 2.37 mol) in dichloromethane (800 ml) was added slowly within 2 h. Then the mixture was kept stirring at 20 °C for 16 h. The mixture was diluted with water (3000 ml). The separated dichloromethane phase was washed again with water (3000 ml) before dried with

anhydrous Na₂SO₄ for 2 h. The mixture was filtered and the filtrate was concentrated under vacuum to remove solvent to give 1-*tert*-butoxy-3-fluoro-5-isothiocyanato-benzene (499 g).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 6.63-6.68 (m, 3 H), 1.37 (s, 9H).

b) (3-*tert*-Butoxy-5-fluoro-phenyl)-thiocarbamic acid O-isopropyl ester

- 5 To a solution of 1-*tert*-butoxy-3-fluoro-5-isothiocyanatobenzene (460 g, 2.04 mol) in anhydrous isopropyl alcohol (3250 ml) was added triethylamine (315 g, 3.06 mol). The mixture was heated to reflux under N₂ atmosphere for 16 h and the temperature was cooled to 40-50 °C. After concentration, the resulting dark residue was diluted with n-heptane (1000 ml) and heated to 60°C. The mixture was slowly cooled to 25 °C, at the same time seeding
10 was added. A slurry was observed and stirred at 25 °C for 16 h before being cooled slowly to 0-10 °C within 2 h. After filtration and washing with n-heptane (200 ml), the collected solid was dried in oven under vacuum at 40-45 °C for 18 h to give (3-*tert*-Butoxy-5-fluoro-phenyl)-thiocarbamic acid O-isopropyl ester (453.1 g).

LCMS: [M+H]⁺ = 286.1 ; RT= 7.2 minutes

- 15 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.18 (s, 1H), 6.81 (m, 2H), 6.51 (dt, J= 10.2 Hz, 1H), 5.66 (heptet, J= 6.3 Hz, 1H), 1.42 (d, J= 6.2 Hz, 6H), 1.37 (s, 9H).

c) 1-(5-*tert*-Butoxy-2-isopropoxy-benzothiazol-7-yl)-2-chloro-ethanone

- Under a nitrogen atmosphere, a solution of *tert*-butyllithium (481 ml, 737.6 mmol, 1.6 M) was added dropwise to a solution of (3-*tert*-Butoxy-5-fluoro-phenyl)-thiocarbamic acid O-isopropyl
20 ester (200 g, 700.83 mmol) in 2-Me-THF (1600 ml) at temperature below -65 °C. The reaction temperature was warmed to -35°C, and a second portion of *tert*-butyllithium (388 ml, 737.6 mmol, 1.9 M) was added slowly while keeping the temperature below -35 °C. The reaction mixture was then stirred at this temperature for 3 h and cooled down to -70 °C. A solution of *N*-methyl-*N*-methoxy chloroacetamide (96.4 g, 700.83 mmol) in 2-MeTHF (300 ml)
25 was added to the reaction mixture while keeping the temperature below -70 °C. The mixture was then warmed to -30 °C and stirred for 45 minutes. The cold reaction mixture was quenched by dropwise addition of 30% HCl in isopropanol (240 g) followed by the addition of 1500 ml water. The organic layer was washed sequentially with 1000 ml water, 1500 ml saturated aqueous NaHCO₃ and 1500 ml brine. After concentration, the resulting light brown
30 residue was added to isopropanol (135 ml). The mixture was warmed to 50 °C and cooled down slowly to 25 °C. n-heptane (135 ml) was added dropwise to the solution and the mixture was stirred overnight. The slurry was filtered and the filter cake was washed with n-heptane (40 ml) followed by another portion of n-heptane (20 ml). The cake was dried under

vacuum to yield 1-(5-*tert*-butoxy-2-isopropoxy-benzothiazol-7-yl)-2-chloro-ethanone as off-white powder (42.8 g, 17.9% yield).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.60 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.40 (heptet, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 1.47 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H), 1.40 (s, 9H).

5 LCMS: [M+H]⁺ = 342.1, RT = 7.29 min.

d) (*R*)-1-(5-*tert*-Butoxy-2-isopropoxy-benzothiazol-7-yl)-2-chloro-ethanol

A suspension of 1-(5-*tert*-butoxy-2-isopropoxybenzo[d]thiazol-7-yl)-2-chloro-ethanone (70 g, 204.8 mmol) and RuCl(p-cymene)[(S,S)-Ts-DPEN] (1.954 g, 3.07 mmol) in methanol/DMF (1330 ml/70 ml) was degassed and refilled with N₂ three times. A degassed preformed
10 mixture of formic acid (28.3 g) in Et₃N (124.3 g) was added slowly while keeping the internal temperature between 15 to 20 °C. The resulting yellow suspension was warmed up to 30 °C. After 2h the reaction mixture is cooled to 25°C, water (750 ml) was then added into the reaction mixture followed by the addition of acetic acid (56 ml) in one portion. The mixture was concentrated and then diluted with TBME (1000 ml). Aqueous phase was separated and
15 extracted with TBME (1000 ml). The combined organic phase was washed sequentially with water and brine and then dried with Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to give (*R*)-1-(5-*tert*-Butoxy-2-isopropoxy-benzothiazol-7-yl)-2-chloro-ethanol (72 g).

LCMS (method A): [M+H]⁺ = 343.1, RT = 5.67 min.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.29 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.37 (heptet, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.96 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.01 (s, 1H), 1.46 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H), 1.36 (s, 9H).
20

e) (*R*)-5-*tert*-Butoxy-2-isopropoxy-7-oxiranyl-benzothiazole

To a solution of (*R*)-1-(5-*tert*-butoxy-2-isopropoxybenzo[d]thiazol-7-yl)-2-chloro-ethanol (140 g, 407.1 mmol) in TBME (420 ml) was added dropwise NaOH aqueous solution (2M, 420 ml) followed by tetrabutylammonium iodide (7.52 g, 20.36 mmol) added in one portion. After 4 h
25 at 26 °C, 400 ml TBME was added and the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with TBME (400 ml). The combined organic layers were washed with water (400 ml) and brine (400 ml) to give (*R*)-5-*tert*-butoxy-2-isopropoxy-7-oxiranyl-benzothiazole (122 g).

LCMS: [M+H]⁺ = 308.0, RT = 6.80 min.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 7.28 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.38 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.15 (dd, *J* = 4.3, 5.5 Hz, 1H), 2.94 (dd, *J* = 4.3, 5.5 Hz, 1H), 1.45 (d, *J* = Hz, 6H), 1.37 (s, 9H).

f) (*R*)-1-(5-*tert*-butoxy-2-isopropoxybenzo[d]thiazol-7-yl)-2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)ethanol

(*R*)-5-*tert*-butoxy-2-isopropoxy-7-oxiranyl-benzothiazole (145 g, 471.7 mmol) and 2-(4-butoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamine (114.8 g, 518.9 mmol) were dissolved in DMSO (850 ml). The reaction mixture was heated to 80 °C and stirred for 27 h. The mixture was then cooled to 25 °C and added to a stirred mixture of water (1500 ml) and TBME (1500 ml). The aqueous layer was separated and extracted with TBME (1000 ml). The combined organic layers were sequentially washed with water (1500 ml) and brine (1000 ml), dried with anhydrous Na₂SO₄. After concentration, the residue was purified by column chromatography (eluting with 10% of EtOAc in n-heptane to 33% of EtOAc in n-heptane). Solid product (*R*)-1-(5-*tert*-butoxy-2-isopropoxybenzo[d]thiazol-7-yl)-2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)ethanol was obtained (140 g) as off-white solid.

HRMS: [M+1] 529.2996

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.26 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.78-6.80 (m, 3H), 5.39 (m, 1H), 4.65 (dd, *J* = 3.8, 8.8 Hz, 1H), 3.83 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.96 (dd, *J* = 3.8, 12 Hz, 1H), 2.74 (dd, *J* = 8.8, 12 Hz, 1H), 2.60 (dd, *J* = 13.6, 17.6 Hz, 2H), 1.72-1.79 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.46 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 1.45 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 1.35 (s, 9H), 1.06 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

g) (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one

To (*R*)-1-(5-*tert*-butoxy-2-isopropoxybenzo[d]thiazol-7-yl)-2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)ethanol (7.5 g) in isopropanol (30 ml) and water (25 ml) was added 1M HCl aqueous solution (43 ml). The reaction mixture was then heated to 60 °C and stirred for 2.5 h. The mixture was cooled to 50 °C, and then 2M NaOH aqueous solution (18 ml) was added slowly to adjust pH between 8.2-8.4. The reaction mixture was then cooled to 30 °C, followed by extraction with TBME (first time with 40 ml, the second time with 25 ml). Two organic layers were combined and washed with water (38 ml for two times) before drying with anhydrous Na₂SO₄. After filtration, the filtrate was concentrated, and then dissolved in MeCN (145 ml). The solution was treated with active carbon (0.6 g) and heated to 60 °C. After a second filtration, the cake was washed with MeCN (10 ml for two times), the filtrate

was crystallized at 60 °C to gain (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one (3.8 g). e.e. = 97.6 %.

LCMS (method A): [M+H]⁺ = 431.2

¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆): 9.5 (br. s, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.57 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.33 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.43 (br. s, 1H), 3.69 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.58-2.59 (m, 2H), 2.24-2.31 (m, 2H), 1.41-1.48 (m, 2H), 1.15-1.25 (m, 2H), 0.78 (s, 6H), 0.70 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

Example 3: (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one acetate salt

500 mg (1.161 mmol) of free base (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one was suspended in 10.0 ml acetonitrile and 0.25 ml water in a 50 ml four-necked flask and paddle stirred at r.t. The suspension was heated at an internal temperature of 50°C (jacket temperature 75°C) and 72 mg acetic acid (1.161 mmol) was added (a clear yellow solution was formed). The solution was cooled down over 30 min. at r.t. and 0.15 ml water added.

The solution was then seeded with (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one acetate and stirred overnight (16 h) at r.t. The suspension was then filtered at r.t. through a glass filter and washed three times with 1 ml acetonitrile. 510 mg of wet filter cake was dried in a drying oven overnight (16h) at r.t. to dryness. Yield: 508 mg white powder (89.1%)

Preparation of (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one acetate seeds

57.0 mg (0.132 mmol) of free base (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one and 8.03 mg (0.132 mmol) acetic acid were dissolved in 1.0 ml acetonitrile and 0.05 ml water. The solution was stirred at r. t. with a magnetic stirrer stirred. Precipitation took place over night. The solution was then filtered at r.t. through a glass filter and washed three times with 0.5 ml acetonitrile. The wet filter cake was dried in a drying oven overnight (16h) at r. t. to dryness. Yield: 57 mg white powder

Example 3a: Alternative procedure for the formation of (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one acetate salt

(*R*)-1-(5-*tert*-butoxy-2-isopropoxybenzo[d]thiazol-7-yl)-2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)ethanol, (1 equiv.) was suspended in isopropanol. At 50 to 60°, a 1M aqueous hydrochloric acid solution (3 equiv.) was added within about 30 - 60 min. After complete reaction (approx. 2.5 hours at 60°C) the solution was cooled to 20°C and sodium hydroxide 2M (3 equiv.) added gradually at this temperature. After complete addition the emulsified free base (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one was extracted into ethylacetate and the organic layer washed with water. The organic layer was treated with activated carbon and filtered using microcrystalline cellulose as a filter aid. The filter cake was washed with ethyl acetate. The filtrate, containing the free base (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one, was carefully concentrated to a defined residual volume by distillation at a jacket temperature of 55°C under reduced pressure. Isopropylacetate was then added and partly removed by distillation to a defined residual volume at a jacket temperature of 55°C under reduced pressure. Further isopropylacetate and a solution of acetic acid in isopropylacetate were added to the warm distillation residue at 50-55°C. During the acetic acid addition the batch was seeded with (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one acetate salt to initiate the controlled crystallization of the acetate salt early at 50-55°C. After gradually cooling to 0°C the product suspension was filtered and washed twice with cold isopropylacetate. The filter cake was dried at 50 to 90°C under reduced pressure until constant weight to give crystalline (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one acetate salt at a typical yield of approx. 80%.

Example 4: (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one glycolate salt

500 mg (1.161 mmol) of free base (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one was suspended in 10.0 ml acetonitrile and 0.25 ml water in a 50 mL four-necked flask and paddle stirred at r.t.. The suspension was heated at an internal temperature of 60°C (jacket temperature 85°C) and 90 mg 2-hydroxyacetic acid (1.161 mmol) added to the solution. 0.25 ml water was then added at an internal temperature of 60°C. The solution was seeded with (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one glycolate at an internal temperature of 30°C and stirred overnight (16 h) at r.t.. Another 10 ml acetonitrile was added and stirred over the weekend at r.t.. The suspension was filtered at r.t. through a glass filter and washed once with 1.0 ml acetonitrile/water 9:1 v/v and twice with 1.0 ml

acetonitrile. 320 mg wet filter cake was dried in a drying oven overnight (16h) at r.t. to dryness.

Preparation of (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one glycolate seeds

- 5 63.0 mg (0.146 mmol) of free base (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one and 11.24 mg (0.146 mmol) glycolic acid were dissolved in 1.0 ml acetonitrile and 0.05 ml water. The solution was stirred at r.t. with a magnetic stirrer. Precipitation took place overnight. The suspension was filtered at r.t. through a glass filter and washed three times with 0.5 ml acetonitrile. The wet filter cake was
10 dried in a drying oven overnight (16h) at r.t. to dryness. Yield: 52 mg white powder

Examples 5, 6 and 7: XRPD and DSC analysis of crystalline (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one and its acetate and glycolate salt forms

- 15 XRPD analysis of free base crystalline (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one and its acetate and glycolate salt forms was carried out under the following experimental conditions:

XRPD method	
Instrument	Bruker D8 Advance (reflection)
Irradiation	CuK α (40 kV, 30 mA)
Step	0.017 $^{\circ}$
Scan type	Continuous scan
Scan time	107.1 s
Scan range	2 $^{\circ}$ -40 $^{\circ}$ (2 theta value)

DSC analysis was carried out under the following experimental conditions:

DSC method	
Instrument	Perkin Elmer Diamond
Temperature range	30 $^{\circ}$ - 300C
Sample mass	2-3mg
Sample pan	Aluminium closed
Nitrogen flow	20-50 K/min

Example 5: XRPD analysis of crystalline (R)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one

Free base (R)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one was recrystallised as described below prior to XRPD analysis.

4.0g (2.232 mmol) of (R)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one was suspended in 24.0 ml ethyl acetate in a 100 ml four-necked flask and paddle stirred at r.t.. The suspension was dissolved at an internal temperature of 70°C (jacket temperature 90°C) to provide a clear yellow solution. The solution was cooled down over 30 min. at r.t. and seeded with free base (R)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one at an internal temperature of 35°C (crystallisation taking place very slowly) and stirred overnight (16 h) at r.t.. The solution was then filtered at r.t. through a glass filter (fast filtration, duration: <1 min.) and washed 3 x with 2.0 ml ethyl acetate (clear yellow mother liquor). 5.82 g wet filter cake was dried in a drying oven overnight 16h at r.t. and 16h at 40°C. Yield: 3.63 g white powder (90.75%)

The crystalline (R)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one was analysed by XRPD and the characteristic peaks are shown in the table below (see also Figure 5). Of these, the peaks at 8.5, 13.3, 13.9, 14.4, 15.2, 17.2, 17.5, 18.1, 21.3 and 22.5° 2-theta are the most characteristic.

Angle (2-Theta °)	Intensity %	Angle (2-Theta °)	Intensity %
8.5	medium	21.7	high
11.4	medium	22.5	high
12.7	medium	23.3	high
13.3	medium	23.6	medium
13.9	medium	24.4	medium
14.4	medium	25.6	medium
15.2	medium	26.1	high
17.2	high	26.6	high
17.5	high	27.9	medium
18.1	high	28.5	medium
21.3	medium	28.9	medium

Crystalline free base (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one was analysed by DSC and found to have an onset of melting at about 115 °C.

Example 6: XRPD analysis of crystalline (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one acetate salt

Crystalline (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one acetate salt was analysed by XRPD and the characteristic peaks are shown in the table below (see also Figure 6). Of these, the peaks at 8.8, 11.5, 16.4, 17.6, 18.2, 19.6, 20.1, 20.8, and 21.1° 2-theta are the most characteristic.

Angle (2-Theta °)	Intensity %	Angle (2-Theta °)	Intensity %
8.8	high	19.1	low
10.0	low	19.6	medium
11.5	high	20.1	high
14.2	low	20.8	high
14.6	low	21.1	medium
15.7	low	23.3	medium
16.4	high	26.2	low
17.6	medium	26.6	medium
18.2	high	27.1	medium

Crystalline (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one acetate salt was analysed by DSC and found to have a broad endotherm at around 170 °C.

Example 7: XRPD analysis of crystalline (R)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one glycolate salt

Crystalline (R)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one glycolate salt was analysed by XRPD and the characteristic peaks are shown in the table below (see also Figure 7). Of these, the peaks at 8.7, 11.6, 16.1, 18.0, 19.8, 20.7, and 21.1° 2-theta are the most characteristic.

Angle (2-Theta °)	Intensity %	Angle (2-Theta °)	Intensity %
8.7	high	22.6	low
11.6	medium	23.1	medium
16.1	high	23.3	medium
17.4	medium	23.7	low
18.0	high	26.2	high
19.2	medium	26.8	medium
19.8	high	27.9	low
20.7	high	28.3	low
21.1	high		

Crystalline (R)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one glycolate salt was analysed by DSC and found to have an onset of melting at about 188 °C.

Example 8: Method for the preparation of a pharmaceutical formulation suitable for subcutaneous administration of Compound A in acetate salt form

For 1.00 liter drug product solution approximately 900 g of water for injection is placed into a clean vessel suitable for pharmaceutical compounding. 50 g mannitol, 0.60 g acetic acid and 10 g benzyl alcohol is added and dissolved in the water for injection. 1.00 g of Compound A is then added and dissolved. pH is adjusted to the target value, for example 5.0, with 1N sodium hydroxide solution. Water for injection is then added to the target product solution weight of 1.016 kg. The drug product solution is sterile filtered through a 0.22 µm PVDF membrane into washed, depyrogenized vials, closed with sterile rubber stoppers and crimped. The vials are terminally sterilized by autoclaving.

Example 8a: Alternative method for the preparation of a pharmaceutical formulation suitable for the subcutaneous administration of Compound A in acetate salt form

For 1.00 liter drug product solution approximately 900 g of water for injection is placed into a clean vessel suitable for pharmaceutical compounding. 50 g mannitol and 10 g benzyl alcohol is added and dissolved in the water for injection. 1.14 g of the acetate salt of Compound A is then added and dissolved. pH is adjusted to the target value, for example 5.0, with acetic acid solution. Water for injection is then added to the target product solution weight of 1.016 kg. The drug product solution is sterile filtered through a 0.22 µm PVDF membrane into washed, depyrogenized vials, closed with sterile rubber stoppers and crimped. The vials are terminally sterilized by autoclaving.

Example 9: Comparative solubilities of free base, acetate salt and glycolate salt forms of Compound A

The relative solubilities of the free base form and the acetate and glycolate salt forms of Compound A were analysed and the results are shown in the table below. Solutions were titrated with addition of HCl or NaOH for pH adjustment. The improved aqueous solubilities of the acetate and glycolate salt forms relative to the free base form of Compound A make the acetate and glycolate salts of Compound A more suitable for subcutaneous injection or infusion.

Compound A free base solubility in H ₂ O		Compound A acetate salt solubility in H ₂ O		Compound A glycolate salt solubility in H ₂ O	
pH	Conc in mg/mL	pH	Conc in mg/mL	pH	Conc in mg/mL
6.2	0.27	5.9	1.33	5.1	13.1
7.0	0.05	6.0	1.11	5.3	6.39
7.3	<0.01	6.1	1.10	5.4	4.47
7.8	<0.01	6.2	0.55		

Example 10: *In vitro* cellular profiles of compound of the invention (Compound A), its enantiomer (compound B), its racemate (compound A/B) and formoterol

The compound of the invention (compound A) shows the following EC₅₀ values in Test 1 as described hereinbefore.

Compounds	CHO cells [#] EC ₅₀ (E _{max} %)			Primary cells; cAMP response EC ₅₀ (E _{max} %)		
	β2 AR	β1 AR	α1A AR	Human skMC	Rat skMC	Rat cardiomyocytes
Formoterol	0.7 nM (99% ^{**})	85 nM (86% ^{**})	190 nM	0.2 nM	0.9 nM	2.9 nM
Compound A (R)	5.6 nM (88% ^{**})	560 nM (32% ^{**})	> 10 μM	0.7 nM (96% [*])	3.4 nM (98% [*])	5.7 nM (71% ^{**})
Compound B (S)	950 nM (83% ^{**})	> 10 μM	> 30 μM	280 nM (100% [*])	n.d.	n.d.
Compound A/B	11 nM (87% ^{**})	684 nM (38% ^{**})	n.d.	0.63 nM (100% [*])	n.d.	n.d.
Compound A (R) acetate salt	2.5 nM (91% ^{**})	n.d.	n.d.	1.7 nM (93% ^{**})	n.d.	n.d.

skMC: differentiated skeletal myotubes; *: compared to formoterol; **: compared to isoprenaline; #: cAMP for β1 and β2, Ca²⁺ for α1A; n.d. not determined

The compound of the invention (compound A) is a potent and selective β2 AR agonist with very low intrinsic efficacy on β1 AR and no activity on α1A AR. Its enantiomer Compound B is very weak on β2 AR with an EC₅₀ of 950 nM.

Example 11: Effects of Formoterol and Compound A on skeletal muscle and heart weight *in vivo*

Male Wistar Han IGS (International Genetic Standard) rats (CrI:WI(Han)) at the weight of 350-400 g were purchased from Charles River Laboratories. Rats were acclimated to the facility for 7 days. Animals were housed in groups of 3 animals at 25 °C with a 12:12 h light-dark cycle. They were fed a standard laboratory diet containing 18.2% protein and 3.0% fat with an energy content of 15.8 MJ/kg (NAFAG 3890, Kliba, Basel, Switzerland). Food and water were provided *ad libitum*. Formoterol or Compound A was dissolved in the vehicle indicated below to achieve a dose range of 0.003 to 0.03 mg/kg/day for formoterol and 0.01 to 0.1 mg/kg/day for Compound A with the Alzet model 2ML4 for 28 days. Pumps were filled with the solution and kept for several hours at 37°C in PBS until surgical implantation. Rats were treated subcutaneously with Temgesic at a dose of 0.02 mg/kg with a volume of 1 ml/kg

at least 30 minutes before surgery, and then the pumps filled with the solution indicated above were implanted subcutaneously into the back of the rats under anesthesia with isoflurane at a concentration of 3%. Temgesic was administered subcutaneously to the rats 24 h and 48 h after the surgery. Body weights were measured twice per week. Clips were removed 10 days after the surgery under anesthesia. Four weeks after the treatment, the rats were euthanized with CO₂, and the tibialis anterior, gastrocnemius and soleus muscles, heart and brain were dissected and weighed. Brain weight was used for normalization of organ weights. Results are expressed as mean +/-SEM. Statistical analysis was carried out using Dunnett's multiple comparison test following one-way analysis of variance to compare the treatment groups to the vehicle control group. Differences were considered to be significant when the probability value was < 0.05: *: Statistical analyses were performed by GraphPad Prism version 5.0 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA). Muscle weight was normalized to the body weight at day 0 (initial body weight) and heart weight was normalized by brain weight.

15 Study 1: Formoterol

Group	Treatment	Dose (mg/kg)	Route	Regimen
1	Vehicle*	0	s.c.	Alzet minipump 2ML4 for 4 weeks
2	Formoterol	0.003		
3	Formoterol	0.01		
4	Formoterol	0.03		

* Vehicle: 20% 1:2 Cremophor:Ethanol in saline (0.9% NaCl)

Study 2: Compound A

Group	Treatment	Dose (mg/kg)	Route	Regimen
1	Vehicle*	0	s.c.	Alzet minipump 2ML4 for 4 weeks
2	Compound A	0.01		
3	Compound A	0.03		
4	Compound A	0.1		

* Vehicle: 20% 1:2 Cremophor:Ethanol in saline (0.9% NaCl)

Figure 1 shows that formoterol induces both skeletal muscle hypertrophy and heart mass increase to the same extent, while Compound A induces skeletal muscle hypertrophy with minimum impact on heart mass, indicating that Compound A exhibits a selective effect on skeletal muscle over cardiac muscle. Compound A significantly induces skeletal muscle hypertrophy by 11% at 0.01 mg/kg/day with steady state plasma concentration of ~ 0.2 nM,

while there were no findings on the heart histopathology even at 0.1 mg/kg/day with steady state concentration of ~ 2 nM.

Example 12: Effects of Formoterol and Compound A on the function of isolated organs (left atrium contraction, Sino-Atrial node beating rate and automaticity of whole heart)

5 Method

Left atrium contraction: The left atrium contraction assay was performed at Ricerca Biosciences, LLC (catalog no 407500 Adrenergic beta1), using left atria from Dunkin Hartley Guinea pig with body weight of 600 +/-80 g (Arch. Int. Pharmacodyn. 1971:191:133-141.).

Sino-Atrial node beating rate: New Zealand white female rabbits were killed by
10 exsanguination after a deep anesthesia using a mixture of ketamine/xylazine, i.v. The heart was quickly removed and placed in Tyrode's solution. This solution was continuously gassed with 95% O₂, 5% CO₂, and previously warmed to approximately 36 ± 0.5°C. The right atrium was separated from the rest of the heart. The preparations were mounted in a tissue bath and kept at 37 ± 0.5 °C for at least one hour stabilization. Action potentials (AP) were
15 intracellularly recorded with a standard glass microelectrode filled with 3 M KCl, connected to a high input impedance-neutralizing amplifier (VF-180 microelectrode amplifier, Bio-Logic). The AP were displayed on a digital oscilloscope (HM-407 oscilloscope, HAMEG), analyzed by means of high resolution data acquisition system (Notocord software hem 4.2, Notocord SA, Croissy, France). After one hour of stabilization, compounds were added to the Tyrode's
20 solution at the increasing concentrations, each concentration being maintained for 30 minutes. There was no wash-out between two concentrations. Electrophysiological measurements were made by analyzing action potentials during the experimental protocol at the end of the 30 minute perfusion period. The SA spontaneous frequency was evaluated by counting the number of beats every 10 seconds to express the results in number of beats per
25 minute (bpm). Data were expressed as mean ± SEM.

Automaticity: Automaticity was investigated in the isolated Langendorff perfused rabbit hearts, conducted by Hondeghem Pharmaceuticals Consulting N.V., B-8400 Oostende, Belgium. The tests were run in on hearts from albino female rabbits weighing about 2.5 kg and having an age of approximately 3 months. The compound effects were measured in a
30 fully automated model using isolated rabbit heart perfused according to the Langendorff technique. The spontaneously beating heart is retrogradely perfused with increasing concentrations of the test item. One electrode is carefully placed on the left atrium in order to record the cycle length of the sinus node automaticity.

Figures 2a and 2b show the results obtained when comparing formoterol with compound of the invention (compound A).

Compound A shows no effects on left atrium contraction up to 10 μ M and less direct effects on the pacemaker activity, compared to Formoterol.

	Formoterol	Compound A
Left atrium contraction EC ₅₀ (n=2)	17 nM	> 10 μ M
Sino-Atrial node beating rate, maximum increase (n=6)	+45%	+6.2%
Automaticity, maximum increase (n=3)	+46%	+17%

5 Values in figures 2a and 2b are expressed as means $\pm$ SEM; Sino-atrial node (n=6), isolated heart (n=3)

Example 13: Effects of Formoterol and Compound A on the heart rate *in vivo*

10 Wistar Han (W-H) IGS (International Genetic Standard) rats (CrI:WI(Han)) were purchased from Charles River Laboratories. Femoral arterial and venous catheters were chronically implanted and exteriorized through a spring tether-swivel system and housed in specialized cages. Arterial catheter was connected to a pressure transducer to continuously measure pulse pressure, mean arterial pressure and heart rate, which was derived from the blood pressure signal, via a digital data acquisition system. Compounds were administered via s.c catheter implanted through the skin buttun. Values are expressed as means $\pm$ SEM (n=3).

15 Compound A shows less heart rate increases compared to formoterol when administered with s.c. bolus, up to 0.3 mg/kg as shown in Figures 3a, 3b and 3c.

Example 14: Effects of Formoterol and Compound A on the heart rate *in vivo*

20 Rhesus monkeys, 24 females with body weight around 4 to 8 kg, were randomized into 4 groups of n=6. The animals were restrained on a chair up to 4 hours after single subcutaneous administration of compounds, and then returned to their pens. Heart rates were measured using a Surgivet V3304 device. Values are expressed as means $\pm$ SEM (n=6).

Compound A shows less heart rate increase compared to formoterol when administered as a s.c. bolus, up to 0.03 mg/kg as shown in Figures 4a and 4b.

25 **Example 15: Effect of compound A, its enantiomer (compound B) and its racemate (Compound A/ B) on Serotonin 5-HT_{2C} receptor**

Human recombinant hr5-HT_{2C} CHO cell membranes (Biosignal Packard, USA) and ³H-Mesulergine (NEN Life Science Products, USA, 1 nM) are used for measuring the binding affinity of the compounds to human 5-HT_{2C} receptor. Non-specific binding is evaluated in the presence of 1 μ M Mesulergine. Fifty μ L each of membrane, ligand and compound in a total volume of 250 μ L are incubated in 96-well plates for 60 min at 22° C in a buffer containing 50 mM Tris, 0.1% ascorbic acid, 10 μ M Pargyline, pH 7.7. The plates are filtrated, washed 3 times in ice-cold 50 mM Tris, dred and measured in Topcount.

CHO-K1 cells coexpressing mitochondrial apoaeguorin, recombinant Serotonin 5-HT_{2Cne} and the promiscuous G protein G _{α 16}, grown to mid-log phase in culture media without antibiotics were detached with PBS-EDTA, centrifuged and resuspended in assay buffer (DMEM/HAM's F12 with HEPES, without phenol red + 0.1 % BSA protease free) at a concentration of 1 x 10⁶ cells/ml. Cells were incubated at room temperature for at least 4 h with coelenterazine h. Reference agonist was a-methyl-5-HT. For agonist testing, 50 μ L of cell suspension were mixed with 50 μ L of test or reference agonist in a 96-well plate. The resulting emission of light is recorded using Hamamatsu Functional Drug Screening System 6000 (FDSS 6000) luminometer. Agonist activity of test compound was expressed as a percentage of the activity of the reference agonist at its EC₁₀₀ concentration.

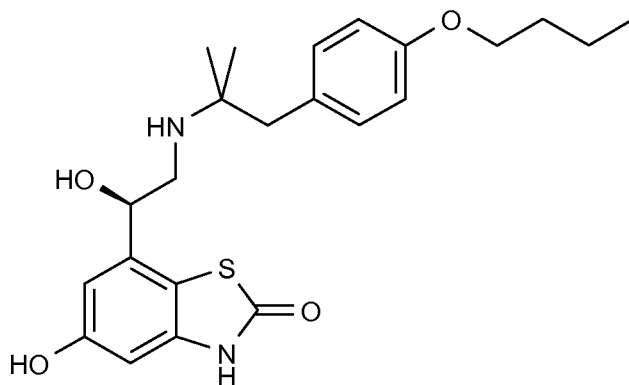
Serotonin 5-HT _{2C}	Binding	CHO EC ₅₀ (E _{max} %)
5-HT	n.d.	0.24 nM
Compound A (R)	11 μ M	280 nM (83%)
Compound B (S)	0.8 μ M	19.7 nM (99%)
Compound A/B	1.7 μ M	25 nM (113%)

Compound A is 50-fold less active on 5-HT_{2C} when compared to β 2 AR agonist activity (5.6 nM), while its enantiomer Compound B is very weak on β 2 AR with EC₅₀ of 950 nM but much more potent on 5-HT_{2C} with EC₅₀ of 19.7 nM, showing inversed selectivity on the target.

Compound A is also over 10-fold less active on 5-HT_{2C} when compared to the racemate or the (S) enantiomer, suggesting that the side-effect profile of this compound is advantageous.

Claims

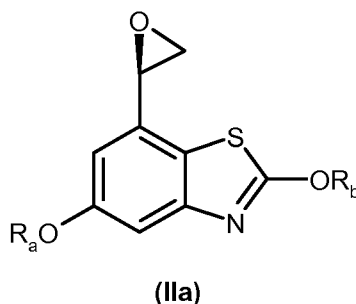
1. A compound of formula (I) in free form or in pharmaceutically acceptable salt form which is



(I).

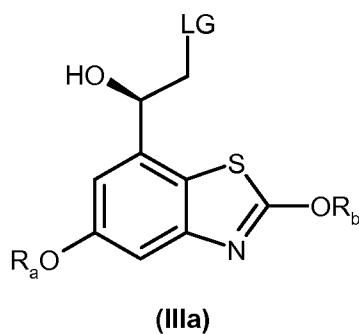
2. A compound according to claim 1 which is (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one in free form.
3. A compound according to claim 1 which is (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one in acetate salt form.
4. A compound according to claim 1 which is (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-5-hydroxybenzo[d]thiazol-2(3H)-one in glycolate salt form.
5. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 4 and one or more pharmaceutically acceptable carriers.
6. A pharmaceutical composition according to claim 5 wherein one of the pharmaceutically acceptable carriers is benzyl alcohol.
7. A combination comprising a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 4 and one or more therapeutically active co-agents.

8. A method of treatment or prevention of muscular dystrophy, disuse-related atrophy, cachexia or sarcopenia comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 4 to a subject in need thereof.
9. A method according to claim 8, wherein the compound is administered by subcutaneous infusion or injection.
10. A compound according to any one of claims 1 to 4 for use as a medicament.
11. A compound according to any one of claims 1 to 4 for use in the treatment or prevention of muscular dystrophy, disuse-related atrophy, cachexia or sarcopenia.
12. Use of a compound according to any one of claims 1 to 4 in the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of muscular dystrophy, disuse-related atrophy, cachexia or sarcopenia.
13. A process for the manufacture of a compound of formula (I) in free form or in pharmaceutically acceptable salt form which includes the steps of:
- a. the reaction of a compound of formula (IIa) in free form or in pharmaceutically acceptable salt form



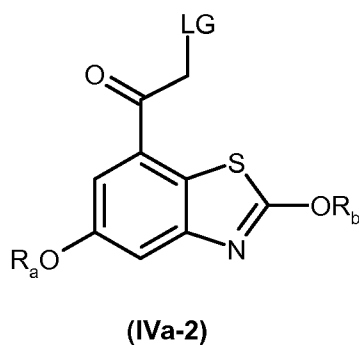
in which R_a and R_b are protecting groups with 2-(4-butoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamine;

- b. the cleavage of any protecting groups still present;
- c. the recovery of the so obtainable compound of formula (I) in free form or in pharmaceutically acceptable salt form.
14. A process for the manufacture of a compound of formula (I) in free form or in pharmaceutically acceptable salt form according to claim 13 in which compound (IIa) is obtained by the reaction of a compound of formula (IIIa) in free form or in pharmaceutically acceptable salt form



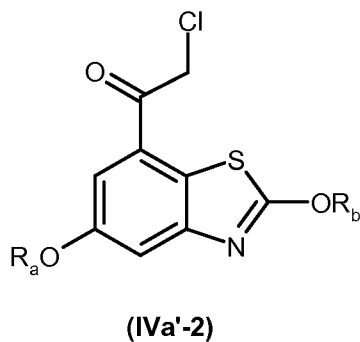
in which in which R_a and R_b are protecting groups and LG is a leaving group with a base and optionally a phase transfer catalyst.

- 5 15. A process for the manufacture of a compound of formula (I) in free form or in pharmaceutically acceptable salt form according to claim 14 in which compound (IIIa) is obtained by the stereoselective reduction of a compound of formula (IVa-2) in free form or in pharmaceutically acceptable salt form

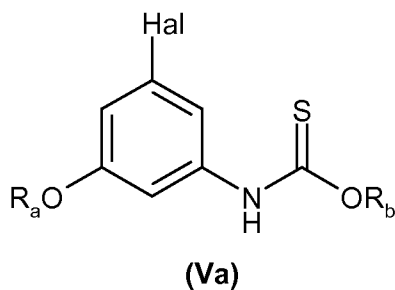


in which R_a and R_b are protecting groups and LG is a leaving group.

- 10 16. A process according to claim 15 wherein the LG is chloro.
17. A process according to claim 16 in which compound (IVa'-2) in free form or in pharmaceutically acceptable salt form



is obtained by the reaction of a compound of formula (Va) in free form or in pharmaceutically acceptable salt form



in which R_a and R_b are protecting groups and Hal is a halogen with 2-chloro-N-methoxy-N-methyl-acetamide in the presence of a strong base.

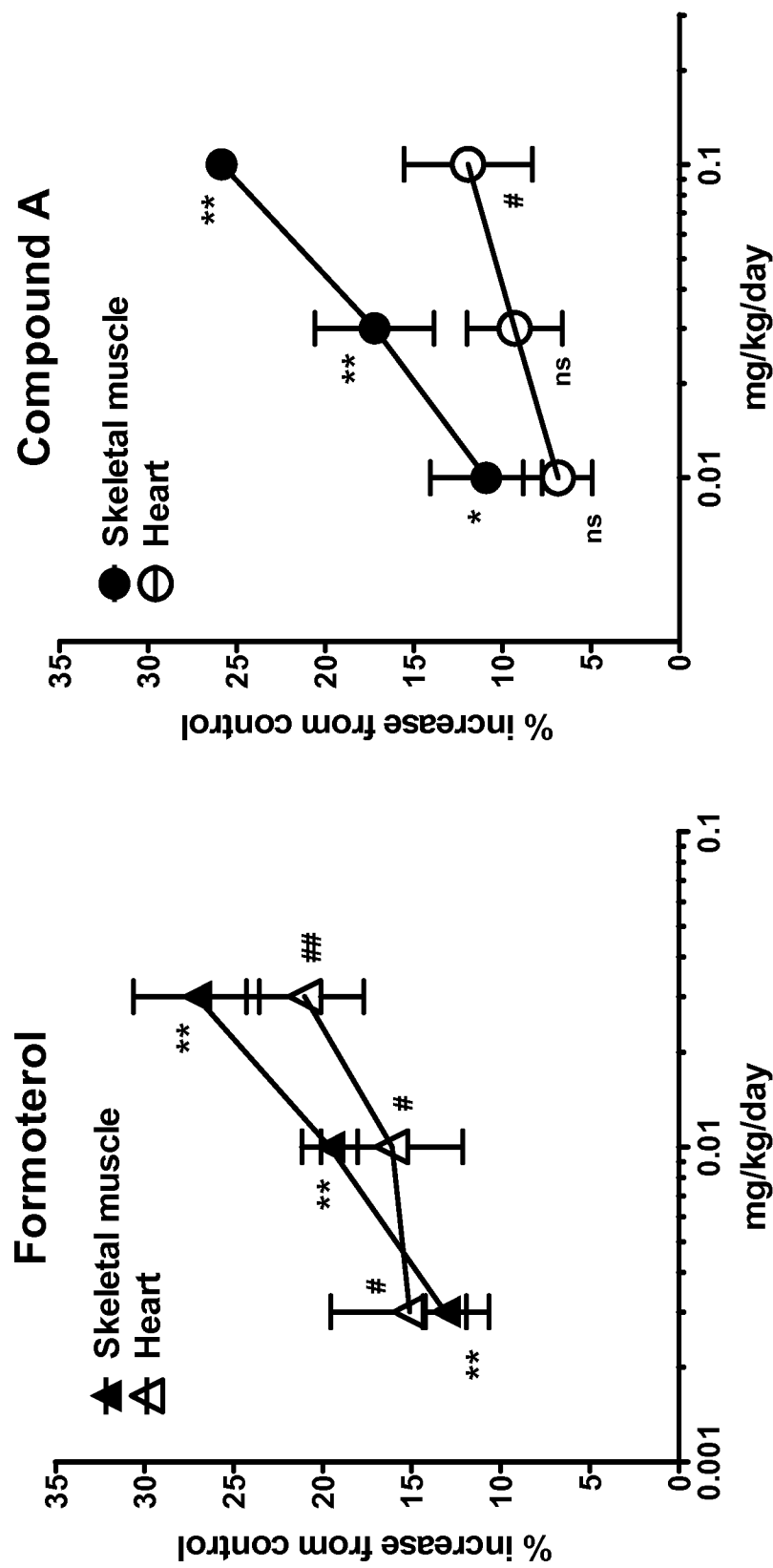


FIG 1

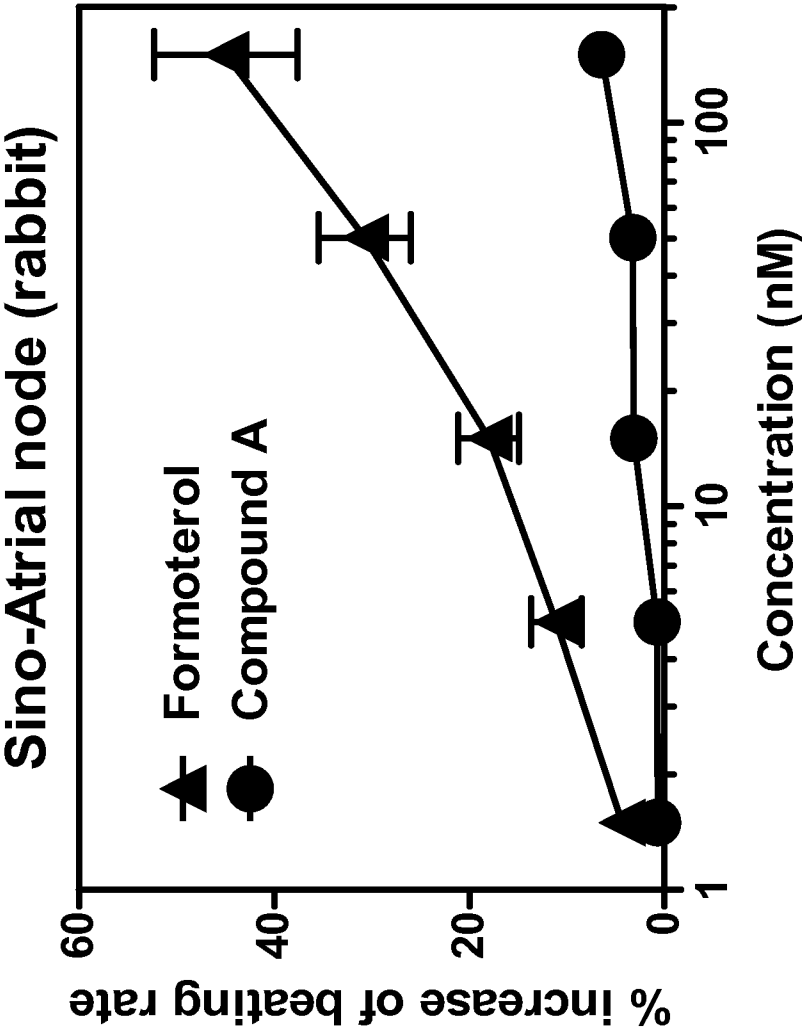


FIG 2a

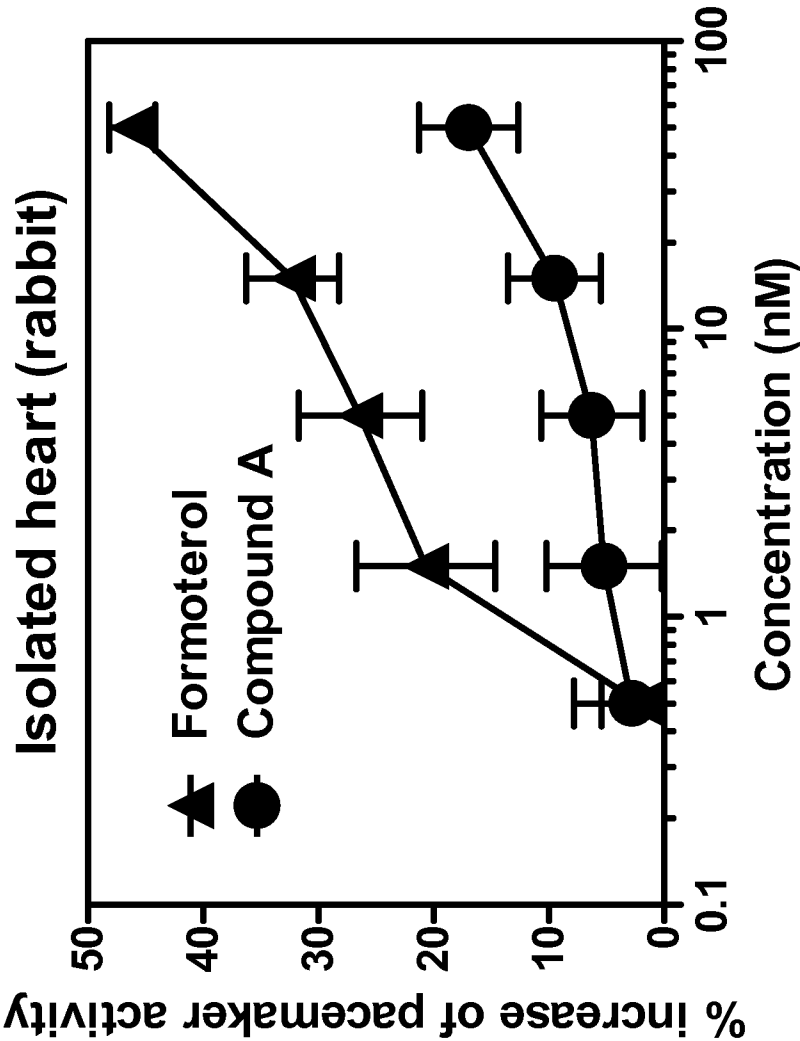


FIG 2b

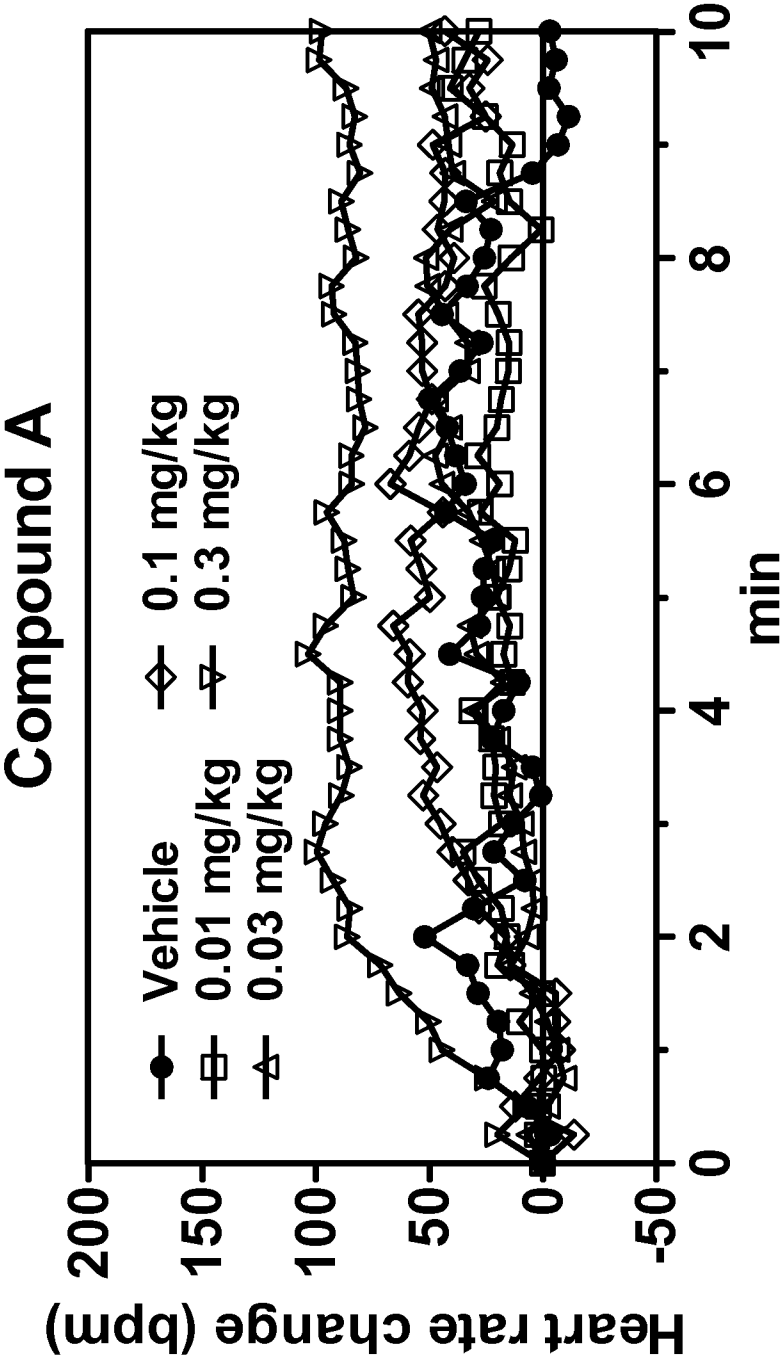


FIG 3a

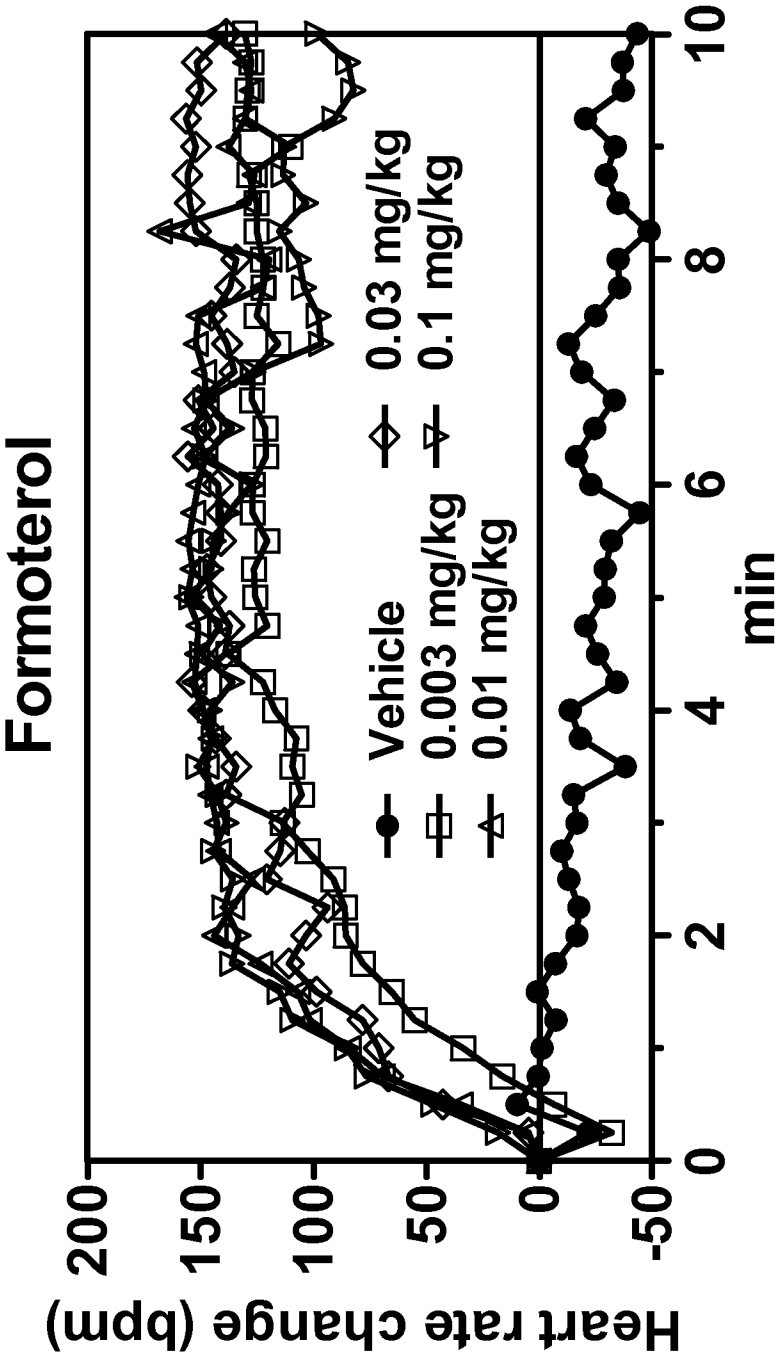


FIG 3b

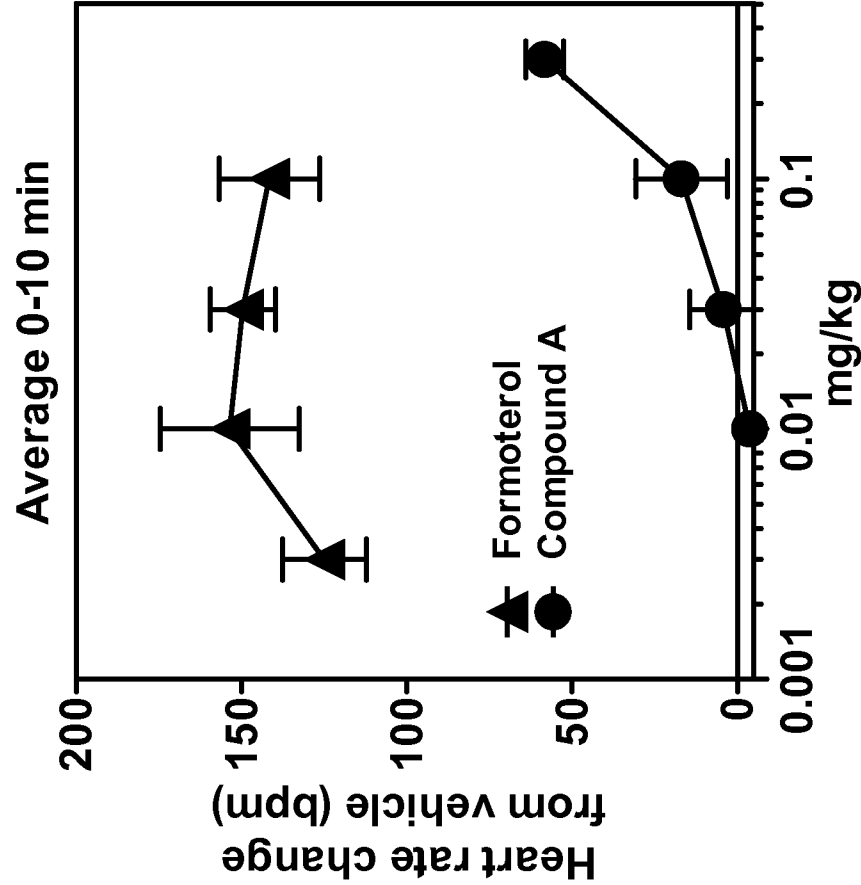


FIG 3c

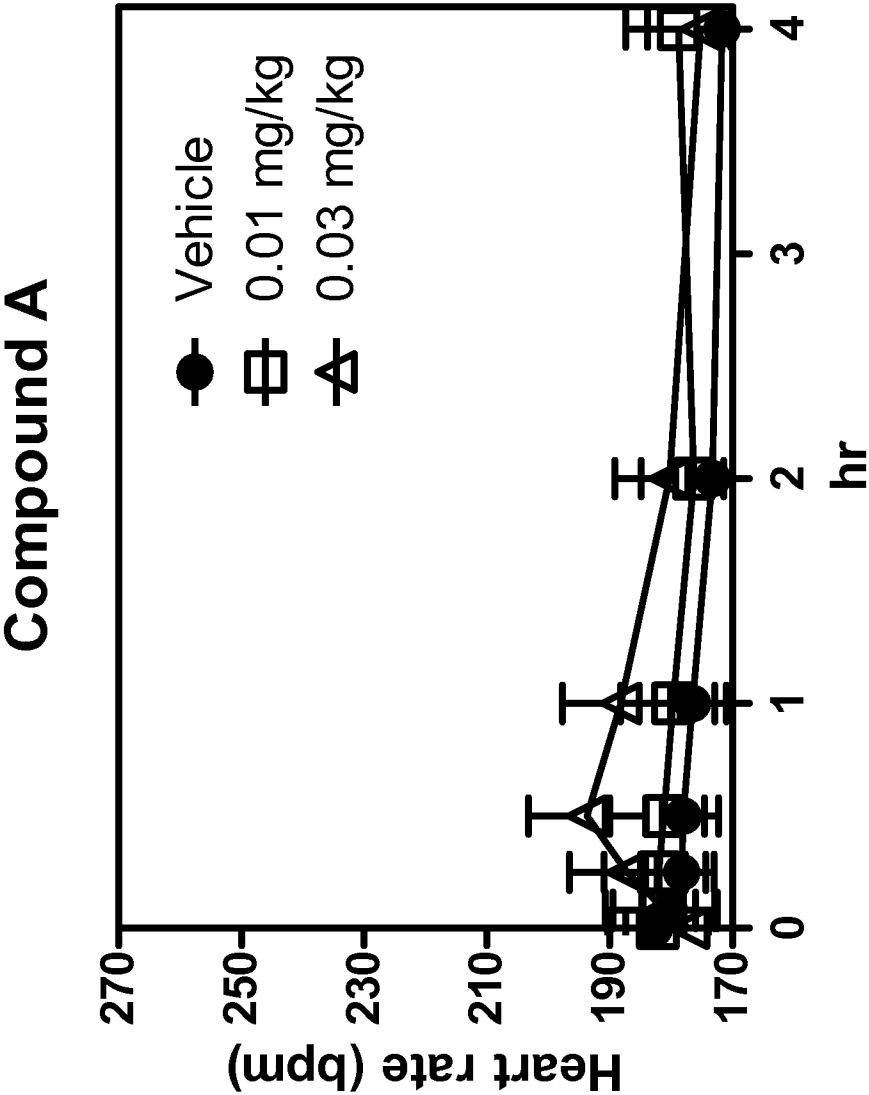


FIG 4a

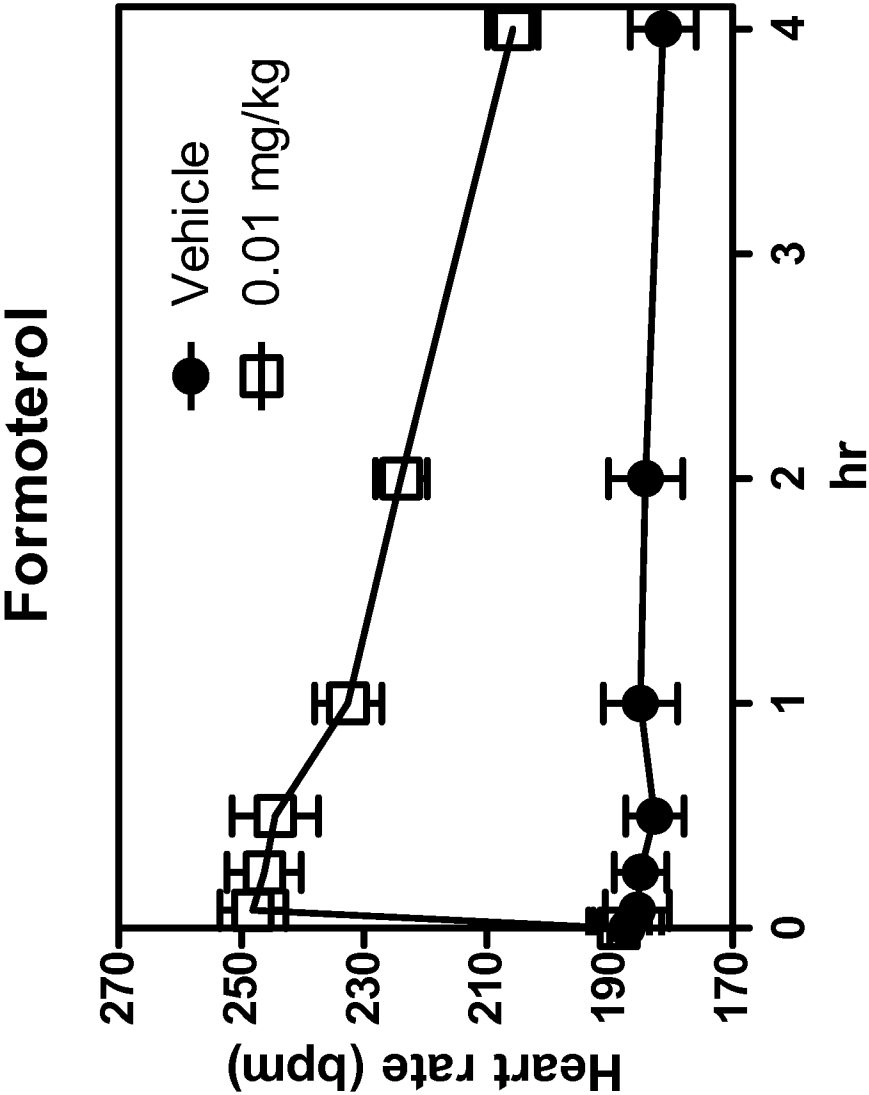


FIG 4b

X-ray powder diffraction pattern of crystalline free base Compound A

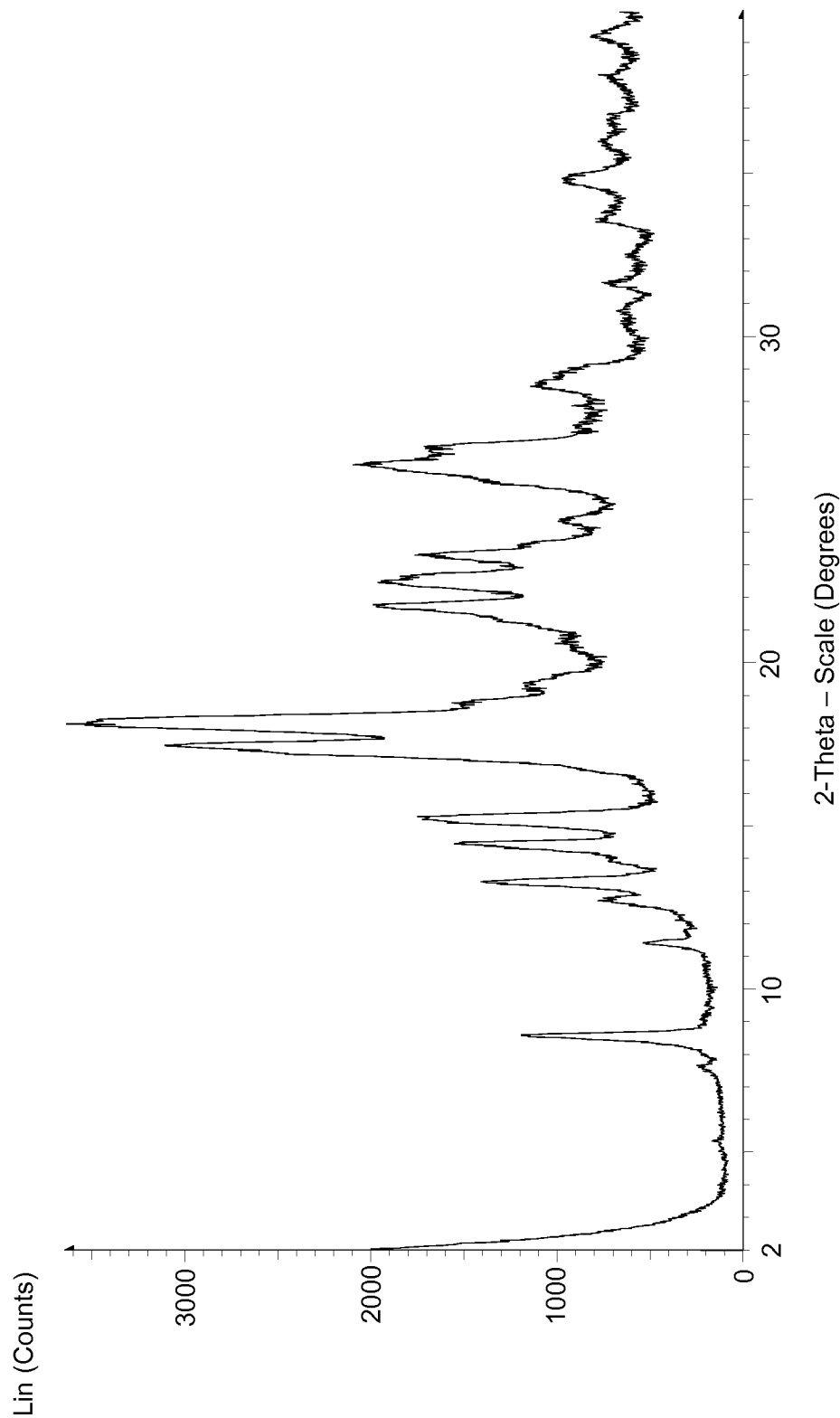


FIG 5

X-ray powder diffraction pattern of the crystalline acetate salt of Compound A

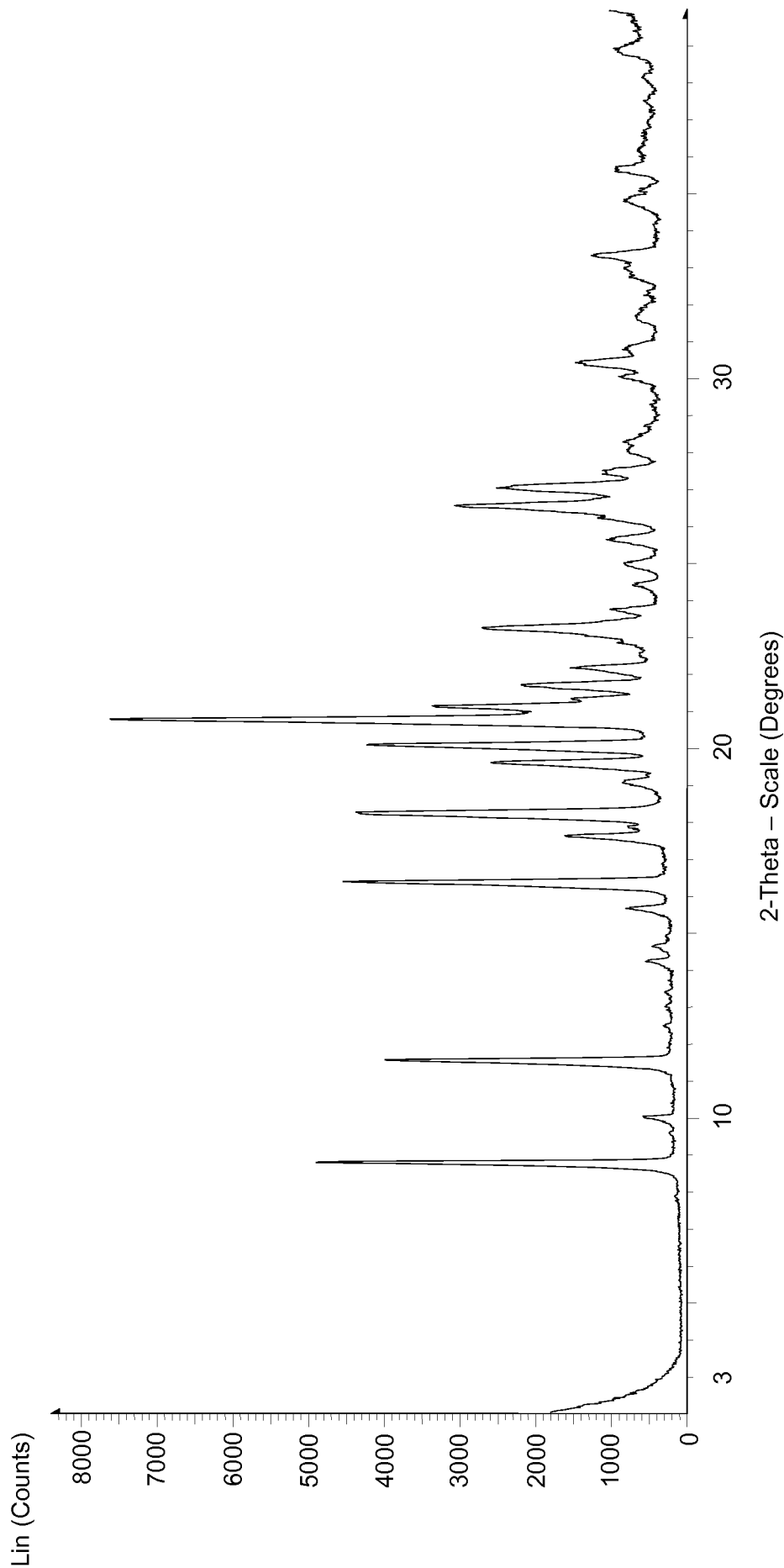


FIG 6

X-ray powder diffraction pattern of the crystalline glycolate salt of Compound A

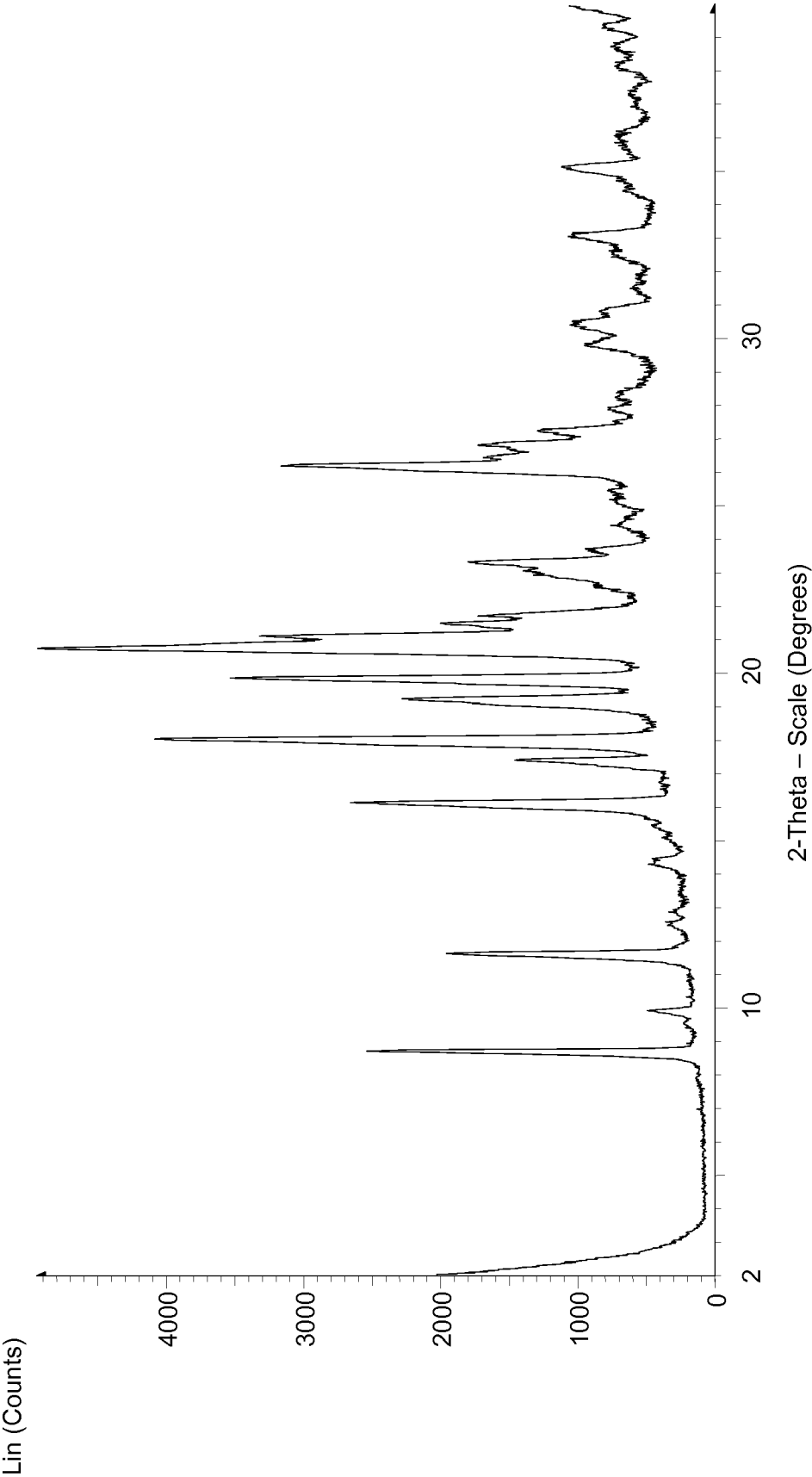


FIG 7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2012/054580

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D277/68 A61K31/428 A61P21/00
ADD.

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)

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 practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS 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	US 2008/096940 A1 (FAIRHURST ROBIN A [GB]) 24 April 2008 (2008-04-24) cited in the application abstract page 7; example 4 page 10; examples 1 and 2-17 claims 1, 4, 10, 13-16 page 5, paragraph [0059] -----	1-17



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family 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 application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation 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 principle 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 November 2012

Date of mailing of the international search report

13/11/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Beligny, Samuel

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2012/054580

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2008096940	A1	24-04-2008	AT 520676 T 15-09-2011
		AU 2005308909 A1 01-06-2006	
		BR PI0517894 A 21-10-2008	
		CA 2586443 A1 01-06-2006	
		CN 101065370 A 31-10-2007	
		DK 1819686 T3 05-12-2011	
		EP 1819686 A1 22-08-2007	
		EP 2305659 A1 06-04-2011	
		ES 2370833 T3 23-12-2011	
		JP 4648950 B2 09-03-2011	
		JP 2008520618 A 19-06-2008	
		KR 20070067733 A 28-06-2007	
		PL 1819686 T3 31-01-2012	
		PT 1819686 E 11-10-2011	
		SI 1819686 T1 30-12-2011	
		US 2008096940 A1 24-04-2008	
		US 2012041041 A1 16-02-2012	
		WO 2006056471 A1 01-06-2006	

Compuesto de Benzotiazolona

La presente invención se refiere a un compuesto de benzotiazolona, a su preparación, a su uso médico como un agonista de beta- 2 adrenoceptor y a los medicamentos, composiciones farmacéuticas y combinaciones que comprenden el mismo.

5 Los compuestos de benzotiazolona que son agonistas de beta- 2 adrenoceptores se describen en las publicaciones WO2004/16601 y WO2006/056471. La publicación WO2005/110990 describe también heterociclos benzo- condensados como beta- 2 agonistas.

Aunque que los beta- 2 agonistas han sido conocidos desde hace tiempo por sus propiedades broncodilatadoras, también son conocidos por su capacidad de producir
10 hipertrofia muscular esquelética.

Numerosos estudios se han centrado en las aplicaciones terapéuticas de las propiedades anabólicas de los beta- 2 agonistas para aminorar el desgaste muscular y mejorar la función muscular. Sin embargo, esta clase de compuestos se ha asociado también con efectos secundarios indeseables, incluyendo un mayor riesgo de eventos cardiovasculares
15 adversos relacionados. Por lo tanto, el uso de beta- 2 agonistas en enfermedades de desgaste muscular hasta ahora ha sido limitado por la hipertrofia cardíaca y los posibles efectos perjudiciales sobre la función cardiovascular.

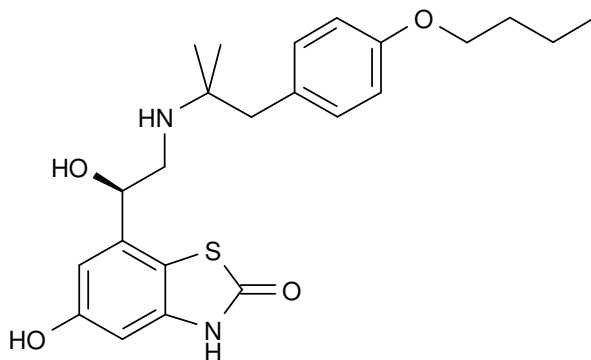
Existe una necesidad de proporcionar nuevos beta- 2 agonistas que sean buenos candidatos farmacológicos. En particular, un nuevo beta- 2 agonista debe unirse potentemente
20 al beta- 2 adrenoceptor, y al mismo tiempo mostrar poca afinidad por otros receptores, como por ejemplo el beta- 1 adrenoceptor, el alfa- 1A adrenoceptor, o el receptor 5HT_{2c}, y mostrar actividad funcional como un agonista. Este debe ser metabólicamente estable y tener propiedades farmacocinéticas favorables. Debe ser no tóxico y demostrar pocos efectos secundarios, en particular menos efectos secundarios cardíacos que los beta- 2 agonistas
25 conocidos y comercializados, tales como por ejemplo el formoterol. Además, el candidato farmacológico ideal debe existir en una forma física que sea estable, no higroscópico y fácilmente formulado.

El compuesto de la invención es un beta- 2 agonista selectivo. En particular, este muestra una mayor afinidad por el beta- 2 adrenoceptor que es mayor que su afinidad por el beta- 1 adrenoceptor o el alfa- 1A adrenoceptor, en comparación con conocidos beta- 2 agonistas tales como el formoterol. Sorprendentemente, se muestra también una menor
5 afinidad por el receptor de la serotonina (5HT_{2c}) y menor potencia funcional en células que expresan 5HT_{2c} en comparación con su racemato o su correspondiente enantiómero, lo que indica que no afecta la actividad locomotora y la ingestión de alimentos que pueden causar la reducción de peso corporal, potencialmente contrarrestando la hipertrofia muscular esquelética inducida por el beta- 2 agonista. Los efectos negativos de los agonistas del
10 receptor 5HT_{2c} sobre la ingesta de energía y el peso corporal se describen por J. Halford y J. Harrold en Handb Exp Pharmacol. 2012, (209) 349- 56.

Por lo tanto, el compuesto de la presente invención es potencialmente útil en el tratamiento de una amplia gama de trastornos, en particular en el tratamiento o prevención de enfermedades de desgaste muscular como la distrofia muscular, atrofia por desuso, caquexia o
15 sarcopenia.

El tratamiento de la caquexia es también un uso contemplado. Todas las formas de la caquexia son potencialmente tratables con los compuestos de la presente invención, incluyendo la caquexia por cáncer, por ejemplo.

En un primer aspecto de la invención, se proporciona por lo tanto un compuesto de la fórmula
20 (I) en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable que es



(I)

El compuesto de la invención es (*R*)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona.

Las siguientes son realizaciones de la invención:

Realización 1: Un compuesto según el primer aspecto de la invención.

- 5 Realización 2: Un compuesto según la realización 1 el cual es (*R*)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona en forma libre

- Realización 3: Un compuesto según la realización 1 el cual es (*R*)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona en forma de
10 una sal de acetato.

Realización 4: Un compuesto según la realización 1 el cual es (*R*)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona en forma de una sal de glicolato.

- Realización 5: Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente
15 efectiva de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Realización 6: Una composición farmacéutica según la realización 5 en donde uno de los vehículos farmacéuticamente aceptables es alcohol bencílico.

- Realización 7: Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un
20 compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y uno o más co- agentes terapéuticamente activos.

- Realización 8: Un método de tratamiento o prevención de distrofia muscular, atrofia por desuso, caquexia o sarcopenia que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según cualquiera de las realizaciones 1 a 4 a un sujeto que lo
25 necesite.

Realización 9: Un método según la realización 8, en donde el compuesto se administra mediante infusión subcutánea.

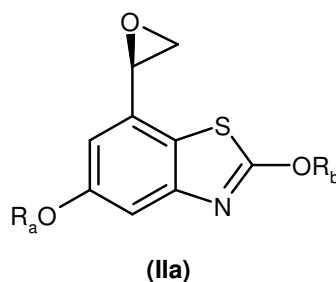
Realización 10: Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para utilizar como un medicamento.

Realización 11: Un compuesto según cualquiera de las realizaciones 1 a 4 para utilizar en el tratamiento o prevención de distrofia muscular, atrofia por desuso, caquexia o sarcopenia.

- 5 Realización 12: El uso de un compuesto según cualquiera de las realizaciones 1 a 4 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la distrofia muscular, atrofia por desuso, caquexia o sarcopenia.

Realización 13: Un proceso para la fabricación de un compuesto de la fórmula (I) en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable que incluye los pasos de:

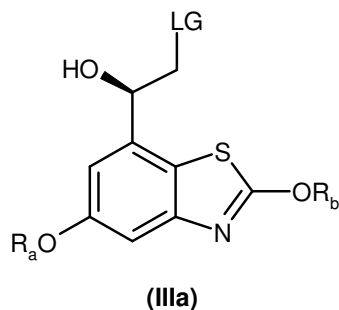
- 10 a) la reacción de un compuesto de la fórmula (IIa) en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable



en la cual R_a y R_b son grupos protectores con 2- (4- butoxi- fenil)- 1,1- dimetil- etilamina;

- 15 b) la escisión de los grupos protectores opcionalmente presente;
- c) la recuperación del compuesto así obtenible de la fórmula (I) en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable

- Realización 14: Un proceso para la fabricación de un compuesto de la fórmula (I) en la forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable según la realización 13 en la cual el
- 20 compuesto (IIa) es obtenido mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (IIIa) en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable



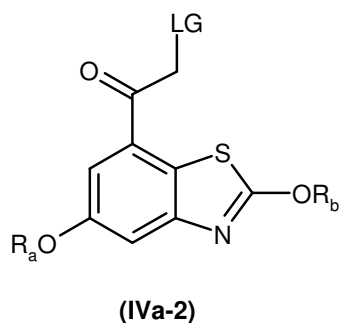
en el cual R_a y R_b son grupos protectores y LG es un grupo saliente con una base y opcionalmente un catalizador de transferencia de fase.

Realización 15: Un proceso según la realización 14, en donde la base es carbonato de potasio.

5 Realización 16: Un proceso según la realización 14, en donde la base es hidróxido de sodio.

Realización 17: Un proceso según cualquiera de las realizaciones 14 a 16, en donde el catalizador de transferencia de fase es yoduro de tetra- butilamonio.

Realización 18: Un proceso para la fabricación de un compuesto de la fórmula (I) en la forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable según las realizaciones 14 a 17 en la
 10 cual el compuesto (IIa) es obtenido por la reducción estereoselectiva de un compuesto de la fórmula (IVa- 2) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable



en la cual R_a y R_b son grupos protectores y LG es un grupo saliente .

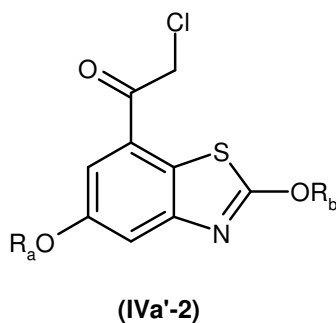
Realización 19: Un proceso según la realización 18 en donde la reducción estereoselectiva es
 15 realizada con $[N- [(1S,2S)- 2- (Amino- \kappa N)- 1,2- difeniletil]- 4- metilbencenosulfonamido-$

54774

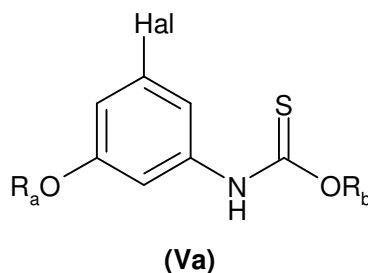
κN]cloro[(1,2,3,4,5,6- η)- 1- metil- 4- (1- metiletil)benceno]- rutenio (RuCl(p- cimeno)[(S,S)- Ts- DPEN]).

Realización 20: Un proceso según la realización 18 ó 19 en donde LG es cloro.

- 5 Realización 21: Un proceso según la realización 20 en la cual el compuesto (IVa'- 2) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable



se obtiene mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (Va) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable



10

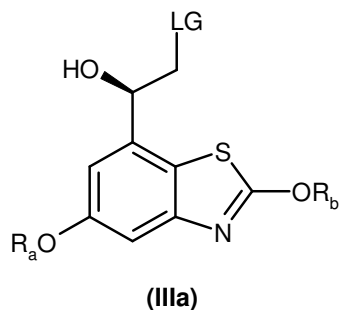
en la cual R_a y R_b son grupos protectores y Hal es un halógeno con 2- cloro- N- metoxi- N- metil- acetamida en presencia de una base fuerte.

Realización 22: Un proceso según la realización 21, en donde la base fuerte es terc- butil-litio.

Realización 23: Un proceso para la fabricación de un compuesto de la fórmula (I) en forma

- 15 libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable que incluye los pasos de:

a) la reacción de un compuesto de la fórmula (IIIa) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable



en la cual R_a y R_b son grupos protectores y LG es un grupo saliente con 2- (4-butoxi- fenil)- 1,1- dimetil- etilamina;

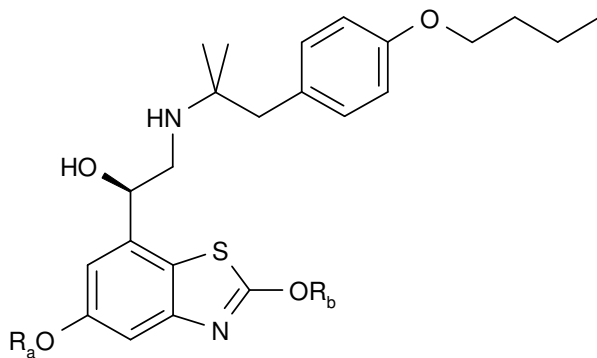
- b) la escisión de cualquiera de los grupos protectores aún presentes;
- 5 c) la recuperación del compuesto así obtenible de la fórmula (I) en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable

Realización 24: Un proceso según la realización 23, en donde LG es cloro o p-toluensulfonilo.

Realización 25: Un proceso según cualquiera de las realizaciones 13 a 24 en donde R_a es terc-
10 butilo.

Realización 26: Un proceso según cualquiera de las realizaciones 13 a 25, en donde R_b es isopropilo.

Realización 27: Un compuesto de la fórmula (Ia) en forma libre ó en forma de sal farmacéuticamente aceptable

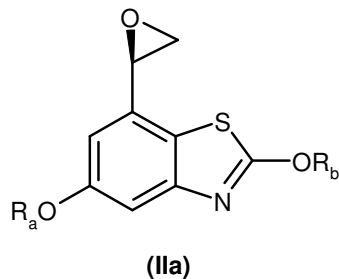


54774

(Ia)

en la cual R_a y R_b son grupos protectores.

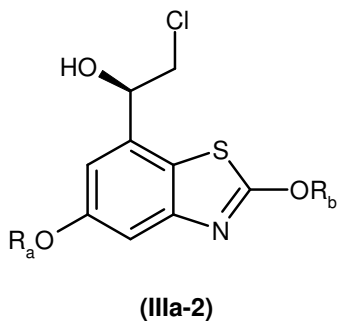
Realización 28: Un compuesto de la fórmula (IIa) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable



5

en la cual R_a y R_b son grupos protectores.

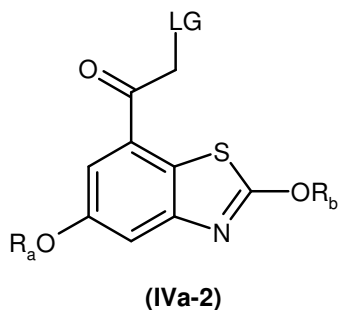
Realización 29: Un compuesto de la fórmula (IIIa- 2) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable



10

en la cual R_a y R_b son grupos protectores.

Realización 30: Un compuesto de la fórmula (Va- 2) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable



en la cual R_a y R_b son grupos protectores y LG es un grupo saliente .

Realización 31: Un proceso según la realización 30, en donde LG es cloro.

Realización 32: Un proceso según cualquiera de las realizaciones 27 a 31, en donde R_a es terc-
5 butilo.

Realización 33: Un proceso según cualquiera de las realizaciones 27 a 32, en donde R_b es isopropilo.

Breve Descripción de las Figuras

10 La figura 1 muestra el aumento de masa muscular esquelética y masa cardiaca en ratas inyectadas con formoterol vs. compuesto A (compuesto de la invención) - (los valores se expresan como media $\pm$ SEM ($n = 5-6$); grupo de músculos esqueléticos (gastrocnemio- sóleo - tibial) normalizado por el peso corporal inicial, el peso del corazón normalizado por el peso del cerebro.

15 La Figura 2a muestra el aumento de la frecuencia de pulsación en nódulos sino-auriculares aislados de conejo cuando se utiliza formoterol versus el compuesto A (compuesto de la invención)

La Figura 2b muestra el aumento de la actividad del marcapasos en corazones aislados de conejo cuando se usa formoterol versus el compuesto A (compuesto de la invención).

20 Las figuras 3a y 3b muestran el cambio en la frecuencia cardiaca en ratas en un bolo subcutáneo del Compuesto A (compuesto de la invención) o formoterol respectivamente.

Figura 3c compara el cambio de la frecuencia cardíaca media en ratas cuando se administra formoterol versus el compuesto A (Compuesto de la invención)

Las figuras 4a y 4b muestran el cambio en la frecuencia cardiaca en monos rhesus tras una inyección en bolo subcutáneo del Compuesto A (compuesto de la invención) o formoterol respectivamente.

La Figura 5 muestra el patrón de difracción de rayos X de polvos de la base libre cristalina del compuesto A (compuesto de la invención).

La Figura 6 muestra el patrón de difracción de rayos X de polvos de la sal de acetato cristalina del Compuesto A (compuesto de la invención).

La Figura 7 muestra el patrón de difracción de rayos X de polvos de la sal de glicolato cristalina del Compuesto A (compuesto de la invención).

A menos que se especifique lo contrario, el término "compuesto de la presente invención", "compuesto de la invención" o "compuesto A" se refiere al compuesto de fórmula (I), sales del compuesto, hidratos o solvatos del compuesto o sales, así como también tautómeros y compuestos marcados isotópicamente (incluyendo las sustituciones de deuterio). El compuesto de la presente invención comprende, además, polimorfos del compuesto de fórmula (I) y sales de los mismos.

Como se utiliza en la presente, el término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo, y yodo.

Como se utiliza en la presente, la estereoquímica absoluta es especificada según el sistema R- S de Cahn- Ingold- Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro la estereoquímica de cada carbono quiral puede especificarse mediante R o S. Compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce pueden designarse (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro- o levorotatoria) que rotan el plano de luz polarizada según la longitud de onda de la línea D del sodio. Cualquier átomo asimétrico (ej., carbono o similares) de un compuesto puede presentarse en la configuración racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo (R)-, (S)- o (R,S)-. La mezcla racémica 50:50 de estereoisómeros se designa como (R,S) y formas enantioméricamente enriquecidas por el exceso

enantiomérico de (R) a (S) respectivamente o formas (S) a (R). El exceso enantiomérico se representa usualmente por la ecuación $ee = ((m1 - m2)/(m1 + m2)) * 100\%$ donde m1 y m2 representan la masa de las formas enantioméricas respectivas R y S.

El compuesto de la presente invención contiene un centro asimétrico el cual es
5 definido en términos de la estereoquímica absoluta como (R). Su correspondiente enantiómero es definido como (S) el cual es la forma menos activa.

En ciertas realizaciones de la invención, el átomo asimétrico tiene al menos 95, 98 o 99% de exceso enantiomérico en la configuración (R).

Por lo tanto en una realización de la invención, se proporciona (R)- 7- (2- (1- (4-
10 butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona, ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo una sal de acetato o glicolato del mismo), en al menos exceso enantiomérico del 95%.

En otra realización de la invención, se proporciona (R)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2-
metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona, ó una sal
15 farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo una sal de acetato o glicolato del mismo), en al menos un exceso enantiomérico del 98 %.

En aún otra realización de la invención, se proporciona (R)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)-
2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona, ó una sal
farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo una sal de acetato o glicolato del mismo
20), en al menos exceso enantiomérico del 99 %.

En una realización de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que
comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de (R)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2-
metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona, ó una sal
farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo una sal de acetato o glicolato del
25 mismo), y uno o mas vehículos farmacéuticamente aceptables en donde (R)- 7- (2- (1- (4-
butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)-
ona, ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está presente en al menos 95 % de
exceso enantiomérico.

En otra realización de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de (*R*)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona, ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo una sal de acetato o glicolato del mismo), y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables en donde la (*R*)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona, ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está presente en al menos 98 % de exceso enantiomérico.

En aún otra realización de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de (*R*)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona, ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo una sal de acetato o glicolato del mismo), y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables en donde la (*R*)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona, ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está presente en al menos 99 % de exceso enantiomérico.

El compuesto de la presente invención contiene un centro asimétrico el cual es definido en términos de la estereoquímica absoluta como (*R*). Su correspondiente enantiómero se define como (*S*).

Dependiendo de la elección de los materiales de inicio y los procedimientos para la síntesis química, los compuestos pueden estar presentes en la forma de uno de los posibles isómeros o como mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros ópticos puros, o como mezclas de isómeros, tales como racematos. Isómeros ópticamente activos (*R*)- y (*S*)- pueden prepararse utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse utilizando técnicas convencionales. Todas las formas tautoméricas del compuesto de la presente invención pretenden ser incluidas.

Por consiguiente, como se utiliza en la presente, el compuesto de la presente invención puede estar en la forma de tautómero o mezclas de los mismos.

Cualquiera de los racematos resultantes de los productos finales o intermedios de síntesis pueden ser resueltos en los antípodas ópticos mediante métodos conocidos, *ej.*, mediante separación de las sales diastereoisoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base óptimamente activos, y liberando el compuesto ácido o alcalino ópticamente activo. En particular, una fracción alcalina puede emplearse para separar el compuesto de la presente invención en sus antípodas ópticos, *ej.*, mediante cristalización fraccional de una sal formada con un ácido ópticamente activo, *ej.*, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di- O,O'- *p*- toluoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10- sulfónico. Los productos racémicos o enantioméricamente enriquecidos también pueden separarse mediante cromatografía quiral, *ej.*, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) utilizando un absorbente quiral.

Como se utiliza en la presente, los términos “sal” o “sales” se refieren a una sal de adición ácida o adición alcalina del compuesto de la invención. “Sales” incluyen en particular “sales farmacéuticamente aceptables”. El término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales que retienen la efectividad biológica y propiedades del compuesto de esta invención y, que típicamente no son biológicamente o de otra manera indeseables. El compuesto de la fórmula I de la presente invención es capaz de formar una sal característica con un ácido definido en virtud de la presencia de un grupo amino básico en la cadena lateral. También es capaz de formar sales características con bases definidos en virtud de la presencia de dos grupos ácidos (fenol; anillo de tiazolona) en la fracción heterocíclica.

Sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables pueden formarse con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, *ej.*, acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/hidrobromuro, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, cloruro/hidrocloreuro, clorteofilonato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mielato, misilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato de hidrógeno/fosfato de dihidrógeno, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y sales de trifluoroacetato.

En una realización de la invención, se proporciona (*R*)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona, en forma de sal de acetato, benzoato, canforato, fumarato, glicolato, lactato, malonato, mesilato, succinato, sulfato, tartrato o xinafolato..

- 5 Un realización particular de la invención, se proporciona (*R*)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona en forma de sal de acetato.

- 10 Un otra realización particular de la invención, se proporciona (*R*)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona en forma de sal de glicolato.

Ácidos inorgánicos a partir de los cuales las sales pueden derivarse incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.

- 15 Ácidos orgánicos a partir de los cuales tales sales pueden derivarse incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido manólico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluensulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares.

- 20 Sales de adición alcalina farmacéuticamente aceptables pueden formarse con bases inorgánicas y orgánicas.

- 25 Bases inorgánicas a partir de las cuales las sales pueden derivarse incluyen, por ejemplo, sales y metales de amonio de las columnas I a XII de la tabla periódica. En ciertas realizaciones, las sales se derivan a partir de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, y hierro; sales particularmente apropiadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Bases orgánicas a partir de las cuales pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de ocurrencia natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio de iones alcalinos, y similares.

Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

Las sales farmacéuticamente aceptables del presente invento pueden sintetizarse a partir de una fracción alcalina o ácida, mediante métodos químicos convencionales.

- 5 Generalmente, tales sales pueden prepararse al reaccionar formas ácidas libres del compuesto con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tales como hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg, o K o similares), o al reaccionar formas alcalinas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Típicamente, tales reacciones se realizan en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos.
- 10 Generalmente, el uso de medios no acuosos tipo éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo es deseable, donde pueda realizarse. Listas de sales apropiadas adicionales pueden encontrarse, ej., en “*Remington's Pharmaceutical Sciences*”, 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en “*Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*” de Stahl y Wermuth (Wiley- VCH, Weinheim, Alemania, 2002).
- 15 Además, el compuesto del presente invento, incluyendo sus sales, también puede obtenerse en la forma de sus hidratos, o incluir otros solvatos utilizados para su cristalización. El compuesto del presente invento puede inherentemente o por diseño formar solvatos con solvatos farmacéuticamente aceptables (incluyendo agua); por lo tanto, se pretende que el invento incluya formas tanto solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se refiere a
- 20 un complejo molecular del compuesto de la presente invención (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) con una o más moléculas solventes. Tales moléculas solventes son aquellas comúnmente utilizadas en el estado de la técnica farmacéutica, las cuales son conocidas por ser inocuas para el receptor, ej., agua, etanol, y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo donde la molécula solvente es agua.
- 25 El compuesto de la presente invención, incluyendo sales, hidratos y solvatos de los mismos, puede inherentemente o por diseño formar polimorfos.

En una realización de la invención, se proporciona (R)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona en forma cristalina.

En otra realización de la invención, se proporciona (*R*)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona, sal de acetato en forma cristalina.

En aún otra realización de la invención, se proporciona (*R*)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona, sal de glicolato en forma cristalina.

En una realización de la invención, se proporciona (*R*)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona en forma sustancialmente pura.

En otra realización de la invención, se proporciona (*R*)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona cristalina, sal de acetato en forma sustancialmente pura.

En aún otra realización de la invención, se proporciona (*R*)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona cristalina, sal de glicolato en forma sustancialmente pura.

Como se utiliza en la presente, “sustancialmente puro,” cuando se utiliza en referencia a (*R*)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona cristalina, o su sal farmacéuticamente aceptable, significa que tiene una pureza mayor de 90% por peso, incluyendo mayor de 90 , 91 , 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, y 99 % por peso , y también incluyendo igual a 100% por peso de (*R*)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona, con base en el peso del compuesto, o su sal farmacéuticamente aceptable.

La presencia de impurezas de reacción y/o impurezas del procesamiento pueden determinarse mediante técnicas analíticas conocidas en la técnica, tales como por ejemplo, cromatografía, espectroscopia de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, o espectroscopia infrarroja.

En un aspecto más enfocado, la invención se relaciona con una forma cristalina de (*R*)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5-

hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona que tiene un patrón de difracción de rayos- x de polvos con al menos uno, dos o tres picos que tiene un ángulo de refracción con valores 2 theta (θ) seleccionados de 8.5, 13.3, 13.9, 14.4, 15.2, 17.2, 17.5, 18.1, 21.3 y 22.5° cuando se mide utilizando radiación CuK α , más particularmente en donde dichos valores son más o menos 0.2° 2 θ .

En una realización, la invención se relaciona con una forma cristalina de R)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona que tiene un patrón de difracción de rayos- x de polvos con un pico en un ángulo de refracción con un valor 2 theta (θ) de 15.2° cuando se mide utilizando radiación CuK α , más particularmente dicho valor es más o menos 0.2° 2 θ .

En una realización, la invención se relaciona con una forma cristalina de R)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona que tiene un patrón de difracción de rayos- x de polvos con un pico en un ángulo de refracción con un valor 2 theta (θ) de 18,1° cuando se mide utilizando radiación CuK α , más particularmente dicho valor es más o menos 0.2° 2 θ .

En una realización, la invención se relaciona con una forma cristalina de R)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona que tiene un patrón de difracción de rayos- x de polvos con un pico en un ángulo de refracción con un valor 2 theta (θ) de 22,5° cuando se mide utilizando radiación CuK α , más particularmente dicho valor es más o menos 0.2° 2 θ .

En una realización, la invención se relaciona con una forma cristalina de R)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona que tiene un patrón de difracción de rayos- x de polvos sustancialmente igual que el patrón de difracción de rayos- X de polvos mostrado en la figura 5 cuando se mide utilizando radiación CuK α . Para detalles ver el Ejemplo 5.

En otro aspecto, la invención se relaciona con una forma cristalina de sal de acetato de R)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona que tiene un patrón de difracción de rayos- x de polvos con al menos uno, dos o tres picos que tiene un ángulo de refracción con valores 2 theta (θ)

seleccionados de 8,8, 11,5, 16,4, 17,6, 18,2, 19,6, 20,1, 20,8, 21.3 y 21,1° cuando se mide utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$, más particularmente en donde dichos valores son más o menos $0.2^\circ 2\theta$.

En una realización, la invención se relaciona con una forma cristalina de la sal de acetato de *R*)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona que tiene un patrón de difracción de rayos- x de polvos con un pico en un ángulo de refracción con un valor 2 theta (θ) de 8,8° cuando se mide utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$, más particularmente dicho valor es más o menos $0.2^\circ 2\theta$.

En una realización, la invención se relaciona con una forma cristalina de la sal de acetato de *R*)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona que tiene un patrón de difracción de rayos- x de polvos con un pico en un ángulo de refracción con un valor 2 theta (θ) de 16,4° cuando se mide utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$, más particularmente dicho valor es más o menos $0.2^\circ 2\theta$.

En una realización, la invención se relaciona con una forma cristalina de la sal de acetato de *R*)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona que tiene un patrón de difracción de rayos- x de polvos con un pico en un ángulo de refracción con un valor 2 theta (θ) de 20,8° cuando se mide utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$, más particularmente dicho valor es más o menos $0.2^\circ 2\theta$.

En una realización, la invención se relaciona con una forma cristalina de la sal de acetato de *R*)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona que tiene un patrón de difracción de rayos- x de polvos sustancialmente igual que el patrón de difracción de rayos- X de polvos mostrado en la figura 6 cuando se mide utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$. Para detalles ver el Ejemplo 6.

En otro aspecto, la invención se relaciona con una forma cristalina de sal de glicolato de *R*)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona que tiene un patrón de difracción de rayos- x de polvos con al menos uno, dos o tres picos que tiene un ángulo de refracción con valores 2 theta (θ) seleccionados de 8,7, 11,6, 16,1, 18,0, 19,8, 20,7, y 21,1° cuando se mide utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$, más particularmente en donde dichos valores son más o menos $0.2^\circ 2\theta$.

En una realización, la invención se relaciona con una forma cristalina de la sal de glicolato de *R*)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona que tiene un patrón de difracción de rayos- x de polvos con un pico en un ángulo de refracción con un valor 2 theta (θ) de 18,0° cuando se mide utilizando radiación CuK α , más particularmente dicho valor es más o menos 0.2° 2 θ .

En una realización, la invención se relaciona con una forma cristalina de la sal de glicolato de *R*)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona que tiene un patrón de difracción de rayos- x de polvos con un pico en un ángulo de refracción con un valor 2 theta (θ) de 19,8° cuando se mide utilizando radiación CuK α , más particularmente dicho valor es más o menos 0.2° 2 θ .

En una realización, la invención se relaciona con una forma cristalina de la sal de glicolato de *R*)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona que tiene un patrón de difracción de rayos- x de polvos con un pico en un ángulo de refracción con un valor 2 theta (θ) de 20,7° cuando se mide utilizando radiación CuK α , más particularmente dicho valor es más o menos 0.2° 2 θ .

En una realización, la invención se relaciona con una forma cristalina de la sal de glicolato de *R*)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona que tiene un patrón de difracción de rayos- x de polvos sustancialmente igual que el patrón de difracción de rayos- X de polvos mostrado en la figura 7 cuando se mide utilizando radiación CuK α . Para detalles ver el Ejemplo 7.

El término "sustancialmente igual" con referencia a las posiciones de los picos de difracción de rayos- X significa que la posición típica del pico y la variabilidad de la intensidad se tienen en cuenta. Por ejemplo, un experto en la técnica apreciará que las posiciones de los picos (2 θ) mostrarán cierta variabilidad entre aparatos, típicamente tanto como 0.2 °. Además, el experto en la técnica apreciará que las intensidades relativas de los picos mostrarán alguna variabilidad entre- aparatos así como también variabilidad debido al grado de cristalinidad, la orientación preferida, la superficie de la muestra preparada, y otros factores conocidos por los expertos en la técnica, y se deben tomar como medidas cualitativas solamente.

Un experto normal en la técnica también apreciará que un patrón de difracción de rayos X puede obtenerse con un error de medición que depende de las condiciones de medición empleadas. En particular, se sabe en general que las intensidades en un patrón de difracción de rayos X pueden fluctuar dependiendo de las condiciones de medición empleadas. Debe entenderse además que las intensidades relativas también pueden variar dependiendo de las condiciones experimentales y, por consiguiente, el orden exacto de la intensidad no debe ser tomado en cuenta. Además, un error de medición del ángulo de difracción para un patrón de difracción de rayos X convencional es típicamente de aproximadamente 5% o menos, y ese grado de error de medición debe tenerse en cuenta como pertinente a los ángulos de difracción antes mencionados. Por lo tanto, se debe entender que las formas cristalinas de la presente invención no se limitan a la forma cristalina que proporciona un patrón de difracción de rayos X completamente idéntico al patrón de difracción de rayos X representado en las Figuras adjuntas 5, 6 y 7 divulgadas en la presente. Todas las formas de cristal que proporcionan patrones de difracción de rayos X sustancialmente idénticos a los descritos en las Figuras adjuntas 5, 6 y 7 caen dentro del alcance de la presente invención. La capacidad para determinar identidades sustanciales de patrones de difracción de rayos X está dentro del ámbito de un experto común en la técnica.

Solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en donde la cristalización del solvente puede sustituirse isotópicamente, ej. D₂O, d₆- acetona, d₆- DMSO.

La fórmula dada en la presente también pretende representar formas no rotuladas así como también formas rotuladas isotópicamente del compuesto. Un compuesto isotópicamente rotulado de la invención tiene una estructura representada por la fórmula dada en la presente excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene un número de masa o masa atómica seleccionada. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en el compuesto de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, y cloro, tales como ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸F, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ³⁶Cl, ¹²⁵I respectivamente. El invento incluye diferentes compuestos isotópicamente rotulados como se definen en la presente, por ejemplo aquellos en los cuales isótopos radioactivos, tales como ³H, y ¹⁴C, o aquellos en los cuales isótopos no radioactivos, tales como ²H y ¹³C están presentes. Tales

compuestos isotópicamente rotulados son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo ^2H o ^3H), técnicas de detección o visualización, tales como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada de emisión de fotones individuales (SPECT) incluyendo el ensayo de distribución tisular de sustratos o fármacos, o tratamientos radioactivos de pacientes. En particular, un ^{18}F o un compuesto rotulado pueden ser particularmente deseados para estudios PET o SPECT. Un compuesto isotópicamente rotulado de la fórmula (I) puede generalmente prepararse mediante técnicas convencionales conocidas por expertos en el estado de la técnica o mediante procesos análogos a aquellos descritos en los Ejemplos y Preparaciones anexos utilizando un reactivo isotópicamente rotulado apropiado en cambio del reactivo no rotulado previamente empleado.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir,, ^2H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan a partir de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo vida media *in vivo* aumentada o requerimientos de dosificación reducidos o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que deuterio en este contexto es considerado como un sustituyente de un compuesto del presente invento. La concentración de tal isótopo más pesado, específicamente deuterio, será definida por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico" como se utiliza en la presente se refiere a la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo específico. Si un sustituyente en un compuesto de este invento se denota deuterio, tal compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52.5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67.5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82.5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333.3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6466.7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o al menos 6633.3 (99.5% de incorporación de deuterio).

El compuesto de la invención puede ser capaz de formar co- cristales con formadores apropiados de co- cristales. Estos co- cristales pueden prepararse de un compuesto de la fórmula (I) mediante procedimientos de formación de co- cristales conocidos. Tales

procedimientos incluyen trituración, calentamiento, co- sublimación, co- fundición, o poner en contacto en solución compuestos de la fórmula (I) con el formador de co- cristales bajo condiciones de cristalización y aislamiento de co- cristales así formados. Formadores de co- cristales apropiados incluyen aquellos descritos en WO 2004/078163. Por lo tanto la

5 invención además proporciona co- cristales que comprenden un compuesto de la fórmula (I).

Como se utiliza en la presente, el término " vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, surfactantes, antioxidantes, preservativos (ej., agentes antibacterianos , agentes antimicóticos), agentes isotónicos, agentes retardantes de absorción, preservativos, fármacos, fármacos

10 estabilizadores, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, edulcorantes, agentes sapófiros, tintes, y similares y combinaciones de los mismos, como se conocerá por aquellos con experiencia en el estado de la técnica (ver, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329). Excepto en lo que respecta a cualquier vehículo convencional incompatible con el ingrediente activo,

15 su uso es contemplado en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

El término "una cantidad terapéuticamente efectiva" del compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que producirá la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, reducción o inhibición de una enzima o una actividad proteica, o mejorar síntomas, aliviar condiciones, retardar la progresión de la

20 enfermedad, o prevenir una enfermedad, etc. En una realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es efectiva para (1) al menos parcialmente aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar una condición, o un trastorno o una enfermedad asociada con actividad de beta- 2 adrenoceptor o (2) aumentar o promover la actividad de beta- 2

25 adrenoceptor .

En otra realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es efectiva, al menos parcialmente para aumentar o promover la actividad de beta- 2 adrenoceptor .El significado

30 del término "una cantidad terapéuticamente efectiva" como se ilustra en la anterior realización

para el beta- 2 adrenoceptor también aplica mediante el mismo medio a cualquier otros proteínas/péptidos/enzimas relevantes, tales como miméticos de IGF- 1 o bloqueadores de ActRIIB/miostatina y similares.

5 Como se utiliza en la presente, el término “sujeto” se refiere a un animal. Típicamente el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a por ejemplo, primates (*ej.*, humanos, hombres o mujeres), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En aún otras realizaciones, el sujeto es un humano.

10 Como se utiliza en la presente, el término "inhibir" o "inhibición" se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma, o trastorno, o enfermedad dada, o una disminución significativa en la actividad inicial de una actividad o proceso biológico.

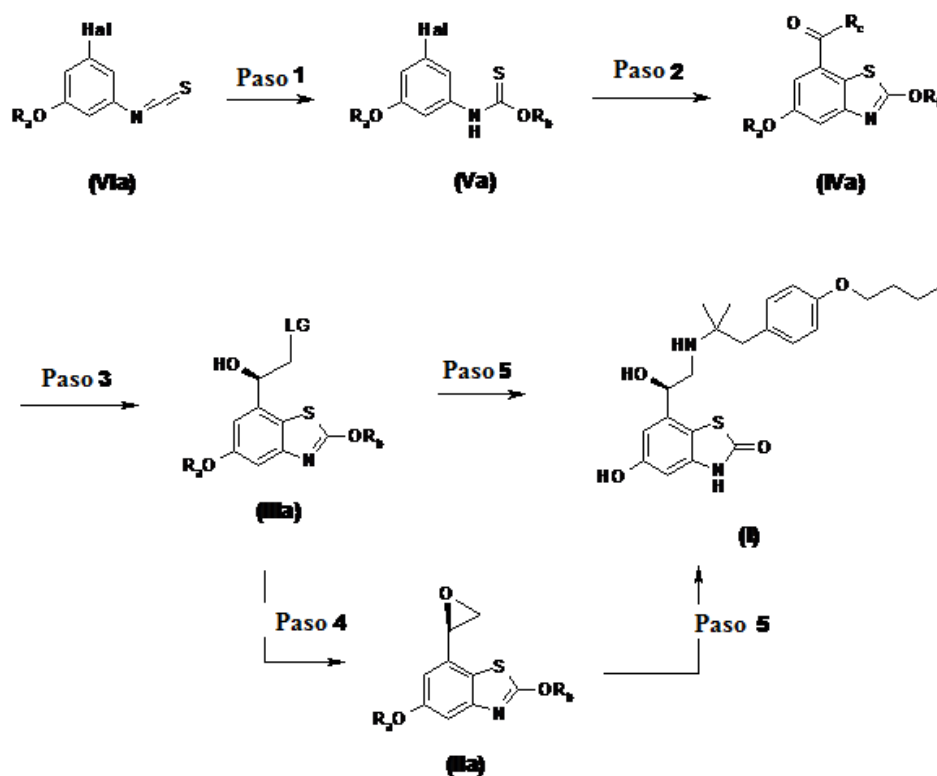
15 Como se utiliza en la presente, el término “tratar”, o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, retardar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización “tratar” o “tratamiento” se refiere a aliviar o mejorar al menos parámetro físico incluyendo aquellos los cuales pueden ser no discernibles por el paciente. En aún otra realización, “tratar” o “tratamiento” se refiere a modular la enfermedad o trastorno, bien sea físicamente, (*ej.*, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (*ej.*, estabilización de un parámetro físico), o ambos. En aún otra
20 realización, “tratar” o “tratamiento” se refiere a prevenir o retardar el comienzo o desarrollo o progresión de la enfermedad o trastorno.

Como se utiliza en la presente, un sujeto esta “en necesidad de” un tratamiento si tal sujeto se beneficia biológicamente, médicamente o mejora su calidad de vida a partir de tal tratamiento.

25 Como se utiliza en la presente, el término "un," "una," "el", “los” y términos similares se utilizan en el contexto del presente invento (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) para cubrir formas tanto singulares como plurales a menos que se indique lo contrario o claramente sea contradicho por el contexto.

Todos los métodos descritos en la presente pueden realizarse en cualquier orden apropiado a menos que se indique lo contrario en la presente o de otra manera sea contradicho claramente por el contexto. El uso de cualquiera y todos los Ejemplos, o terminología de ejemplo (*ej.*, "tal como") proporcionada en la presente pretende solamente ilustrar mejor la invención y no implica una limitación sobre el alcance de la invención de otra manera reivindicada.

El compuesto de la fórmula (I) puede prepararse según el Esquema proporcionado a continuación.



Esquema 1

Los pasos de proceso se describen en detalle a continuación.

Paso 1: Un compuesto de la fórmula (VIa) en donde Hal representa halógeno y R_a es un grupo protector, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula R_bOH en donde R_b es un grupo protector en presencia de una base adecuada, *ej.*, trietilamina, para proporcionar un

compuesto de la fórmula (Va) en donde Hal representa halógeno y R_a y R_b son grupos protectores.

5 Paso 2: Un compuesto de la fórmula (Va) se hace reaccionar con una base fuerte adecuada, ej., terc- butilitio, en un solvente adecuado, ej., tetrahidrofurano (THF) en presencia de un agente carbonilante adecuado, ej., una amida adecuada, para proporcionar un compuesto de la fórmula (IVa) en donde R_a y R_b son grupos protectores y R_c es hidrógeno o cualquier fracción derivada del agente carbonilante.

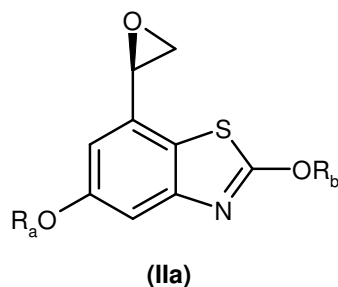
10 Paso 3: Un compuesto de la fórmula (IVa) es opcionalmente funcionalizado antes de la conversión estereoselectiva para proporcionar un compuesto de la fórmula (IIIa) en donde R_a y R_b son grupos protectores y LG es un grupo saliente

Paso 4: Un compuesto de la fórmula (IIIa) se trata con una base adecuada, ej., bicarbonato de sodio, para proporcionar un compuesto de la fórmula (IIa) en donde R_a y R_b son grupos protectores.

15 Paso 5: Un compuesto de la fórmula (IIa) o (IIIa) se hace reaccionar con 2- (4- butoxi- fenil)- 1,1- dimetil- etilamina en un disolvente adecuado ej., tolueno, opcionalmente en presencia de una base adecuada, ej., carbonato potásico, seguido por desprotección en presencia de un ácido adecuado, ej., ácido clorhídrico, para proporcionar un compuesto de la fórmula (I).

20 En un aspecto adicional, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, que comprende

- a) la reacción de un compuesto de la fórmula (IIa) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable

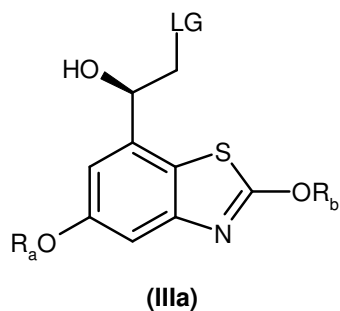


en la cual R_a y R_b son grupos protectores con 2- (4- butoxi- fenil)- 1,1- dimetil- etilamina;

- b) la escisión de cualquiera de los grupos protectores aún presentes;
- 5 c) la recuperación del compuesto así obtenible de la fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, que incluye los pasos de:

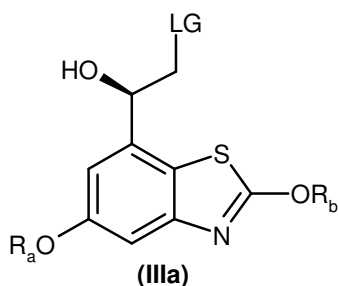
- 10 a) la reacción de un compuesto de la fórmula (IIIa) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable



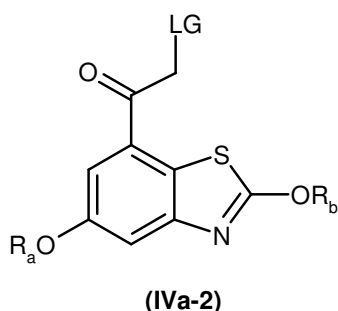
en la cual R_a y R_b son grupos protectores y LG es un grupo saliente con 2- (4- butoxi- fenil)- 1,1- dimetil- etilamina;

- 15 b) la escisión de cualquiera de los grupos protectores aún presentes;
- c) la recuperación del compuesto así obtenible de la fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable

En otro aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (IIIa), en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable,



- que comprende la reducción estereoselectiva de un compuesto de la fórmula (IVa- 2)
- 5 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable



en la cual R_a y R_b son grupos protectores y LG es un grupo saliente para proporcionar un compuesto de la fórmula (IIIa) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

- 10 En los procesos de la invención, los grupos protectores típicos incluyen isopropilo, terc- butilo, terc- butildimetilsililo.

En los procesos de la invención, grupos salientes típicos incluyen cloruro, p-toluenosulfonilo, bromuro, metanosulfonilo, bencenosulfonilo, yoduro.

- 15 Las reacciones pueden realizarse según métodos convencionales, por ejemplo como se describió en los Ejemplos. La purificación de las mezclas de reacción y la purificación de los compuestos así obtenibles pueden realizarse según procedimientos conocidos. Sales de adición de ácido pueden producirse a partir de las bases libres en una forma conocida, y vice-versa. El compuesto de la fórmula (I) también puede prepararse mediante procesos

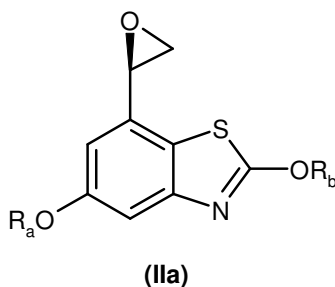
convencionales, por ejemplo como se describe en los Ejemplos, tales procesos son aspectos adicionales de la invención.

Los materiales de partida son conocidos o pueden prepararse según procedimientos convencionales arrancando desde compuestos conocidos, por ejemplo como se describe en los Ejemplos.

La invención también incluye cualquier variante de estos procesos, en los cuales un producto intermedio obtenible en cualquier etapa de los mismos se utiliza como material de partida y el resto de pasos se llevan a cabo, o en los que los materiales de partida se forman *in situ* bajo condiciones de reacción, o en los cuales los componentes de reacción se utilizan en la forma de sus sales o material ópticamente puro.

Los compuestos de la invención y los intermedios también se pueden convertir unos a otros según métodos generalmente conocidos por expertos en el estado de la técnica.

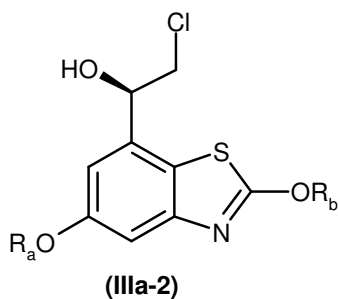
En un aspecto adicional, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (IIa) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable



en donde R_a y R_b son grupos protectores.

R_a y R_b pueden ser independientemente seleccionados desde el grupo que incluye *tert*-butilo, isopropilo y *tert*-butildimetilsililo.

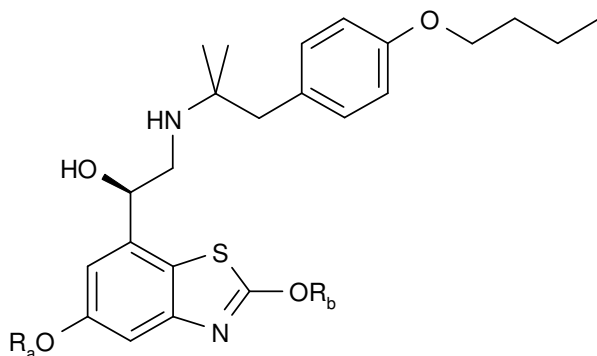
En un aspecto adicional, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (IIIa- 2) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable



en donde R_a y R_b son grupos protectores.

R_a y R_b pueden ser independientemente seleccionados desde el grupo que incluye *tert*-butilo, isopropilo y *tert*-butildimetilsililo.

- 5 En un aspecto adicional, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (Ia) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable



(Ia)

en donde R_a y R_b son grupos protectores.

- 10 R_a y R_b pueden ser independientemente seleccionados desde el grupo que incluye *tert*-butilo, isopropilo y *tert*-butildimetilsililo.

- En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la presente invención en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En particular, la
- 15 invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) en forma libre y uno o más

vehículos farmacéuticamente aceptables. En una realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) en forma de sal farmacéuticamente aceptable y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. En otra realización, la invención se refiere a una

5 composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) en forma de sal de acetato y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. En aún otra realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) en forma de sal de glicolato y uno o más vehículos

10 farmacéuticamente aceptables.

La composición farmacéutica puede formularse por rutas particulares de administración tales como administración oral, aplicación transdérmica, administración parenteral, y administración rectal, administración subcutánea etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden integrarse en una forma sólida (incluyendo sin

15 limitación cápsulas, tabletas, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en una forma líquida (incluyendo sin limitación soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes convencionales, agentes lubricantes, o agentes amortiguadores, así como también adyuvantes, tales como preservativos,

20 estabilizadores, agentes humectantes, emulsificadores y buffers, etc.

Típicamente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con

- a) diluyentes, *ej.*, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
- b) lubricantes, *ej.*, silicio, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o glicol
- 25 de polietileno; para tabletas también
- c) aglutinantes, *ej.*, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea

d) desintegrantes, ej., almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o

e) absorbentes, colorantes, agentes sapófiros y edulcorantes.

5 Las tabletas pueden tener revestimiento de película o revestimiento entérico según métodos conocidos en el estado de la técnica.

Composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invento en la forma de comprimidos, grageas, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones para uso oral son preparadas según cualquier método conocido en el estado de la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consta de agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes preservativos con el objeto de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de sabor agradable. Las tabletas pueden contener el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos los cuales son apropiados para la fabricación de tabletas. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglomerantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas son revestidas o no revestidas mediante técnicas conocidas para retardar desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un periodo más largo de tiempo. Por ejemplo, puede utilizarse un material retardante tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente activo es mezclado con un diluyentes sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolina, o como cápsulas de gelatina suave en donde el ingrediente activo es mezclado con agua o un medio de aceite, por ejemplo, aceite de coco, parafina líquida o aceite de oliva.

El compuesto de la invención puede administrarse por vía oral a especies preclínicas como una forma de dosificación líquida con el fármaco en una solución ó en un vehículo de suspensión. Los vehículos de solución pueden componerse de surfactantes (ej., cremoforo o solutol), solventes (ej., glicol del propileno) y agentes amortiguantes (ej., buffer cítrico). La formación en suspensión puede contener surfactantes (ej., Tween 80), agentes poliméricos (metilcelulosa (MC)) y un agente amortiguante (ej., fosfato).

Ejemplos de formulaciones en solución apropiadas para estudios preclínicos se divulgan a continuación:

Ingrediente (%peso/peso)	Solución 1	Solución 2
Cremoforo RH40	10	-
Solutol HS15	-	10
Buffer cítrico 50 mM, pH 3	90	90

Preparación: base libre o sal de acetato de (R)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona se disuelve primero en el surfactante y se mezcla hasta obtener una solución. Luego se agrega el buffer y la solución se mezcla para proporcionar una solución clara. Las formulaciones en solución 1 y 2 pueden soportar hasta una dosis de 10 mg/mL. Ambas formulaciones son químicamente y físicamente estables después de 1 semana a temperatura ambiente

Ejemplos de formulaciones en suspensión apropiadas para estudios preclínicos se divulgan a continuación:

Ingrediente (%peso/peso)	Suspensión 1	Suspensión 2
MC 0.5% en 50 mM pH 6.8 buffer de fosfato	100	99.5
Tween 80	-	0.5

Preparación: (R)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona se disuelve en el surfactante y se mezcla

para homogenizar la suspensión. Luego se agrega la solución polimérica por goteo y se mezcla. Una suspensión homogénea se obtiene con partículas pequeñas La suspensión es químicamente y físicamente estable después de 1 semana a temperatura ambiente.

- Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones acuosas isotónicas, y los supositorios son ventajosamente preparados a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones pueden ser esterilizadas y/o contener adyuvantes, tales como agentes preservantes, estabilizantes, humectantes o emulsificantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o buffers. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones son preparadas según métodos convencionales de mezclado, granulación o revestimiento, respectivamente, y contienen 0.1-75% aproximadamente, o contienen 1- 50% aproximadamente, del ingrediente activo.

- Composiciones adecuadas para aplicación subcutánea incluyen, por ejemplo, el compuesto de la invención con poloxamero 407 al 2.5% en cloruro de sodio al 0.9%. Ejemplos de dispositivos adecuados para composiciones inyectables incluyen bombas de fusión tales como el sistema OmniPod de Insulet.

El compuesto de la invención también puede administrarse mediante inyección subcutánea utilizando un auto inyector o inyector- PEN. Las composiciones de formulación adecuadas para tal inyección subcutánea se divulgan a continuación.

Componente	Formulación 1	Formulación 2
Compuesto A	1,00 mg	1,00 mg
ácido acético	0,60 mg	0,60 mg
manitol	50 mg	50 mg
Alcohol bencílico	8,00 mg	10,00 mg
Hidróxido de sodio 1N	Ajustado a pH 5.0	Ajustado a pH 5.0
Agua para inyección	Agregar hasta 1.016 g	Agregar hasta 1.016 g

El alcohol bencílico (en comparación con el fenol ó m- cresol) se encontró ser un preservativo particularmente apropiado para formulación en inyección subcutánea.

Por lo tanto en una realización de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéutica efectiva del Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (por ejemplo el Compuesto A en forma de sal de acetato) y alcohol bencílico.

En una realización adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (por ejemplo Compuesto A en forma de sal de acetato) y entre 0.1 y 10; 0.1 y 5; 0.5 y 2; 0.5 y 1.5; ó 0.9 y 1.1 % de alcohol bencílico (peso/volumen).

Composiciones apropiadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto del invento con un vehículo apropiado. Vehículos apropiados para liberación transdérmica incluyen solvatos farmacológicamente aceptables absorbentes para asistir en el pasaje a través de la piel del huésped. Una combinación de PG/OA (glicol de propileno/alcohol oleico) es un ejemplo de solvente adecuado. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos pueden estar en la forma de un vendaje que comprende un miembro de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera controladora de tasa para liberar el compuesto de la piel del huésped a una tasa controlada y predeterminada durante un periodo de tiempo prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

Composiciones apropiadas para aplicación tópica, *ej.*, a la piel y ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones en atomizador, *ej.*, para liberación mediante aerosol o similares. Tales sistemas tópicos de liberación serán apropiados en particular para aplicación dérmica. Por lo tanto son particularmente apropiados para utilizar en formulaciones tópicas incluyendo formulaciones cosméticas bien conocidas en el estado de la técnica. Tales formulaciones pueden contener solubilizantes, estabilizadores, agentes mejoradores de tonicidad, buffers y preservativos.

Como se utiliza en la presente una aplicación tópica también se refiere a una inhalación o a una aplicación intranasal. Estas pueden ser convenientemente liberadas en la forma de un polvo seco (bien sea solo, como una mezcla, por ejemplo una mezcla seca con lactosa, o como partículas de componentes mixtos, por ejemplo con fosfolípidos) a partir de un inhalador de polvo seco o una presentación de aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, atomizador, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propelente apropiado.

La presente invención además proporciona composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación que comprenden el compuesto de la presente invención como ingrediente activo, puesto que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos.

10

Composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación del invento pueden prepararse utilizando ingredientes anhidros o que contienen baja humedad y condiciones de baja humedad. Una composición farmacéutica anhidra puede prepararse y almacenarse tal que su naturaleza anhidra sea mantenida. Por consiguiente, composiciones anhidras son empacadas utilizando materiales conocidos para prevenir exposición al agua tal que éstas puedan incluirse en kits de formulación apropiados. Ejemplos de empaques apropiados incluyen, pero no están limitados a aluminios herméticamente sellados, plásticos, recipientes de dosis unitaria (ej., viales), empaques blíster, y empaques de tira.

La invención además proporciona composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la tasa mediante la cual el compuesto del presente invento como un ingrediente activo se descompondrá. Tales agentes, los cuales se conocen en la presente como "estabilizadores," incluyen, pero no están limitados a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, buffers de pH, o buffers de sales, etc.

El compuesto de la fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, exhibe propiedades farmacológicas valiosas, ej., propiedades moduladoras de beta-2 adrenoceptor, ej., como se indica en pruebas in vitro e in vivo como se expone en las siguientes secciones y por lo tanto se indica en terapia o para utilizar como químicos de investigación, ej., como un compuesto herramienta.

El compuesto de la invención puede ser útil en el tratamiento de un trastorno seleccionado entre: Distrofia muscular, atrofia por desuso, caquexia o sarcopenia.

30

Por lo tanto, como una realización adicional, la presente invención proporciona el compuesto de la fórmula (I) como se define en la presente, como un medicamento. En una realización, la presente invención se relaciona con el compuesto de la fórmula (I) para utilizar como un medicamento. En una realización adicional, la presente invención se relaciona con el
5 compuesto de la fórmula (I) para utilizar en el tratamiento o prevención de distrofia muscular, atrofia por desuso, caquexia o sarcopenia.

Así, como una realización adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) en terapia. En una realización adicional, la terapia se selecciona de una enfermedad que puede ser tratada por activación del beta- 2 adrenoceptor. En otra
10 realización, la enfermedad se selecciona de distrofia muscular, atrofia por desuso, caquexia o sarcopenia.

En otra realización, la invención proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad la cual se trata mediante activación del beta- 2 adrenoceptor que comprende administración de una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula
15 (I). En una realización adicional, la enfermedad se selecciona de distrofia muscular, atrofia por desuso, caquexia o sarcopenia.

Un aspecto adicional de la invención se relaciona por lo tanto con un método para el tratamiento o prevención de distrofia muscular, atrofia por desuso, caquexia o sarcopenia que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de
20 la fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable a un sujeto que lo necesite.

Como una realización adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) para la fabricación de un medicamento. En una realización adicional, el medicamento es para el tratamiento de una enfermedad o trastorno que puede
25 tratarse por activación del beta- 2 adrenoceptor. En otra realización, la enfermedad se selecciona de la lista antes mencionada, apropiadamente enfermedades de desgaste muscular, más apropiadamente distrofia muscular, atrofia por desuso, caquexia o sarcopenia.

Los compuestos del presente invento pueden administrarse bien sea simultáneamente con, o antes de o después de, uno o más agentes terapéuticos. Los compuestos del presente

invento pueden administrarse de manera separada, mediante la misma o diferente ruta de administración, o juntos en la misma composición farmacéutica como los otros agentes.

En una realización, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de la fórmula (I) y al menos otro agente terapéutico como una preparación combinada para uso simultaneo, separado o secuencial en terapia. En una realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o condición modulada por el agonismo del beta-2 adrenoceptor. Los productos proporcionados como una preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de la fórmula (I) y los otros agentes terapéuticos en forma separada, *ej.* en la forma de un kit.

En una realización, el invento proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) y otros agentes terapéuticos. Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable, como se describió anteriormente.

Un aspecto adicional de la invención se relaciona así con una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) y uno o más co- agentes terapéuticamente activos.

En una realización, el invento proporciona un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de la fórmula (I). En una realización, el kit comprende medios para retener de manera separada dichas composiciones, tales como un recipiente, botella dividida, o empaque dividido en aluminio. Un ejemplo de tal kit es un empaque blíster, como el que típicamente se utiliza para empacar tabletas, cápsulas y similares.

El kit del invento puede utilizarse para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación, o para titular las diferentes composiciones entre sí. Para ayudar en el cumplimiento terapéutico, el kit del invento típicamente comprende pautas para administración.

En las terapias de combinación del invento, el compuesto del invento y el otro agente terapéutico pueden fabricarse y/o formularse por los mismos o diferentes fabricantes.

Además, el compuesto del invento y el otro terapéutico serán llevados juntos en una terapia de combinación: (i) antes de entregar el producto de combinación a los médicos (*ej.* en el caso de un kit que comprende el compuesto del invento y el otro agente terapéutico); (ii) por los médicos mismos (o bajo la pauta del médico) poco antes de administración; (iii) en los pacientes mismos, *ej.*, durante administración secuencial del compuesto del invento y el otro agente terapéutico.

Por consiguiente, la invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) para tratar una enfermedad o condición mediada por el agonismo del beta- 2 adrenoceptor, en donde el medicamento es preparado para administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para tratar una enfermedad o condición modulada por el agonismo del beta- 2 adrenoceptor, en donde el medicamento se administra con un compuesto de la fórmula (I).

La invención también proporciona un compuesto de la fórmula (I) para usar en un método para tratar una enfermedad o condición modulada por el agonismo del beta- 2 adrenoceptor, en donde el compuesto de la fórmula (I) se prepara para administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para usar en un método para tratar una enfermedad o condición modulada por el agonismo del beta- 2 adrenoceptor, en donde el agente terapéutico se prepara para administración con un compuesto de la fórmula (I). La invención también proporciona un compuesto de la fórmula (I) para usar en un método para tratar una enfermedad o condición modulada por el agonismo del beta- 2 adrenoceptor, en donde el compuesto de la fórmula (I) se administra con otro agente terapéutico. El invento también proporciona otro agente terapéutico para utilizar en un método de tratar una enfermedad o condición modulada por el agonismo del beta- 2 adrenoceptor, en donde el otro agente terapéutico se administra con un compuesto de la fórmula (I).

La invención también proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) para tratar una enfermedad o afección modulada por el beta- 2 adrenoceptor, en donde el paciente ha sido previamente tratado (por ejemplo, dentro de 24 horas) con otro agente terapéutico. La

invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para tratar una enfermedad o afección modulada por el beta- 2 adrenoceptor, en donde el paciente ha sido previamente tratado (por ejemplo, dentro de 24 horas) con un compuesto de la fórmula (I).

En una realización, el otro agente terapéutico se selecciona a partir de testosterona, agonistas androgénicos, o SARM (moduladores selectivos de receptores androgenicos), miméticos de IGF- 1; miostatina y los bloqueadores de receptores de la ActRII A/B; bloqueadores de la TGF beta y de la activina (como agentes anti- atrofia); inhibidores de las E3 ligasas Muf1 y MAFbx; inhibidores de HDAC o cualesquiera agentes oncolíticos (por ejemplo, para la caquexia por cáncer); agentes anti- inflamatorios tales como AINE, TNF o bloqueadores de IL- 1b; moduladores metabólicos tales como agonistas de PPAR o miméticos de IL- 15, agentes cardiovasculares como bloqueadores b (1) (por ejemplo nebivolol) o ARB (por ejemplo, para la caquexia cardíaca); oligos en antisentido para salto de exones (por ejemplo, para la distrofia), un potenciador del apetito como la grelina, la progestina o antagonistas MC- 4; suplementos nutricionales ricos en proteínas y similares .

La composición farmacéutica o combinación de la presente invención puede ser en dosificación unitaria de 0,05- 1000 mg aproximadamente de ingrediente activo para un sujeto de 50- 70 kg aproximadamente, o 0,05- 500 mg aproximadamente o 0,05- 250 mg aproximadamente o 0,05- 150 mg aproximadamente o 0,05- 100 mg aproximadamente, o 0,05- 50 mg aproximadamente, o 0.05- 10 mg aproximadamente de ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto, la composición farmacéutica, o las combinaciones de los mismos, es dependiente de la especie del sujeto, el peso corporal, edad y condición individual, el trastorno o enfermedad o la severidad de la misma. Un médico, médico clínico o veterinario con experiencia común puede fácilmente determinar la cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o enfermedad.

Las propiedades de dosificación antes citadas son demostrables en pruebas *in vitro* y *in vivo* utilizando de manera ventajosa mamíferos, *ej.*, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. El compuesto de la presente invención puede aplicarse *in vitro* en la forma de soluciones, *ej.*, soluciones acuosas, e *in vivo* bien sea de manera entérica, parenteral, de manera ventajosa, intravenosamente, *ej.*, como una suspensión

o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede estar en el rango entre concentraciones 10^{-3} molar y 10^{-9} molar aproximadamente. Una cantidad terapéuticamente efectiva *in vivo* puede estar en el rango dependiendo de la ruta de administración, entre 0,01 y 500 mg/kg aproximadamente, o entre 0,01 y 100 mg/kg aproximadamente, o entre 0.01- 1 mg/kg, o entre

5 0.01- 0.1 mg/kg aproximadamente.

La actividad del compuesto de la presente invento puede evaluarse mediante el siguiente método *in vitro*. Métodos *in vivo* adicionales se describen adicionalmente en los Ejemplos.

- 10 Prueba 1: Ensayo funcional celular *in vitro* utilizando células CHO y células de músculo esquelético.
- AMPc: Se obtuvieron células musculo esqueléticas humanas (skMC) en Cambrex (catálogo No. CC- 2561) y se cultivaron en Medio Basal Esquelético (SKBM) obtenido en Cambrex (catálogo No. CC- 3161). Las respuestas de AMPc fueron medidas usando un *cAMP Dynamic*
- 15 *2 Bulk HTRF® -Assay kit* comercializado por Cisbio ó Cis Competitive Intelligence (catálogo No. 62AM4PEC). Las células skMC se cultivaron durante 1 día en medio de cultivo celular SKBM suplementado con FCS al 20% en placas de 384 pozos a 37 ° C, CO₂ al 5%. El día siguiente, las células se lavaron dos veces con 50 µL de PBS, y se diferenciaron durante 3 días en SKBM libre de suero en presencia de 1 mM SB431542, un inhibidor de ALK 4/5
- 20 obtenido en Sigma (catálogo No. S4317) a 37 ° C, CO₂ al 7.5%. El día 4, el SKBM libre de suero suplementado con 1 µM SB431542 se eliminó, las células se lavaron dos veces con 50 µl de PBS y se diferenciaron adicionalmente durante 1 día en SKBM libre de suero sin SB431542 (50 µl por pozo) a 37 °C, CO₂ al 7.5%. Células murinas skMC y cardiomiocitos se aislaron de ratas neonatales en una forma estándar y se trataron como se describió
- 25 anteriormente. Células de ovario de hámster chino (CHO) transfectadas de forma estable con adrenoceptores β humanos (β1 ó β2) se produjeron en los Institutos Novartis para la Investigación Biomédica y se cultivaron como se describió anteriormente (J. Pharmacol Exp Ther 2006 Mayo, 317 (2) :762- 70).

- Los compuestos se prepararon en buffer de estimulación a una concentración 2x
- 30 requerida y diluciones seriales 1:10 en buffer de estimulación se prepararon en placas de 96

pozos (forma de U). El control DMSO se normalizó con el contenido de DMSO de la dilución más alta, por ejemplo, DMSO al 1% (x 2) para concentración 10^{-5} M (x 2) de la primera dilución de compuesto. El ensayo se llevó a cabo en placas de 384 pozos, en un volumen de estimulación de 20 μ L, y un volumen de ensayo final de 40 μ l por pozo. En el día del

5 experimento, el medio de cultivo fue retirado de las placas de cultivo celular de 384 pozos al invertir y agitar la placa en la pila de papel 2- 3 veces. Primero se agregó 10 μ l de medio de cultivo fresco por pozo en la placa 384 pozos. Después de 10 minutos de incubación a temperatura ambiente, se agregó 10 μ L por pozo de diluciones de compuestos de trabajo a las células y se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad. Durante

10 este tiempo, las soluciones de trabajo de reactivos se prepararon por dilución de las soluciones concentradas de anti AMPc criptato y AMPc D2 1:20 en buffer de lisis, suministrado con el kit. Después de 30 minutos de incubación del compuesto, se agregó secuencialmente 10 μ L de AMPc- D2 y 10 μ L de criptato anti AMPc a las placas de ensayo. Después de 1 hora de tiempo de incubación a temperatura ambiente en la oscuridad, la medición se realizó con el

15 PheraStar (longitud de onda de excitación: 337 nm, longitudes de onda de emisión: 620 y 665 nm).

Ca₂₊: La línea celular alfa1A CHO- K1 adrenérgica humana se adquirió en Perkin Elmer (Línea celular GPCR recombinante stable ValiScreen™, catálogo No. ES- 036- C, Lote No. M1W- C1, Boston , Massachusetts, EE.UU.). Un día antes del experimento, las células

20 congeladas Alfa1A (10 millones por ml y por frasco) se descongelaron en un baño de agua a 37 °C. La suspensión celular se centrifugó durante 5 minutos a 1.000 rpm y el pellet celular se resuspendió en medio de cultivo celular. Las células se sembraron en placas negras de 384- pozos con fondo claro a una densidad de 8.000 células por pozo en 50 μ L de medio de cultivo celular. Las placas se incubaron durante aproximadamente 24 horas a 37 °C, CO₂ al 5%. El

25 día del experimento, el medio se retiró usando un lavador de células (TECAN PW3). Después del lavado final había quedado 10 μ L en los pozos. Se agregó 40 μ L de buffer de carga y las células se cargaron durante 60 min a 37 °C, CO₂ al 5%. Las placas se lavaron con TECAN PW3 con 20 μ L de buffer de restante y se incubaron durante al menos 20 minutos a temperatura ambiente antes de realizar el experimento FLIPR. Los compuestos se

30 caracterizaron luego en el modo agonista y/o antagonista. Para la validación del ensayo, se utilizó el mismo protocolo con las células frescas. En este caso, las células fueron separadas

desde un matraz de 150 cm² utilizando 3 ml de Tripsina- EDTA, se centrifugaron y se re-suspendieron en medio de cultivo celular.

Las células fueron estimuladas mediante la adición de 5 µL de compuestos (5X), utilizando la cabeza del FLIPR. Los compuestos que actúan como agonistas inducen un
5 aumento transitorio del calcio intracelular. Esto fue registrado en el sistema FLIPR. Una medida de la línea base de la señal se registró primero cada segundo durante 2 minutos antes de la inyección de los compuestos. Las mediciones de calcio se realizaron excitando las células con el láser de iones de argón a 488 nm a una potencia del láser de 0.6 W y registrando la señal de fluorescencia con una cámara CCD (abertura de 0.4 seg.) durante 2 minutos. Los
10 controles bajos (células no estimuladas) se determinaron con la adición de 5 µL de buffer de ensayo. Los controles altos se determinaron con la adición de 5 µL de un agonista conocido a alta concentración EC₁₀₀ (A- 61603 a 1 µM) y un compuesto agonista de referencia también se añadió en cada placa.

El compuesto de la invención muestra eficacia en el ensayo de prueba 1 con una CE₅₀
15 de menos de 10 nM. La actividad específica se muestra en el ejemplo 10.

Otras actividades específicas del compuesto de la invención se describen en los ejemplos 11 a 15.

Los siguientes ejemplos tienen el propósito de ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitaciones de la misma. Las temperaturas son dadas en grados
20 centígrados. Si no se menciona lo contrario, todas las evaporaciones son realizadas bajo presión reducida, preferiblemente entre 15 mm Hg y 100 mm Hg aproximadamente (=20- 133 mbar). La estructura de los productos finales, intermedios y materiales de inicio es confirmada por métodos analíticos estándar, ej., microanálisis y características espectroscópicas, ej., MS, IR, RMN. Las abreviaturas utilizadas son las convencionales en la técnica.

25 Todos los materiales de inicio, componentes fundamentales (materia prima), reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes y catalizadores utilizados para sintetizar el compuesto de la presente invención están comercialmente disponibles o pueden producirse mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por alguien con habilidad común en el estado de la técnica (Houben- Weyl 4th Ed. 1952, *Methods of Organic Synthesis*, Thieme,

Volumen 21). Además, el compuesto de la presente invención puede producirse mediante métodos de síntesis orgánicas conocidas por un experto en el estado de la técnica como se muestra en los siguientes ejemplos.

Ejemplos

5 Lista de Abreviaturas:

	1M	Uno molar
	APCI	Ionización química por presión atmosférica
	aq	acuoso
	AR	adrenérgico
10	atm	atmósfera
	br	amplio
	cm	centímetros
	d	doblete
	dd	Doble de dobletes
15	ddd	Doble de doble dobletes
	(DHDQ) ₂ PHAL	1,4ftalazinedil dieter de hidroquinidina
	DMAC	dimetilacetamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	DSC	Calorimetría de barrido diferencial
20	ee	Exceso enantiomérico
	equiv	equivalente
	ES	Electro- spray
	g	gramos
	h	horas
25	HPLC	Cromatografía líquido de alto desempeño
	HRMS	Espectrometría de masa de alta resolución
	m	múltiplo
	MC	metilcelulosa
	mbar	milibarios
30	MeOH	metanol

54774

	min	minutos
	ml	mililitros
	MS	espectrometría de masas
	MTBE	Metil terc- butil éter
5	nm	nanómetros
	NMR	resonancia magnética nuclear
	RT	tiempo de retención
	r.t.	temperatura ambiente
	s	sencillo
10	sat.	saturado
	sept	septeto
	t	tripleta
	TFA	ácido trifluoroacético
	μm	micrómetros
15	w/v	Peso/volumen
	XRPD	Difracción de rayos- x de polvos

A menos que se indique otra cosa, los espectros HPLC/MS se registraron en un Agilent 1100 serie LC / Agilent MS 6210 Quadrupole. Se utilizó una columna Waters Symmetry C8 (3,5 μm; 2,1 x 50 mm) (WAT200624). El siguiente método del gradiente se aplicó (% = porcentaje en volumen): A = agua + TFA al 0,1% / B = acetonitrilo + TFA al 0,1%; 0,0 a 2,0 min 90A: 10B - 5A: 95B; 2,0 a 3,0 min 5A: 95B; 3,0 - 3,3 5A min: 95B - 90A: 10B; flujo 1.0 ml/min; temperatura de la columna 50 °C. Todos los compuestos fueron ionizados en el modo APCI.

Los espectros de ¹H- RMN se registraron en una máquina Varian Mercury (400 MHz) o Bruker Avance (600 MHz).

La rotación óptica se midió en un polarímetro Perkin Elmer 341.

Condición LCMS condición para ejemplo 2b, 2c, 2d, 2e, 2g:

Estación de espectros de masa: Agilent 6130 cuadrupolo LC/MS con Agilent 1200 HPLC; Columna: Agilent Zorbax SB- C18 (Rápida resolución), 2,1 * 30 mm, 3,5 micras;

54774

Fases móviles: B: ácido fórmico al 0.1% en agua; C: ácido fórmico al 0.1% en MeCN; 1,0 min a 6,0 min, 95% B a 5% B, y 5% C a 95% C; 6.0 min a 9,0 min, 5% B y 95% C; pos-tiempo: 2.0 min, tasa de flujo: 0.8 ml/min; temperatura de columna: 30 ° C; detección UV: 210 nm y 254 nm; barrido MS positivo y negativo: 80- 1000; método de ionización: API- ES.

5

Condiciones HRMS para el Ejemplo 2F:

Instrumento: Waters Acquity UPLC acoplado con Synapt Q- TOF MS; Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 * 50 mm, 1,7 µm Fase móvil: A: ácido fórmico al 0.1% en agua, B: ácido fórmico al 0.1% en acetonitrilo; Temperatura de la columna: a temperatura ambiente; detección UV: barrido desde 190nm a 400nm; Tasa de flujo: 0.5 ml/min;

10

Condición de Gradiente:

Tiempo [min.]	Fase B [%]	
0	5	
1	5	Inicio de la adquisición
9	95	
11	95	Fin de la adquisición
11,10	5	
14	5	Siguiente inyección

Método de Ionización: ESI+; rango de barrido MS: 100- 1000 m/z.

Intermedio A:2- (4- butoxifenil) - 1,1- dimetil- etilamina

15 a) 4 - (2- metil- 2- nitropropil)fenol

Una mezcla de 4 - (hidroximetil)fenol (20 g), KOtBu (27.1 g) y DMAC (200 ml) se agitó con un agitador magnético. Se añadió 2- nitropropano (21.5 g) lentamente dentro de 20 min. La mezcla se calentó a 140 °C durante 5 h antes de enfriarse a temperatura ambiente. La

mezcla se añadió lentamente a la solución fría de HCl acuoso (3.0%, 600 ml), después se extrajo con MTBE (300 ml * 1, 200* ml 1). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (300 ml * 2) y solución acuosa saturada de NaCl (50 ml * 1), después se secaron con Na₂SO₄ anhidro. La mezcla se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un sólido

5 amarillo claro (28.5 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[M- 1] + = 194.2; RT = 5.3 minutos

¹H- RMN (400 MHz, CDCl₃)ppm 6,96 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,75 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,11 (s, 2H), 1,56 (s, 6H).

b) 1- butoxi- 4- (2- metil- 2- nitropropil)benceno

10 La mezcla de 4 - (2- metil- 2- nitropropil)fenol (20.4 g), 1- bromobutano (28.7 g), DMAC (200 ml), K₂CO₃ (21.6 g), yoduro de tetrabutylamonio (38.7 g) se agitó con un agitador magnético y se calentó a 85 °C durante 17 h. La mezcla se enfrió a 0- 10 °C y se añadió agua (700 ml). La mezcla se extrajo con MTBE (300 ml * 1, 200 ml * 1). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (250 ml * 2), después se concentraron al vacío

15 para proporcionar un aceite de color rojo- marrón (27.8 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

¹H- RMN (400 MHz, CDCl₃)ppm 7,0 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,93 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,12 (s, 2H), 1,74 (m, 2H) , 1,56 (s, 6H), 1,48 (m, 2H), 0,97 (t, 3H).

c) 2 - (4- butoxifenil) - 1,1- dimetil- etilamina

20 En un reactor de hidrogenación (1 L) se añadió una solución de 1- butoxi- 4- (2- metil- 2- nitropropil)benceno (27.8 g) en AcOH (270 ml) seguido por Niquel Raney húmedo (7.0 g). La mezcla se purgó con H₂ durante 3 horas, después se calentó a 60 °C y se mantuvo en agitación bajo 5.0 atmosferas durante 16 h. La mezcla se filtró, el filtrado total se concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó con agua (150 ml)/n- heptano (80 ml), la capa acuosa se

25 lavó con n- heptano (80 ml) de nuevo. La capa acuosa se ajustó con NaOH (~ 20%) hasta pH ~ 11, luego se extrajo con MTBE (100 ml * 1) y EtOAc (150 ml * 2). La capa media se descartó. Todas las capas superiores se combinaron y se lavaron con NaHCO₃ saturado (100 ml) y NaCl saturado (100 ml) antes de secar con Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, la mezcla se concentró. El residuo resultante se agitó y se añadió solución de HCl en alcohol

30 isopropílico (2 M, 40 ml). La suspensión se calentó a 60 °C y se añadió n- heptano (120 ml).

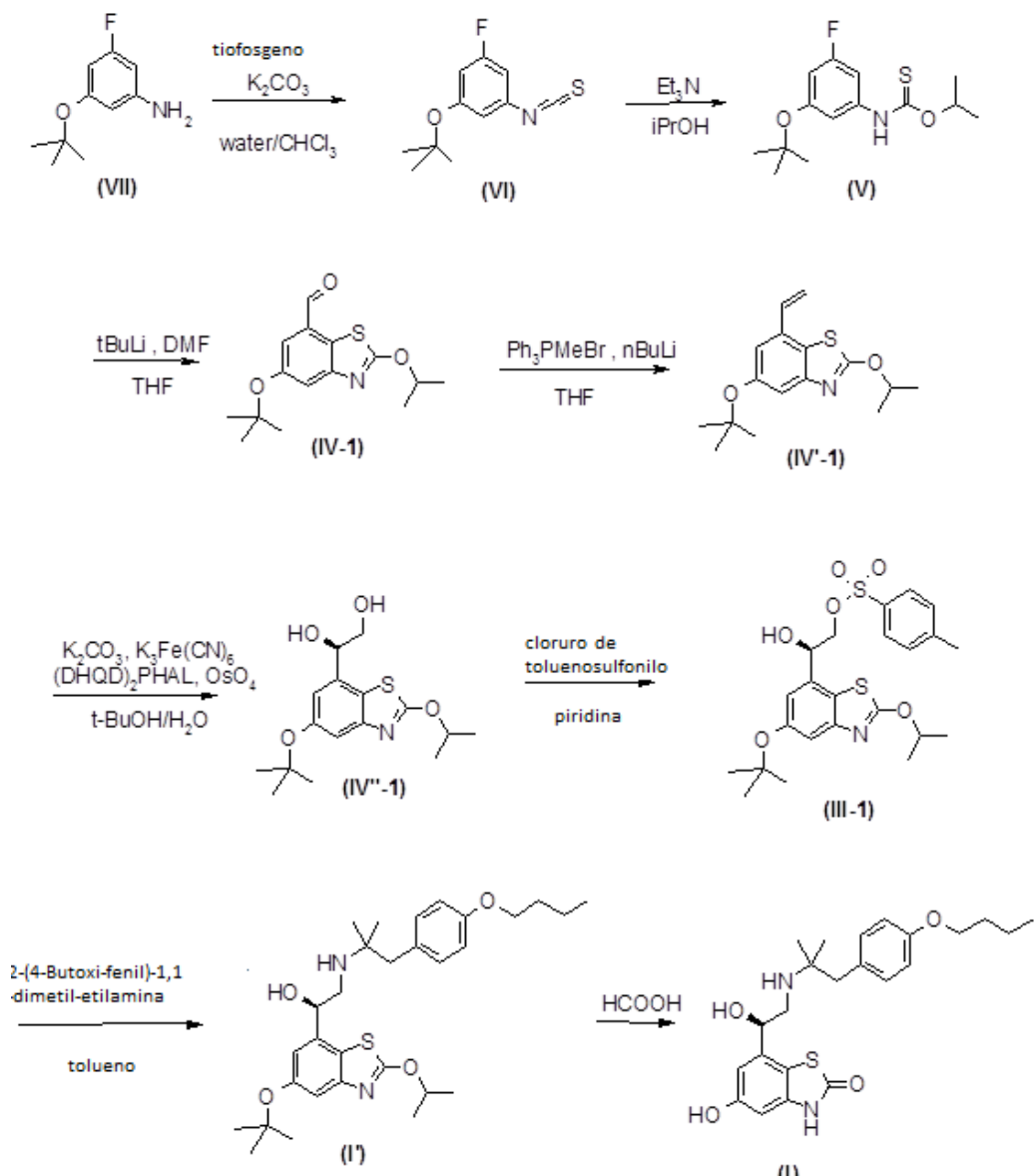
54774

La mezcla se enfrió a 20 °C, después se filtró, la torta se lavó con un poco de n- heptano. El sólido blanco se secó con aire durante 2 días para proporcionar 10 g de sal de HCl pura de producto. Rendimiento: 35,2%.

[MH] + = 222.2; RT = 5.0 minutos

- 5 ¹H- RMN (400 MHz, DMSO- d)ppm 8,13 (s, 3H), 7,12 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,93 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,80 (s, 2H) , 1,67 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 1,18 (s, 6H), 0,92 (t, 3H).

Ejemplo 1: (R)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona



a) 1- terc- butoxi- 3- fluoro- 5- isotiocanatobenceno

Se añadió tiofosgeno (33.6 g) en CHCl_3 (250 ml) y K_2CO_3 (64.7 g) en H_2O (450 ml), por separado y simultáneamente, por goteo a una solución de 3- terc- butoxi- 5- fluoro- fenil-
 5 amina (42.9 g) en CHCl_3 (350 ml) a 0°C . La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante la noche. Los orgánicos se separaron y se lavaron con agua (3x), salmuera (1x), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío. El compuesto del título se obtuvo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, eluyente diclorometano /iso- hexano1:3).

¹HRMN (CDCl₃, 400 MHz); 6.70 (m, 3H), 1.40 (s, 9H).

b) Éster O- isopropílico del ácido (3- terc- butoxi- 5- fluoro- fenil)- tiocarbámico

1- terc- butoxi- 3- fluoro- 5- isotiocianatobenceno (24.0g) y trietilamina (10.9 g) se disolvió en iso- propanol (150 ml). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 18 horas y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se disolvió en hexano: éter dietílico (19:1). El éter dietílico se eliminó al vacío y la solución se enfrió a 0 ° C durante 3 horas. La solución se filtró para proporcionar el compuesto del título.

¹HRMN (CDCl₃, 400 MHz); 8,10 (br s, 1H), 6,65 (br s, 2H), 6,45 (ddd, 1H) 5,60 (sept, 1H), 1,35 (d, 6H), 1,30 (s, 9H) .

10 c) 5- terc- butoxi- 2- isopropoxi- benzotiazol- 7- carbaldehído

Éster O- isopropílico del ácido (3- terc- butoxi- 5- fluoro- fenil)- tiocarbámico (2.2 g) se disolvió en tetrahidrofurano seco (20 ml). La mezcla de reacción se enfrió a - 78 °C y se añadió litio de terc- butilo (15.2 ml , de solución 1.5 M) durante 20 minutos. Luego la mezcla de reacción se calentó a - 10 °C durante 75 minutos. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a - 78 °C, se añadió N, N- dimetil- formamida (1.5 g) y la mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y después se agitó a - 10 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se apagó con HCl (acuoso) (5 ml, de una solución 2 M), los orgánicos se separaron entre acetato de etilo/agua y se eliminaron al vacío. El compuesto del título se obtuvo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, eluyente acetato de etilo/iso- hexano, 1:9).

MS (ES +) m/e 294 (MH +).

d) 5- terc- butoxi- 2- isopropoxi- 7- vinilbenzotiazol

Se disolvió Ph₃PMe.Br (5.0 g) en tetrahidrofurano seco (100 ml) en atmósfera de argón. Se añadió N- butil- litio (8.8 ml, de solución 1.6 M) a temperatura ambiente durante 10 minutos y la mezcla de reacción se agitó durante otros 30 minutos. Una solución de 5- terc- butoxi- 2- isopropoxi- benzotiazol- 7- carbaldehído (1.25 g) en diclorometano (40 ml) se añadió por goteo a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó durante 4.5 horas a

temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío, se redisolvió en acetato de etilo, se lavó con agua (3x), salmuera (1x), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El compuesto del título se obtuvo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, eluyente acetato de etilo/ so- hexano, 01:09).

5 MS (ES +) m /e 292 (MH +).

e) (R) - 1 - (5- terc- butoxi- 2- isopropoxi- benzotiazol- 7- il)- etano- 1,2- diol

Se disolvió $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ (1.2 g), K_2CO_3 (0.5 g), (DHQD) $_2\text{PHAl}$ (19 mg) en tert-butanol/agua (15 ml, mezcla 1:1) en atmósfera de argón y se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió OsO_4 (3.1 mg) seguido por 5- terc- butoxi- 2- isopropoxi- 7- vinilbenzotiazol (0.35 g). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apagó con sodio- meta- bisulfito (1 g) y se agitó durante 1.5 horas. Se añadió acetato de etilo, los orgánicos se separan, se lavaron con (2x) agua, (1x) salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío. El compuesto del título se obtuvo mediante cromatografía en columna ultrarrápida(sílice, eluyente hexano acetato/iso- etilo 2:5).

MS (ES +) m /e 326 (MH +).

f) (R) - 2 - (5- terc- butoxi- 2- isopropoxibenzo [d] tiazol- 7- il)- 2- hidroxietil- 4- metilbencenosulfonato

En un matraz de 3 cuellos de fondo redondo de 500- ml, se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de (R) - 1 - (5- terc- butoxi- 2- isopropoxi- benzo [d] tiazol - 7- il) etano- 1 ,2- diol (20 g, 59.05 mmol) en piridina (240 ml) y tamices moleculares 4Å (5 g). Esto fue seguido por la adición de una solución de cloruro de ácido toluenosulfónico (cloruro de tosilo) (15.3 g, 79.73 mmol) en piridina (60 ml) por goteo con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se detuvo mediante la adición de 1000 ml de cloruro de hidrógeno 1M. La solución resultante se extrajo con 2x300 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La fase orgánica se lavó con 1x500 ml de cloruro de hidrógeno 1M, 1x500 ml de bicarbonato sódico al 10% y 300 ml de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio

anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto dio lugar a 26 g (87%) de (R)- 2 - (5- terc-butoxi- 2- isopropoxibenzo [d] tiazol- 7- il)- 2- hidroxietil 4- metilbencenosulfonato como un aceite amarillo.

5 LC/MS RT = 2.47 min; (m/z): 480 [M+H] +

¹H- RMN:(400 MHz, DMSO- d₆): δ (ppm) 7,57 (d, 2H); 7,36 (d, 2H); 7,17 (d, 1H); 6,79 (d, 1H); 6,32 (d, 1H); 5,37- 5,26 (m, 1H); 4,97- 4,90 (m, 1H); 4,12- 4,00 (m, 2H); 2,40 (s, 3H); 1,45- 1,38 (m, 6H); 1,32 (s, 9H).

10 g) (R)- 1- (5- tert- butoxi- 2- isopropoxibenzo[d]tiazol- 7- il)- 2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)etanol

En un matraz de fondo redondo de 4 cuellos de 1000- mL se colocó una solución de (R)- 2- (5- terc- butoxi- 2- isopropoxibenzo [d] tiazol- 7- il)- 2- hidroxietil- 4- metilbencenosulfonato (26 g, 51.55 mmol, 1.00 equiv) en tolueno (320 mL) y 2 - (4- butoxifenil) - 1,1- dimetil- etil- amina (Intermedio A) (22 g, 99.47 mmol, 1.93 equiv). La solución se agitó durante 24 horas a 90 °C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:8). Esto dio lugar a 16 g (58%) de (R)- 1- (5- tert- butoxi- 2- isopropoxibenzo[d]tiazol- 7- il)- 2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)etanol como un aceite amarillo claro.

20 LC / MS: TR = 2.24 min (m/z): 529 [M+H]+

¹H- RMN:(600 MHz, DMSO- d₆): δ (ppm) 7,12 (s, 1H); 6,83 (d, 2H); 6,77 (s, 1H); 6,63 (d, 2H); 5,80 (br. s, 1H); 5,38 - 5,30 (m, 1H); 4,70- 4,66 (m, 1H); 3,90 (t, 2H); 2,81- 2,61 (m, 2H); 2,50 a 2,39 (m, 2H); 1,71- 1,62 (m, 2H) ; 1,47- 1,41 (m, 2H); 1,41 (d, 6H); 1,22 (s, 9H); 0,91 (q, 3H); 0,88 (s, 3H); 0,83 (s, 3H).

25

h)(R)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona

Una solución de (*R*)- 1- (5- *tert*- butoxi- 2- isopropoxibenzo[d]tiazol- 7- il)- 2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)etanol (3.5 g) en ácido fórmico (40 ml) se agitó durante 68 horas a temperatura ambiente. Se añadió 50 ml de agua, y la mezcla resultante se evaporó a sequedad (evaporador rotatorio, 15 mbar, 40 °C) para proporcionar 3.8 g del

5 producto crudo. Este material se particionó entre bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml) y acetato de etilo (50 ml) con el fin de eliminar el ácido fórmico. La capa acuosa se extrajo 3 veces con acetato de etilo (30 ml cada uno). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 3 g de base libre. Este material se sometió a cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, metanol

10 gradiente de 0- 60% en diclorometano). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad para proporcionar 1.74 g de un semi- sólido amorfo.

Este material se sometió a cromatografía preparativa quiral [columna: Chiralpak IC (20 µm) 7.65 x 37.5 cm, eluyente: 50:30:20 *n*- heptano/diclorometano/etanol/dietilamina (0.05 dietilamina), caudal = 70 ml/min; concentración: 2.5 g/50 ml eluyente; detección: UV, 220

15 nm] para proporcionar un enantiómero puro (100% ee).

Este material se disolvió en 45 ml de acetonitrilo a 60 °C. La solución se dejó enfriar a la temperatura ambiente durante 18 h, ante lo cual ocurrió la precipitación. La mezcla se diluyó con 5 ml de acetonitrilo frío (4 °C) y se filtró a través de un embudo Buchner. La torta del filtro se lavó dos veces con acetonitrilo frío. Después, el sólido húmedo se recolectó y se

20 secó al vacío (0.2 mbar) a temperatura ambiente durante la noche para proporcionar 1.42 g de (*R*)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona como un polvo incoloro.

LC/MS: TR = 1.81 min (m/z): 431 [M+H] +

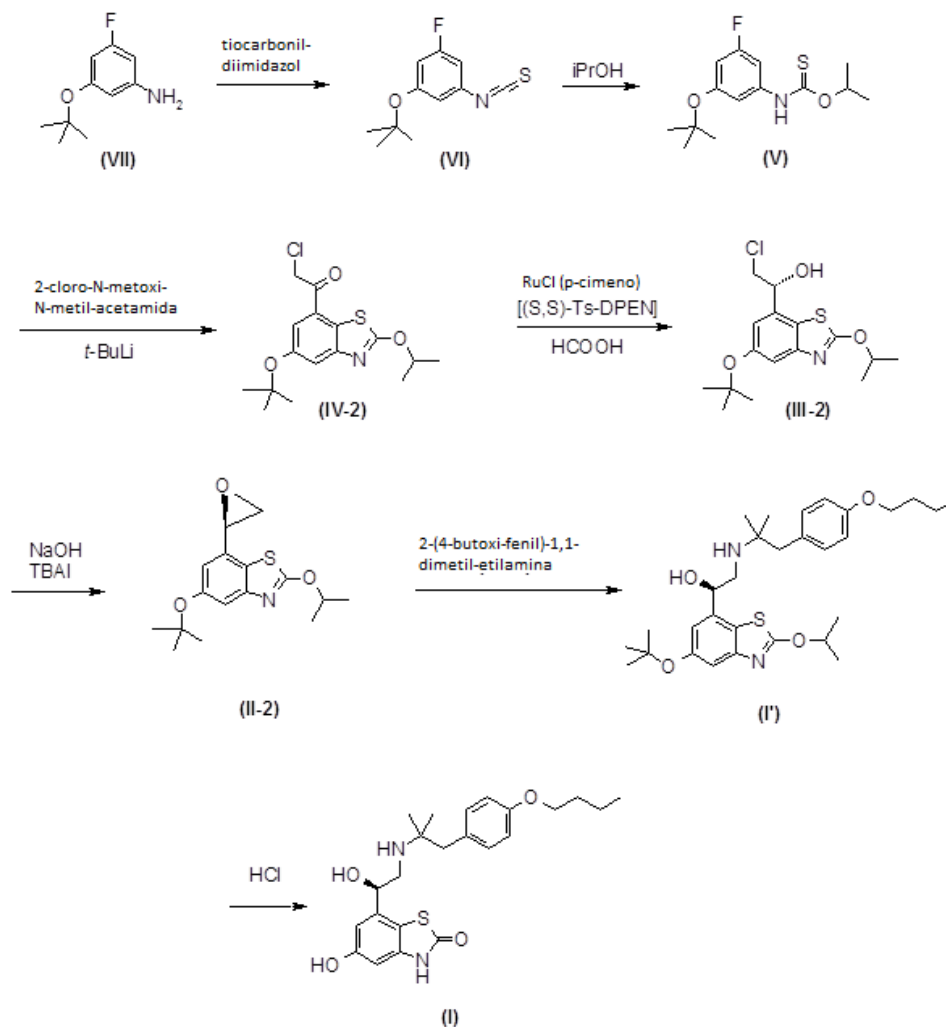
¹H- RMN:(600 MHz, DMSO- d₆): δ (ppm) 11,5 (br. s, 1H); 9,57 (br. s, 1H); 6,99 (d, 2H);

25 6,76 (d, 2H); 6,52 (s, 1H) ; 6,47 (s, 1H); 5,63 (br. s, 1H); 4.53- 4.48 (m, 1H); 3,90 (t, 2H); 2,74- 2,63 (m, 2H); 2,54- 2,45 (m, 2H) ; 1,71- 1,62 (m, 2H); 1,49- 1,40 (m, 2H); 0,93 (q, 3H); 0,89 (s, 6H).

Rotación óptica: [A]_D²²= - 43° (c = 1.0 g/100 ml de MeOH).

Ejemplo 2: ruta alternativa a(R)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)-

1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)-



ona

a) 1- terc- butoxi- 3- flúor- 5- isotiocianato- benceno

5 Se disolvió 1,1'-tiocarbonildiimidazol (423 g, 2.37 mol) en diclorometano (3200 ml). La mezcla se agitó bajo atmósfera de N₂ mientras que una solución de 3-terc-butoxi-5-fluoroanilina (435 g, 2.37 mol) en diclorometano (800 ml) se añadió lentamente dentro de 2 h. Luego la mezcla se mantuvo en agitación a 20 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (3000 ml). La fase de diclorometano separada se lavó de nuevo con agua (3000 ml) antes de

10 secar con Na₂SO₄ anhidro durante 2 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío

para eliminar el disolvente para proporcionar 1- terc- butoxi- 3- fluoro- 5- isotiocianato-benceno (499 g).

^1H - RMN (400 MHz, CDCl_3): 6.63- 6,68 (m, 3 H), 1,37 (s, 9H).

b) Éster O- isopropílico del ácido (3- terc- butoxi- 5- fluoro- fenil)- tiocarbámico

5 A una solución de 1- t- butoxi- 3- fluoro- 5- isotiocianatobenceno (460 g, 2.04 mol) en alcohol isopropílico anhidro (3250 ml) se añadió trietilamina (315 g, 3.06 mol). La mezcla se calentó a reflujo en atmósfera de N_2 durante 16 h y la temperatura se enfrió a 40- 50 °C. Después de la concentración, el residuo oscuro resultante se diluyó con n- heptano (1000 ml) y se calentó a 60 °C. La mezcla se enfrió lentamente a 25 °C, y al mismo tiempo se añadieron
10 las siembras. La pasta aguada se observó y se agitó a 25 °C durante 16 h antes de enfriarse lentamente a 0- 10 °C dentro de 2 h. Después de la filtración y el lavado con n- heptano (200 ml), el sólido recolectado se secó en un horno de vacío a 40- 45 °C durante 18 h, para proporcionar éster O –isopropílico del ácido (3- terc- butoxi- 5- fluoro- fenil)- tiocarbámico (453.1 g).

15 LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 286.1$; RT = 7.2 minutos

^1H - RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,18 (s, 1H), 6,81 (m, 2H), 6,51 (dt, J = 10,2 Hz, 1H), 5,66 (hepteto, J = 6,3 Hz, 1H), 1,42 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 1,37 (s, 9H).

c) 1 - (5- terc- butoxi- 2- isopropoxi- benzotiazol- 7- il)- 2- cloro- etanona

Se añadió por goteo bajo una atmósfera de nitrógeno, una solución de terc- butil- litio
20 (481 ml, 737.6 mmol, 1.6 M) a una solución de éster O- isopropílico del ácido (3- terc- butoxi- 5- fluoro- fenil)- tiocarbámico (200 g, 700.83 mmol) en 2- Me- THF (1600 ml) a temperatura por debajo de - 65 °C. La temperatura de reacción se calentó a - 35 °C, y una segunda porción de terc- butil- litio (388 ml, 737.6 mmol, 1.9 M) se añadió lentamente manteniendo la temperatura por debajo de - 35 °C. La mezcla de reacción se agitó entonces a
25 esta temperatura durante 3 h y se enfrió a - 70 °C. Se añadió una solución de cloro-acetamida de N- metil- N- metoxilo (96.4 g, 700.83 mmol) en 2- MeTHF (300 ml) a la mezcla de reacción mientras se mantuvo la temperatura por debajo de - 70 °C. La mezcla se calentó a continuación a - 30 °C y se agitó durante 45 minutos. La mezcla de reacción fría se apagó por

adición por goteo de HCl al 30% en isopropanol (240 g) seguido por la adición de 1500 ml de agua. La capa orgánica se lavó sucesivamente con 1000 ml de agua, 1500 ml de NaHCO₃ acuoso saturado y 1500 ml de salmuera. Después de la concentración, el residuo de color marrón claro se añadió a isopropanol (135 ml). La mezcla se calentó a 50 °C y se enfrió

5 lentamente a 25 °C. n- heptano (135ml) se añadió por goteo a la solución y la mezcla se agitó durante la noche. La suspensión se filtró y la torta del filtro se lavó con n- heptano (40 ml) seguido de otra porción de n- heptano (20 ml). La torta se secó al vacío para proporcionar 1 - (5- terc- butoxi- 2- isopropoxi- benzotiazol- 7- il)- 2- cloro- etanona en forma de un polvo blanquecino (42.8 g, 17.9% de rendimiento).

10 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,40 (hepteto, J = 6,3 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 1,47 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,40 (s, 9H).

LCMS: [M+H]⁺ = 342.1, RT = 7.29 min.

d) (R) - 1 - (5- terc- butoxi- 2- isopropoxi- benzotiazol- 7- il)- 2- cloro- etanol

Una suspensión de 1 - (5- terc- butoxi- 2- isopropoxibenzo[d]tiazol- 7- il)- 2- cloro-

15 etanona (70 g, 204.8 mmol) y RuCl (p- cimen) [(S, S) - Ts- DPEN] (1.954 g, 3.07 mmol) en metanol/DMF (1330 ml/70 ml) se degasificó y se llenó nuevamente con N₂ tres veces. Se añadió lentamente una mezcla degasificada preformada de ácido fórmico (28.3 g) en Et₃N (124.3 g) manteniendo la temperatura interna entre 15 a 20 °C. La suspensión amarilla resultante se calentó hasta 30 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió a 25 °C,

20 luego se añadió agua (750 ml) a la mezcla de reacción seguida por la adición de ácido acético (56 ml) en una porción. La mezcla se concentró y después se diluyó con TBME (1000 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con TBME (1000 ml). La fase orgánica combinada se lavó secuencialmente con agua y salmuera y después se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar (R) - 1 - (5- terc- butoxi- 2- isopropoxi- benzotiazol- 7- il)- 2- cloro- etanol

25 (72 g).

LCMS (método A): [M+H]⁺ = 343.1, RT = 5.67 min.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,29 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,37 (hepteto, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,96 (m, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,01 (s, 1H), 1,46 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H), 1,36 (s, 9H).

e) (R)- 5- terc- butoxi- 2- isopropoxi- 7- oxiranil- benzotiazol

5 A una solución de (R) - 1 - (5- terc- butoxi- 2- isopropoxibenzo [d] tiazol- 7- il)- 2- cloro- etanol (140 g, 407.1 mmol) en TBME (420 ml) se añadió por goteo una solución de NaOH acuoso (2M, 420 ml) seguido de yoduro de tetrabutilamonio (7.52 g, 20.36 mmol) en una porción. Después de 4 horas a 26 °C, se añadió 400 ml de TBME y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con TBME (400 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (400 mL) y salmuera (400 ml) para proporcionar (R)- 5- terc- butoxi- 2- isopropoxi- 7- oxiranil- benzotiazol (122 g).

LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 308.0$, RT = 6.80 min.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) ppm 7,28 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,38 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,15 (dd, $J = 4,3, 5,5$ Hz, 1H), 2,94 (dd, $J = 4,3, 5,5$ Hz, 1H), 1,45 (d, $J = 15$ Hz, 6H), 1,37 (s, 9H).

f)(R)- 1- (5- tert- butoxi- 2- isopropoxibenzo[d]tiazol- 7- il)- 2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)etanol

(R)- 5- terc- butoxi- 2- isopropoxi- 7- oxiranil- benzotiazol (145 g, 471.7 mmol) y 2 - (4- butoxi- fenil) - 1,1- dimetil- etilamina (114.8 g, 518.9 mmol) se disolvieron en DMSO (850 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 27 h. La mezcla se enfrió entonces a 25 °C y se añadió a una mezcla agitada de agua (1500 ml) y TBME (1500 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con TBME (1000 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua (1500 ml) y salmuera (1000 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Después de la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyendo con 10% de EtOAc en n- heptano a 33% de EtOAc en n- heptano). Se obtuvo el producto (R)- 1- (5- tert- butoxi- 2- isopropoxibenzo[d]tiazol- 7- il)- 2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)etanol(140 g) como un sólido blancuzco.

HRMS: $[\text{M} + 1]$ 529,2996

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,26 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,78 a 6.80 (m, 3H), 5,39 (m, 1H), 4,65 (dd, *J* = 3,8, 8,8 Hz, 1H), 3,83 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,96 (dd, *J* = 3,8, 12 Hz, 1H), 2,74 (dd, *J* = 8,8, 12 Hz, 1H), 2,60 (dd, *J* = 13,6, 17,6 Hz, 2H), 1,72- 1,79 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,46 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 1,45 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,06 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,98 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

g)(R)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona

A(R)- 1- (5- *tert*- butoxi- 2- isopropoxibenzo[d]tiazol- 7- il)- 2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)etanol (7.5 g) en isopropanol (30 ml) y agua (25 ml) se añadió
 10 solución 1 M de HCl acuoso (43 ml). La mezcla de reacción se calentó luego a 60 °C y se agitó durante 2.5 h. La mezcla se enfrió a 50 °C y, luego se añadió lentamente una solución acuosa 2M de NaOH (18 ml) para ajustar el pH entre 8.2- 8.4. La mezcla de reacción se enfrió entonces a 30 °C, seguido mediante extracción con TBME (la primera vez con 40 ml, la
 15 segunda vez con 25 ml). Dos capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (38 ml por dos veces) antes de secar con Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró, y después se disolvió en MeCN (145 ml). La solución se trató con carbón activo (0.6 g) y se calentó a 60 °C. Después de una segunda filtración, la torta se lavó con MeCN (10 ml por dos veces), el filtrado se cristalizó a 60 °C para obtener(R)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona (3,8 g). e.e.
 20 = 97,6%.

LCMS (método A): [M+H]⁺ = 431.2

¹H RMN (400 MHz, DMSO- *d*6): 9,5 (*br. s*, 1H), 6,81 (*d*, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,57 (*d*, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,33 (*d*, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,30 (*d*, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,43 (*br. s*, 1H), 3,69 (*t*, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,58 - 2,59 (*m*, 2H), 2,24- 2.31 (*m*, 2H), 1,41- 1,48 (*m*, 2H), 1,15- 1.25 (*m*, 2H), 0,78 (*s*, 6H), 0,70 (*t*, *J* = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 3: Sal de acetato (R)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona

Se suspendió 500 mg (1,161 mmol) de (*R*)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona de base libre en 10.0 ml acetoniitrilo y 0.25 ml de agua en un matraz de cuatro cuellos de 50 ml y se agito por paleta a temperatura ambiente. La suspensión se calentó a una temperatura interna de 50 °C

5 (temperatura de chaqueta 75 ° C) y se añadió 72 mg de ácido acético (1.161 mmol) (se formó una solución de color amarillo claro). La solución se enfrió durante 30 minutos a temperatura ambiente y se añadió 0.15 ml de agua.

Luego la solución se sembró con acetato de (*R*)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona y se agitó
10 durante la noche (16 h) a temperatura ambiente. Luego la suspensión se filtró a temperatura ambiente a través de un filtró de vidrio y se lavó tres veces con 1 ml de acetoniitrilo. 510 mg de torta de filtración húmeda se secó en un horno de secado durante la noche (16 h) a temperatura ambiente a sequedad. Rendimiento: 508 mg polvo blanco (89.1%)

Preparación de semillas de acetato de (*R*)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2-
15 ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona

57.0 mg (0.132 mmol) de (*R*)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona de base libre y 8.03 mg (0.132 mmol) de ácido acético se disolvieron en 1.0 ml de acetoniitrilo y 0.05 ml de agua. La solución se agitó a temperatura ambiente. Se agitó con un agitador magnético. La precipitación tuvo lugar
20 durante la noche. Luego la solución se filtró a temperatura ambiente a través de un filtro de vidrio y se lavó tres veces con 0.5 ml de acetoniitrilo. La torta de filtro húmeda se secó en un horno de secado durante la noche (16 h) a temperatura ambiente a sequedad. Rendimiento: 57 mg polvo blanco

**Ejemplo 3a: Procedimiento alternativo para la formación de sal acetato de (*R*)- 7- (2- (1-
25 (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona**

(*R*)- 1- (5- *tert*- butoxi- 2- isopropoxibenzo[d]tiazol- 7- il)- 2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)etanol (1 equiv.) se suspendió en isopropanol. En 50 a 60 °C, se añadió una solución acuosa 1M de ácido clorhídrico (3 equiv) durante 30 - 60 minutos

aproximadamente. Después de completar la reacción (aprox. 2.5 horas a 60 °C), la solución se enfrió a 20 °C y se añadió gradualmente 2M de hidróxido sódico (3 equiv.) a esta temperatura. Después de la adición completa de la base libre emulsificada de (R)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona se extrajo en acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua. La capa orgánica se trató con carbón activado y se filtró utilizando celulosa microcristalina como un coadyuvante de filtración. La torta del filtro se lavó con acetato de etilo. El filtrado, que contiene la base libre se concentró cuidadosamente a un volumen definido residual por destilación a una temperatura de chaqueta de 55 °C bajo presión reducida. Se añadió acetato de isopropilo y luego se eliminaron parcialmente mediante destilación hasta un volumen residual definido en una temperatura de chaqueta de 55 °C bajo presión reducida. Se añadió además acetato de isopropilo y una solución de ácido acético en acetato de isopropilo al residuo de destilación caliente a 50- 55 °C. Durante la adición de ácido acético, el lote se sembró con sal de acetato de (R)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona para iniciar la cristalización controlada de la sal de acetato temprano a 50- 55 °C. Después de enfriar gradualmente a 0 °C la suspensión del producto se filtró y se lavó dos veces con isopropil acetato frío. La torta de filtro se secó a 50 a 90 °C bajo presión reducida hasta peso constante para proporcionar de sal de acetato de (R)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona cristalina a un rendimiento típico de aprox. 80%.

Ejemplo 4: Sal de glicolato(R)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona

500 mg (1,161 mmol) de (R)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona de base libre se suspendió en acetonitrilo y 0.25 ml 10.0 ml de agua en un matraz de cuatro cuellos de 50 ml y se agitó por paleta a temperatura ambiente. La suspensión se calentó a una temperatura interna de 60 °C (temperatura de chaqueta 85 °C) y se añadió 90 mg de ácido 2- hidroxi- acético (1.161 mmol) a la solución. Luego se añadió 0.25 ml de agua a una temperatura interna de 60 °C. La solución se sembró con glicolato de (R)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona a una temperatura interna de 30

- °C y se agitó durante la noche (16 h) a temperatura ambiente. Se añadió 10 ml más de acetonitrilo y se agitó durante el fin de semana a temperatura ambiente. La suspensión se filtró a temperatura ambiente a través de un filtro de vidrio y se lavó una vez con 1.0 ml de acetonitrilo/agua 9:1 v/v y dos veces con 1.0 ml de acetonitrilo. 320 mg torta de filtración
- 5 húmeda se secó en un horno de secado durante la noche (16 h) a temperatura ambiente a sequedad.

Preparación de semillas de glicolato(R)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona

- 63.0 mg (0,146 mmol) de (R)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)-
- 10 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona de base libre y 11.24 mg (0,146 mmol) de ácido glicólico se disolvieron en 1.0 ml de acetonitrilo y 0.05 ml de agua. La solución se agitó a temperatura ambiente con un agitador magnético. La precipitación tuvo lugar durante la noche. La suspensión se filtró a temperatura ambiente a través de un filtro de vidrio y se lavó tres veces con 0.5 ml de acetonitrilo. La torta de filtro húmeda se secó en un horno de
- 15 secado durante la noche (16 h) a temperatura ambiente a sequedad. Rendimiento: 52 mg polvo blanco

Ejemplos 5, 6 y 7: XRPD y análisis de DSC de (R)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- onacristalino y su acetato y formas de sal de glicolato

- 20 Análisis XRPD de(R)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona cristalina de base libre y sus formas de sal de acetato y glicolato se realizó bajo las siguientes condiciones experimentales:

Método XRPD

Instrumento	Bruker D8 Advance (reflexión)
Irradiación	CuK α (40 kV, 30 mA)
Paso	0.017grd
Tipo de barridos	Escaneo continuo
Tiempo de barrido	107.1 s
Rango de barrido	2 ° - 40 ° (2 valor theta)

El análisis DSC se realizó bajo las siguientes condiciones experimentales:

Método DSC

Instrumento	Perkin Elmer Diamond
Rango de temperatura	30 ° - 300 ° C
Masa de muestra	2- 3mg
Recipiente de muestra	Aluminio cerrado
Flujo del nitrógeno	20- 50 K / min

Ejemplo 5: análisis XRPD de (R)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona cristalina

(R)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona de base libre se recristalizó como se describe a continuación antes del análisis XRPD.

Se suspendió 4.0 g (2.232 mmol) de (R)-7-(2-(1-(4-butoxifenil)-2-metilpropan-2-ilamino)-1-hidroxietil)-5-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona en 24.0 ml de acetato de etilo en un matraz de cuatro cuellos de 100 ml y se agitó con paleta a temperatura ambiente. La suspensión se disolvió a una temperatura interna de 70 °C (temperatura de chaqueta 90 °C) para proporcionar una solución de color amarillo claro. La solución se enfrió durante 30

minutos a temperatura ambiente y se colocó con (R)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona de base libre a una temperatura interna de 35 °C (la cristalización tiene lugar muy lentamente) y se agitó durante la noche (16 h) a temperatura ambiente. Luego la solución se filtró a temperatura ambiente a través de un filtro de vidrio (filtración rápida duración: <1 min) y se lavó 3 x con 2.0 ml acetato de etilo (agua madre amarillo claro). 5.82 g torta de filtración húmeda se secó en un horno de secado de 16 horas durante la noche a temperatura ambiente y 16 h a 40 °C. Rendimiento: 3.63 g de polvo blanco (90.75%)

(R)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona cristalina se analizó mediante XRPD, y los picos característicos se muestran en la tabla siguiente (véase también la Figura 5). De estos, los picos a 8,5, 13,3, 13,9, 14,4, 15,2, 17,2, 17,5, 18,1 21,3, y 22,5 ° 2- theta son los más característicos.

Ángulo (2- Theta °)	Intensidad %	Ángulo (2- Theta °)	Intensidad %
8,5	32,6	21,7	54
11,4	14,5	22,5	53,9
12,7	19,7	23,3	48,4
13,3	38,6	23,6	32,6
13,9	19,5	24,4	26,7
14,4	42,5	25,6	38,9
15,2	46,7	26,1	57,5
17,2	70,2	26,6	46,8
17,5	85,5	27,9	25,1
18,1	100	28,5	30,5
21,3	36,8	28,9	27

(R)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona cristalina de base libre se analizó mediante DSC y se encontró que tienen un inicio de fusión a aproximadamente 115 ° C.

Ejemplo 6: análisis de XRPD de sal de acetato (R)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2-

metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona cristalina

Se analizó sal de acetato de (R)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona cristalina mediante XRPD, y los picos característicos se muestran en la siguiente tabla (véase también la figura 6). De estos, los picos a 8,8, 11,5, 16,4, 17,6, 18,2, 19,6, 20,1, 20,8, y 21,1 ° 2- theta son los más característicos.

Ángulo (2- Theta °)	Intensidad%	Ángulo (2- Theta °)	Intensidad%
8,8	64,2	19,1	11
10,0	7,2	19,6	33,8
11,5	52	20,1	55,4
14,2	7	20,8	100
14,6	5,8	21,1	44
15,7	10,4	23,3	35,4
16,4	57,7	26,2	15,2
17,6	20,8	26,6	40,1
18,2	56,8	27,1	32,8

Se analizó sal de acetato (R)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona cristalina mediante DSC y se encontró que tiene una amplia endotermia de alrededor de 170 °C.

Ejemplo 7: análisis de XRPD de sal glicolato(R)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- onacristalina

Se analizó sal de glicolato de (R)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona cristalina mediante XRPD, y

los picos característicos se muestran en la siguiente tabla (véase también la Figura 7). De estos, los picos a 8,7, 11,6, 16,1, 18,0, 19,8, 20,7, y 21,1 ° 2- theta son los más característicos.

Ángulo (2- Theta °)	Intensidad %	Ángulo (2- Theta °)	Intensidad %
8,7	51,3	22,6	17,7
11,6	39,5	23,1	28,1
16,1	53,7	23,3	36,3
17,4	29,3	23,7	18,8
18,0	82,7	26,2	64
19,2	46,1	26,8	34,9
19,8	71,5	27,9	15,6
20,7	100	28,3	14,5
21,1	65		

Se analizó sal glicolato de (R)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)-
 5 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona cristalina mediante DSC y se encontró
 que tenía un inicio de fusión en aproximadamente 188 °C.

Ejemplo 8: Método para la preparación de una formulación farmacéutica adecuada para la
 administración subcutánea del compuesto A en la forma de sal de acetato

Para 1 litro de solución de producto farmacológico, aproximadamente 900 g de agua
 10 para inyección se colocan en un recipiente limpio adecuado para la composición farmacéutica.
 Se añaden 50 g de manitol, 0,60 g de ácido acético y 10 g de alcohol bencílico y se disuelven
 en el agua para inyección. Luego se agrega 1.00 g del Compuesto A y se disuelve. El pH se
 ajusta al valor objetivo, por ejemplo 5.0, con una solución 1 N de hidróxido de sodio. Luego
 se agrega agua para inyección al peso objetivo de la solución del producto de 1,016 kg. La
 15 solución del producto farmacológico se filtra estéril a través de una membrana PVDF de 0,22
 µm en viales despirogenizados lavados, cerrados con tapones de caucho estériles y sellados.
 Los viales se esterilizan de manera terminal mediante autoclave.

Ejemplo 8a: Método alternativo para la preparación de una formulación farmacéutica adecuada para la administración subcutánea del compuesto A en forma de sal de acetato

Para 1.00 litros de solución de producto farmacológico, se coloca aproximadamente 900 g de agua para inyección en un recipiente limpio adecuado para la composición farmacéutica. Se agrega 50 g de manitol y 10 g de alcohol bencílico y se disuelve en el agua para inyección. Luego se agrega 1.14 g de sal de acetato del Compuesto A y se disuelve. El pH se ajusta al valor objetivo, por ejemplo 5,0, con solución de ácido acético. Luego se agrega agua al peso objetivo de la solución del producto de 1,016 kg. La solución del producto farmacológico se filtra estéril a través de una membrana PVDF de 0,22 µm en viales despirogenizados lavados, cerrados con tapones de caucho estériles y sellados. Los viales se esterilizan de manera terminal mediante autoclave.

EJEMPLO 9: Solubilidades Comparativas de forma de base libre, formas sal de acetato y sal de glicolato del Compuesto A

Se analizaron las solubilidades relativas de la forma de base libre y las formas de sal de acetato y glicolato del Compuesto A y los resultados se muestran en la siguiente tabla. Las soluciones fueron tituladas con la adición de HCl o NaOH para ajustar el pH. Las solubilidades acuosas mejoradas de las formas de sal de acetato y glicolato con relación a la forma de base libre del Compuesto A hacen que las sales de acetato y glicolato del Compuesto A más sean más adecuadas para inyección subcutánea o infusión.

Solubilidad de la base libre del compuesto A en H ₂ O		Solubilidad de la sal acetato del Compuesto A en H ₂ O		Solubilidad de la sal de glicolato del Compuesto A en H ₂ O	
pH	Conc. en mg/mL	pH	Conc. en mg/mL	pH	Conc. en mg/mL
6,2	0,27	5,9	1,33	5,1	13,1
7,0	0,05	6,0	1,11	5,3	6,39
7,3	<0,01	6,1	1,10	5,4	4,47
7,8	<0,01	6,2	0,55		

EJEMPLO 10: Perfiles celulares in vitro del compuesto de la invención (Compuesto A), su enantiómero (compuesto B), su racemato (compuesto A/B) y formoterol

El compuesto de la invención (compuesto A) muestra los siguientes valores CE_{50} en la Prueba 1 como se describió anteriormente.

Compuestos	Células CHO [#] EC50 (% E _{max})			Células primarias; respuesta AMPc EC50 (E _{max} %)		
	AR β 2	α 1 AR	A1A AR	Human SKMC	Rata skMC	Cardiomiocitos de rata
Formoterol	0,7 nM (99% **)	85 nM (86% **)	190 nM	0,2 nM	0,9 nM	2,9 nM
Compuesto A (R)	5,6 nM (88% **)	560 nM (32% **)	> 10 mM	0,7 nM (96% *)	3,4 nM (98% *)	5,7 nM (71% **)
Compuesto B (S)	950 nM (83% **)	> 10 mM	> 30 mM	280 nM (100% *)	n.d.	n.d.
Compuesto A/ B	11 nM (87% **)	684 nM (38% **)	n.d.	0,63 nM (100% *)	n.d.	n.d.
Sal de acetato del Compuesto A (R)	2,5 nM (91% **)	n.d.	n.d.	1,7 nM (93% **)	n.d.	n.d.

- 5 skMC: miotubos esqueléticos diferenciados; *: en comparación con formoterol; **: en comparación con isoprenalina; #: AMPc para β 1 y β 2, Ca^{2+} para α 1A; nd; no determinado

El compuesto de la invención (compuesto A) es un agonista β 2AR potente y selectivo con eficacia intrínseca muy baja sobre β 1AR y ninguna actividad en α 1A AR. Su enantiómero Compuesto B es muy débil en β 2 AR con un CE50 de 950 nM.

5 Ejemplo 11: Efectos del Formoterol y el Compuesto A sobre el músculo esquelético y el peso cardíaco in vivo

Se compraron ratas macho Wistar Han IGS (Internacional Genetic Standard) (CrI: WI (Han)) con peso de 350- 400 g en Charles River Laboratories. Las ratas se aclimataron a la instalación durante 7 días. Los animales fueron alojados en grupos de 3 animales a 25 ° C con
10 un ciclo de luz- oscuridad 12:12 h. Se les suministró una dieta de laboratorio estándar que contiene 18.2% de proteína y 3.0% de grasa con un contenido de energía de 15,8 MJ/kg (NAFAG 3890, Kliba, Basilea, Suiza). Se proporcionó alimento y agua ad libitum. Se disolvió el formoterol o el Compuesto A en el vehículo que se indica a continuación para conseguir un intervalo de dosis de 0.003 a 0.03 mg/kg/día para el formoterol y de 0.01 a 0,1
15 mg/kg/día para el compuesto A con el modelo Alzet 2ML4 durante 28 días. Se llenaron bombas con la solución y se mantuvieron durante varias horas a 37 °C en PBS hasta la implantación quirúrgica. Las ratas se trataron por vía subcutánea con Temgesic a una dosis de 0.02 mg/kg con un volumen de 1 ml/kg por lo menos 30 minutos antes de la cirugía, y luego las bombas llenadas con la solución indicada anteriormente se implantaron por vía subcutánea
20 en la espalda de las ratas bajo anestesia con isoflurano a una concentración de 3%. Se administró Temgesic subcutáneamente a las ratas 24 h y 48 h después de la cirugía. Los pesos corporales se midieron dos veces por semana. Los clips fueron retirados 10 días después de la cirugía bajo anestesia. Cuatro semanas después del tratamiento, las ratas se sacrificaron con CO₂, y los músculos tibial anterior, gastrocnemio y sóleo, corazón y cerebro se diseccionaron
25 y pesaron. El peso del cerebro se utilizó para la normalización de los pesos de órganos. Los resultados se expresan como + /- SEM media. El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando la prueba de comparación múltiple de Dunnett siguiendo el análisis de varianza unidireccional para comparar los grupos de tratamiento con el grupo de control del vehículo. Las diferencias se consideraron significativas cuando el valor de probabilidad fue <0,05: *: Se
30 realizaron análisis estadísticos mediante GraphPad Prism versión 5,0 (GraphPad Software,

Inc., La Jolla, CA). El peso muscular se normalizó al peso corporal en el día 0 (peso corporal inicial) y el peso del corazón fue normalizado por el peso del cerebro.

Estudio 1: Formoterol

Grupo	Tratamiento	Dosis (mg/kg)	Ruta	Régimen
1	Vehículo *	0	s.c.	Minibomba Alzet 2ML4 durante 4 semanas
2	Formoterol	0,003		
3	Formoterol	0,01		
4	Formoterol	0,03		

* Vehículo: 20% 1:2 Cremophor: Etanol en solución salina (0,9% NaCl)

5 Estudio 2: Compuesto A

Grupo	Tratamiento	Dosis (mg/kg)	Ruta	Régimen
1	Vehículo *	0	s.c.	Minibomba Alzet 2ML4 durante 4 semanas
2	Compuesto A	0,01		
3	Compuesto A	0,03		
4	Compuesto A	0,1		

* Vehículo: 20% 1:2 Cremophor: Etanol en solución salina (0,9% NaCl)

La figura 1 muestra que el formoterol induce tanto la hipertrofia muscular esquelética como el aumento de masa cardíaca en la misma medida, mientras que el compuesto A induce la hipertrofia muscular esquelética con un impacto mínimo sobre la masa cardíaca, lo que indica que el compuesto A exhibe un efecto selectivo en músculo esquelético por encima del músculo cardíaco. El compuesto A induce significativamente la hipertrofia muscular esquelética en el 11% a 0.01 mg/kg/día con concentración plasmática en equilibrio de ~ 0,2 nM, mientras que no hubo hallazgos en la histopatología cardíaca incluso a 0,1 mg/kg/día con una concentración en equilibrio de ~ 2 nM.

15

Ejemplo 12: Efectos del Formoterol y el Compuesto A en la función de órganos aislados (contracción de la aurícula izquierda, frecuencia de pulsación del nódulo sinoauricular y automaticidad del corazón completo)

Método

Contracción de la aurícula izquierda: El ensayo de contracción auricular izquierda se realizó en Ricerca Biosciences, LLC (beta1 adrenérgico Catalogo No. 407500), utilizando una aurícula izquierda de un conejillo de Indias Dunkin Hartley con un peso corporal de 600 +/- 80 g (Arch. Int.. Pharmacodyn. 1971:191:133 - 141.).

Frecuencia de pulsación del nódulo sinoauricular: Conejos hembra blancos New Zeland fueron sacrificados por desangrado después de una anestesia profunda utilizando una mezcla de ketamina/xilazina, por vía intravenosa. El corazón se extrajo rápidamente y se colocó en solución de Tyrode. Esta solución se sometió continuamente a gas con un 95% de O₂, 5% de CO₂ y previamente se calentó a aproximadamente 36 ± 0.5 °C. La aurícula derecha se separó del resto del corazón. Las preparaciones se montaron en un baño de tejidos y se mantuvieron a 37 ± 0,5 ° C para estabilización de al menos una hora. Potenciales de acción (AP) se registraron intracelularmente con un microelectrodo de vidrio estándar llenado de 3 M KCl, conectado a un amplificador neutralizante de alta impedancia de entrada (amplificador de microelectrodo VF- 180, Bio- Logic). Los potenciales de acción se mostraron en un osciloscopio digital (osciloscopio HM- 407, HAMEG), se analizaron medio del sistema de adquisición de datos de alta resolución (software Notocord hem 4.2, Notocord SA, Croissy, Francia). Después de una hora de estabilización, los compuestos se añadieron a la solución de Tyrode a concentraciones crecientes, cada concentración se mantuvo durante 30 minutos. No hubo periodos de reposo farmacológico entre dos concentraciones. Se realizaron medidas electrofisiológicas mediante el análisis de los potenciales de acción durante el protocolo experimental al final del periodo de perfusión de 30 minutos. La frecuencia SA espontánea se evaluó contando el número de pulsaciones cada 10 segundos para expresar los resultados en número de pulsaciones por minuto (bpm). Los datos se expresaron como media ± SEM.

Automaticidad: La automaticidad se investigó en corazones aislados de conejos perfundidos según técnica de Langendorff, realizada por Hondeghem Pharmaceuticals Consulting N.V., B- 8400 Oostende, Bélgica. Las pruebas se realizaron en corazones de conejos albinos con peso alrededor de 2,5 kg y con una edad aproximada de 3 meses. Los efectos del compuesto se midieron en un modelo completamente automatizado utilizando corazones aislados de conejos perfundidos según la técnica de Langendorff. El corazón espontáneamente pulsante es

sometido a una perfusión retrógrada con concentraciones crecientes del producto de ensayo. Un electrodo se coloca cuidadosamente en la aurícula izquierda con el fin de registrar la longitud del ciclo de la automaticidad del nódulo sinoauricular.

Las figuras 2a y 2b muestran los resultados obtenidos al comparar el formoterol con el compuesto de la invención (compuesto A).

El Compuesto A no muestra efectos en la contracción de la aurícula izquierda hasta 10 μ M y efectos menos directos sobre la actividad del marcapasos, en comparación con formoterol.

	Formoterol	El compuesto A
Contracción de Aurícula izquierda EC ₅₀ (n = 2)	17 nM	> 10 mM
tasa de pulsación del nódulo sinoauricular, incremento máximo (n = 6)	+45%	+6,2%
Automaticidad, aumento máximo (n = 3)	+46%	+17%

Los valores en las figuras 2a y 2b se expresan como medias $\pm$ SEM; nódulo sinoauricular (n = 6), el corazón aislado (n = 3)

Ejemplo 13: Efectos del Formoterol y el Compuesto A sobre la frecuencia cardiaca *in vivo*

Se adquirieron ratas Wistar Han (WH) IGS (International Genetics Standar) (Crl: WI (Han)) en Charles River Laboratories. Catéteres arteriales y venosos femorales fueron implantados crónicamente y exteriorizados a través de un sistema de anillo giratorio-tether resortado y colocados en jaulas especializadas. Un catéter arterial se conectó a un transductor de presión para medir continuamente la presión del pulso, presión arterial media y la frecuencia cardíaca, que se deriva de la señal de presión sanguínea, a través de un sistema de adquisición de datos digital. Los compuestos se administraron por medio de un catéter subcutáneo implantado a través del botón cutáneo. Los valores se expresan como media $\pm$ SEM (n = 3).

El compuesto A muestra menos aumentos en frecuencia cardíaca en comparación con formoterol cuando se administra en bolo subcutáneo, hasta 0,3 mg/kg como se muestra en las Figuras 3a, 3b y 3c.

Ejemplo 14: Efectos del Formoterol y el Compuesto A sobre la frecuencia cardíaca *in vivo*

5 Monos rhesus, 24 hembras con un peso corporal de alrededor de 4 a 8 kg, fueron aleatorizadas en 4 grupos de $n = 6$. Los animales fueron restringidos en una silla hasta 4 horas después de una única administración subcutánea de los compuestos, y luego regresaron a sus corrales. Las frecuencias cardíacas se midieron usando un dispositivo Surgivet V3304. Los valores se expresan como media $\pm$ SEM ($n = 6$).

10 El compuesto A muestra un menor aumento de la frecuencia cardíaca en comparación con formoterol cuando se administra como un bolo subcutáneo, hasta 0.03 mg/kg como se muestra en las figuras 4a y 4b.

Ejemplo 15: Efecto del compuesto A, su enantiómero (compuesto B) y su racemato (Compuesto A/B) sobre el receptor 5- HT_{2C} de la serotonina

15 Membranas de células hr5- HT_{2C} CHO recombinantes humanas (Biosignal Packard, EE.UU.) y ³H- Mesulergina (NEN Life Science Products, EE.UU., 1 nM) se utilizan para medir la afinidad de unión de los compuestos al receptor 5- HT_{2C} humano. La unión no específica se evaluó en presencia de 1 μ M Mesulergina. Cincuenta μ L de cada membrana, ligando y compuesto en un volumen total de 250 μ L se incubaron en placas de 96 pocillos
20 durante 60 min a 22 ° C en un buffer conteniendo 50 mM Tris, ácido ascórbico al 0.1%, Pargilina 10 μ M, pH 7,7. Las placas se filtraron, se lavaron 3 veces en Tris 50 mM enfriado con hielo, se secaron y se midieron en Topcount.

Células CHO- K1 que coexpresan la apoaeucorina mitocondrial, serotonina 5- HT_{2Cne} recombinante y la proteína G G α 16 promiscua, cultivadas hasta la fase semilogarítmica en
25 medio de cultivo sin antibióticos fueron separadas con PBS- EDTA, centrifugadas y resuspendidas en buffer de ensayo (DMEM/Ham 's F12 con HEPES, sin rojo de fenol + proteasa BSA libre al 0,1%), a una concentración de 1×10^6 células/ml. Las células se incubaron a temperatura ambiente durante al menos 4 h con colenterazina h. El agonista de

referencia fue un- metil- 5- HT. Para la prueba de agonista, 50µL de la suspensión celular se mezclaron con 50µL de agonista prueba o de referencia en una placa de 96 pozos. La emisión resultante de luz se registra utilizando el luminómetro Hamamatsu Functional Drug Screening System 6000 (FDSS 6000). La actividad agonista del compuesto de ensayo se expresó como un porcentaje de la actividad del agonista de referencia en su concentración EC₁₀₀.

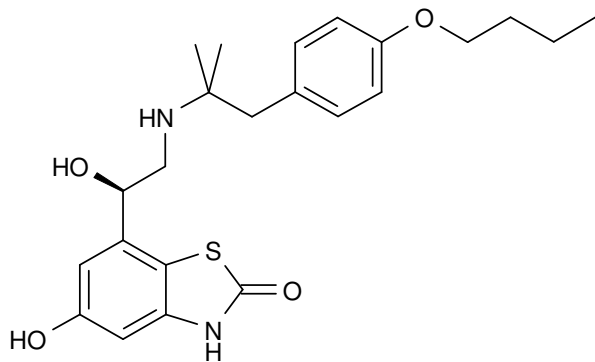
Serotonina 5- HT _{2C}	Unión	CHO EC ₅₀ (E _{max} %)
5- HT	n.d.	0,24 nM
Compuesto A (R)	11 µM	280 nM (83%)
Compuesto B (S)	0,8 µM	19,7 nM (99%)
Compuesto A/B	1,7 µM	25 nM (113%)

El compuesto A es de 50- veces menos activo en 5- HT_{2C} en comparación con la actividad agonista de β₂AR (5,6 nM), mientras que su enantiómero el Compuesto B es muy débil en β₂ AR con EC₅₀ de 950 nM pero mucho más potente sobre 5- HT_{2C} con EC₅₀ de 19.7 nM, mostrando selectividad invertida en el blanco.

El compuesto A también es más de 10- veces menos activo en 5- HT_{2C} en comparación con el racemato o el enantiómero (S), lo que sugiere que el perfil de efectos secundarios de este compuesto es ventajoso.

Reivindicaciones:

1. Un compuesto de la fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable que es



5

(I)

2. Un compuesto según la reivindicación 1 que es (*R*)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona en forma libre.

10

3. Un compuesto según la reivindicación 1 que es (*R*)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona en forma de una sal de acetato.

15

4. Un compuesto según la reivindicación 1 que es (*R*)- 7- (2- (1- (4- butoxifenil)- 2- metilpropan- 2- ilamino)- 1- hidroxietil)- 5- hidroxibenzo[d]tiazol- 2(3H)- ona en forma de una sal de glicolato.

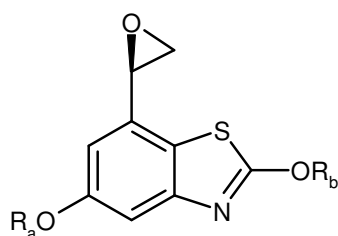
5. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
- 5 6. Una composición farmacéutica según la reivindicación 5 en donde uno de los vehículos farmacéuticamente aceptables es el alcohol bencílico.
7. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y uno o más co- agentes terapéuticamente activos.
- 10 8. Un método de tratamiento o prevención de la distrofia muscular, atrofia por desuso, caquexia o sarcopenia, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en un sujeto en necesidad del mismo.
- 15 9. Un método según la reivindicación 8, en donde el compuesto se administra por infusión subcutánea.
- 20 10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para utilizar como un medicamento.
11. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para utilizar en el tratamiento o prevención de la distrofia muscular, atrofia por desuso, caquexia o sarcopenia.
- 25

12. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la distrofia muscular, atrofia por desuso, caquexia o sarcopenia.

5

13. Un proceso para la fabricación de un compuesto de la fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, que incluye las etapas de:

- a. la reacción de un compuesto de la fórmula (IIa) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable



(IIa)

10

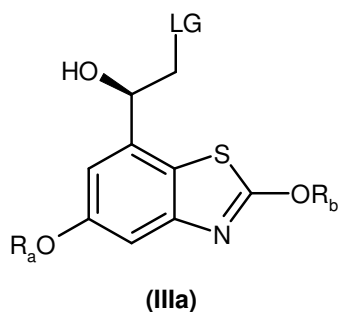
en el que Ra y Rb son grupos protectores con 2 - (4- butoxi- fenil) - 1,1-dimetil- etilamina;

- b. la escisión de los grupos protectores aún presentes;
- c. la recuperación del compuesto así obtenible de la fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

15

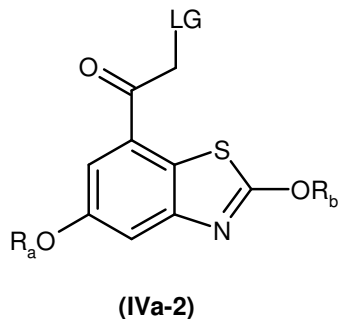
14. Un proceso para la fabricación de un compuesto de la fórmula (I) en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 13 en el que el compuesto se obtiene (IIa) mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (IIIa) en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable

20



en el que R_a y R_b son grupos protectores y LG es un grupo saliente, con una base y opcionalmente un catalizador de transferencia de fase.

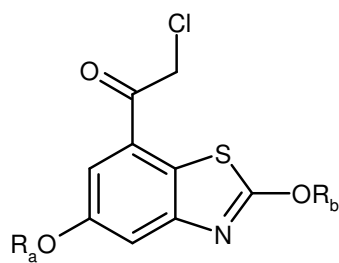
- 5 15. Un proceso para la fabricación de un compuesto de la fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 14 en el que el compuesto (IIIa) se obtiene mediante la reducción estereoselectiva de un compuesto de la fórmula (IVa- 2) en libre forma o en forma de sal farmacéuticamente aceptable



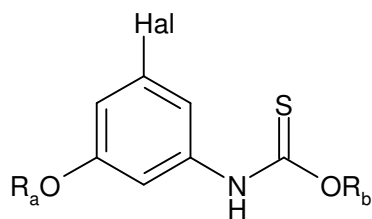
- 10 en el que R_a y R_b son grupos protectores y LG es un grupo saliente.

16. Un proceso según la reivindicación 15 en el que LG es cloro.

- 15 17. Un proceso según la reivindicación 16 en el que el compuesto (IVa'- 2) en la forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable

**(IVa'-2)**

se obtiene por la reacción de un compuesto de la fórmula (Va) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable

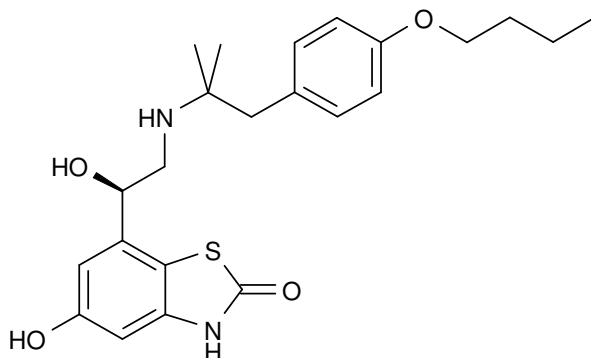
**(Va)**

- 5 en el que R_a y R_b son grupos protectores, y Hal es un halógeno con 2- cloro- N- metoxi- N- metil- acetamida en presencia de una base fuerte.

54774

Resumen

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable



5 (I)

un método para fabricar el compuesto de la invención, y sus usos terapéuticos. La presente invención proporciona además una combinación de agentes farmacológicamente activos y composiciones farmacéuticas.

54774

Figuras

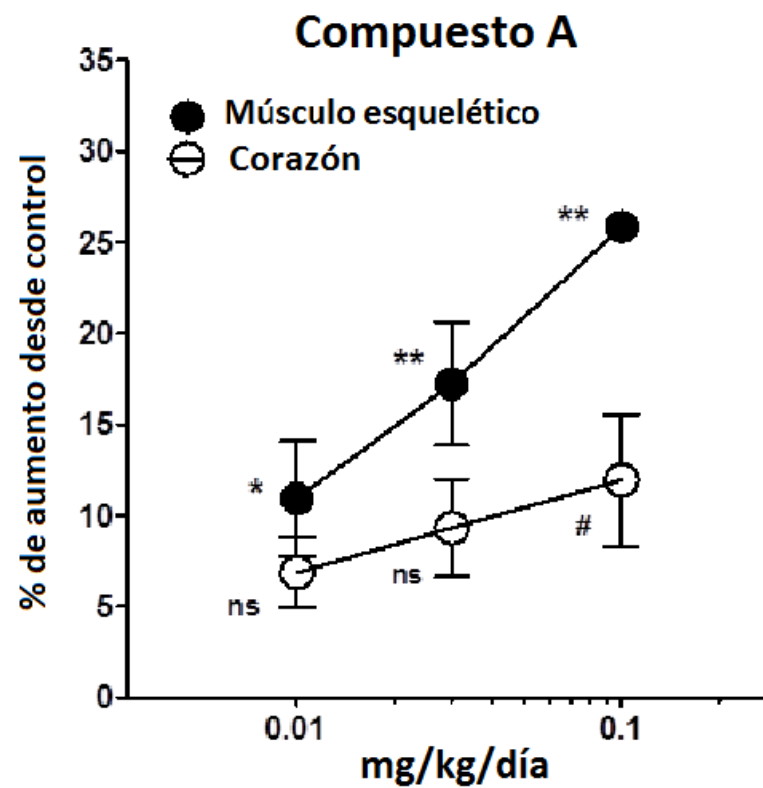
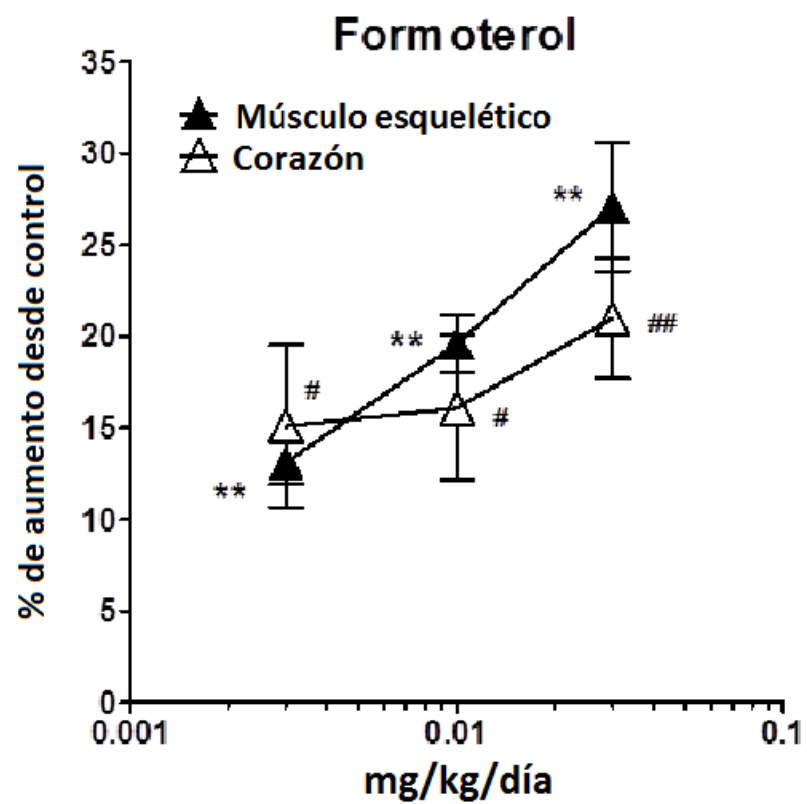


FIG 1

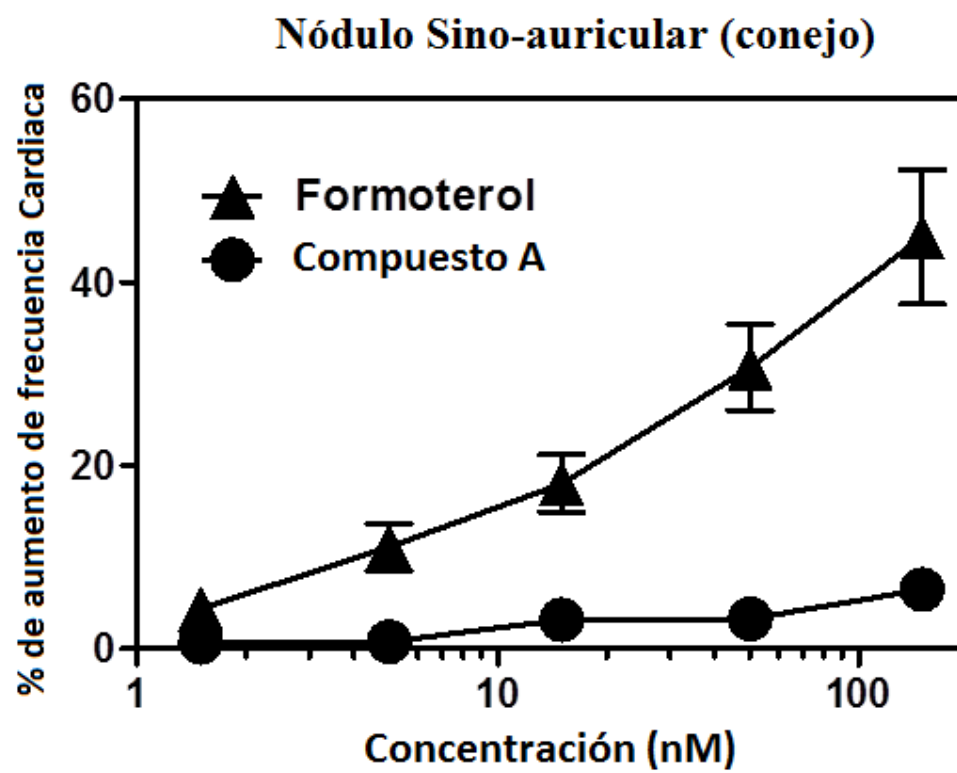


FIG 2a

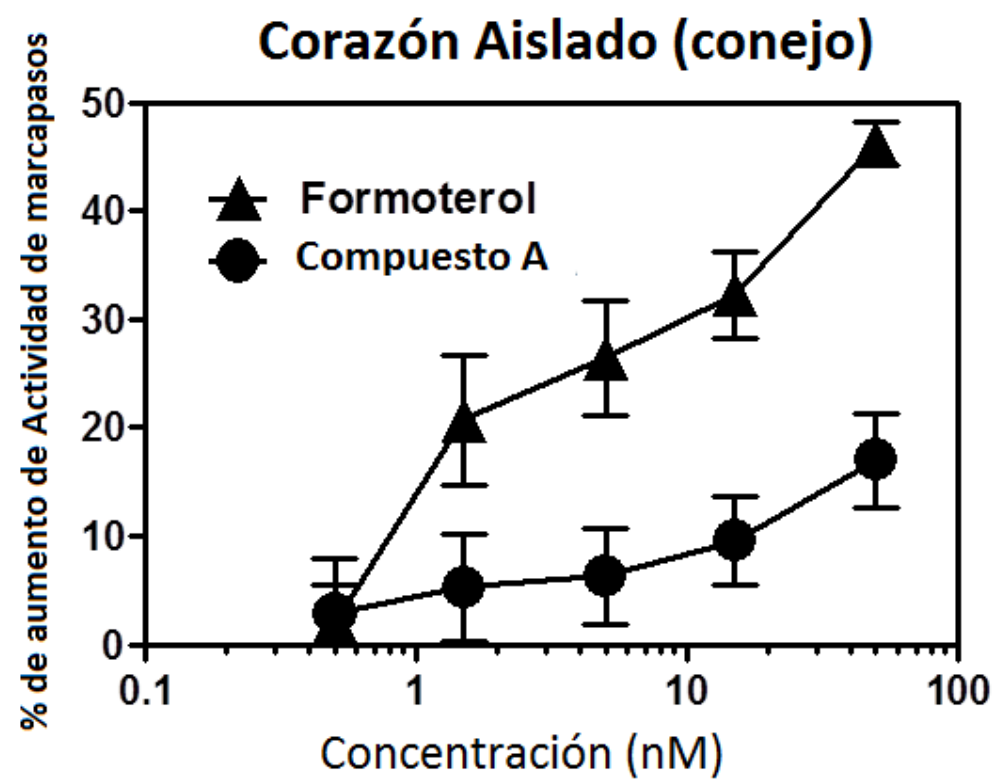


FIG 2b

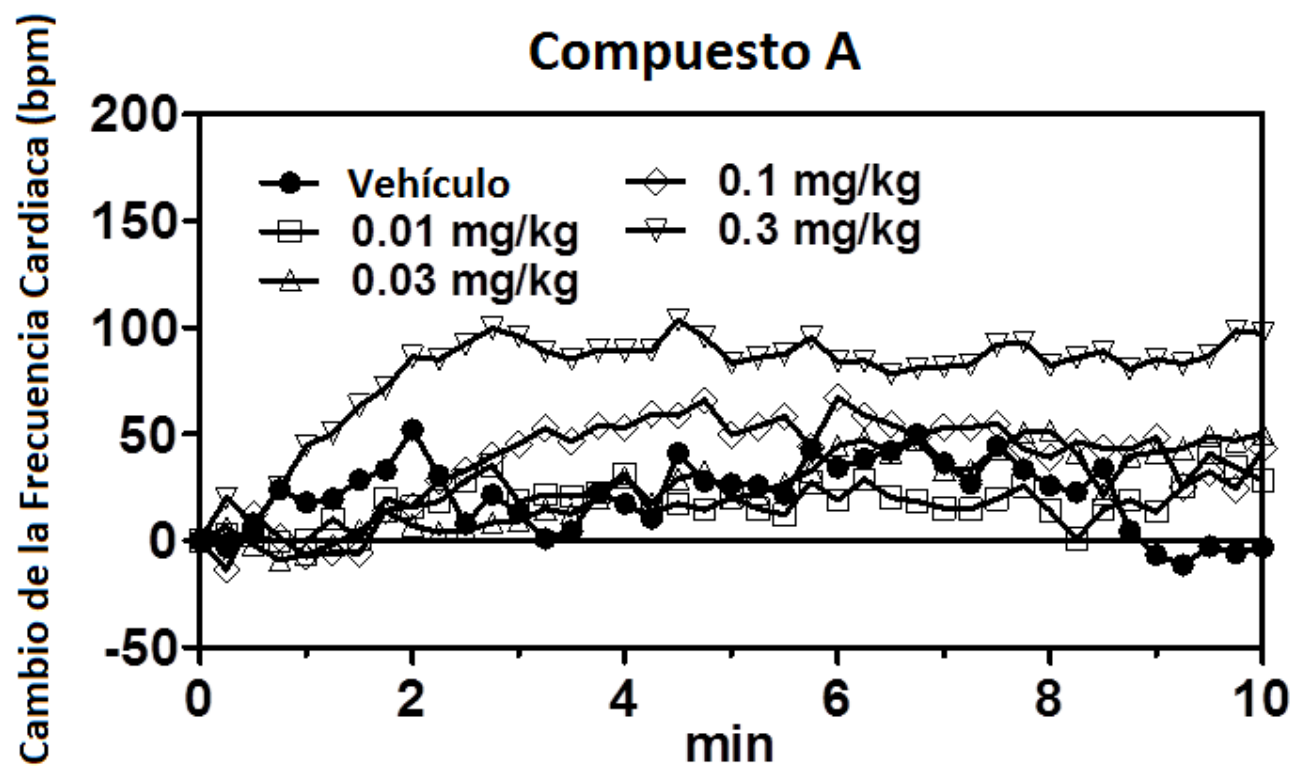


FIG 3a

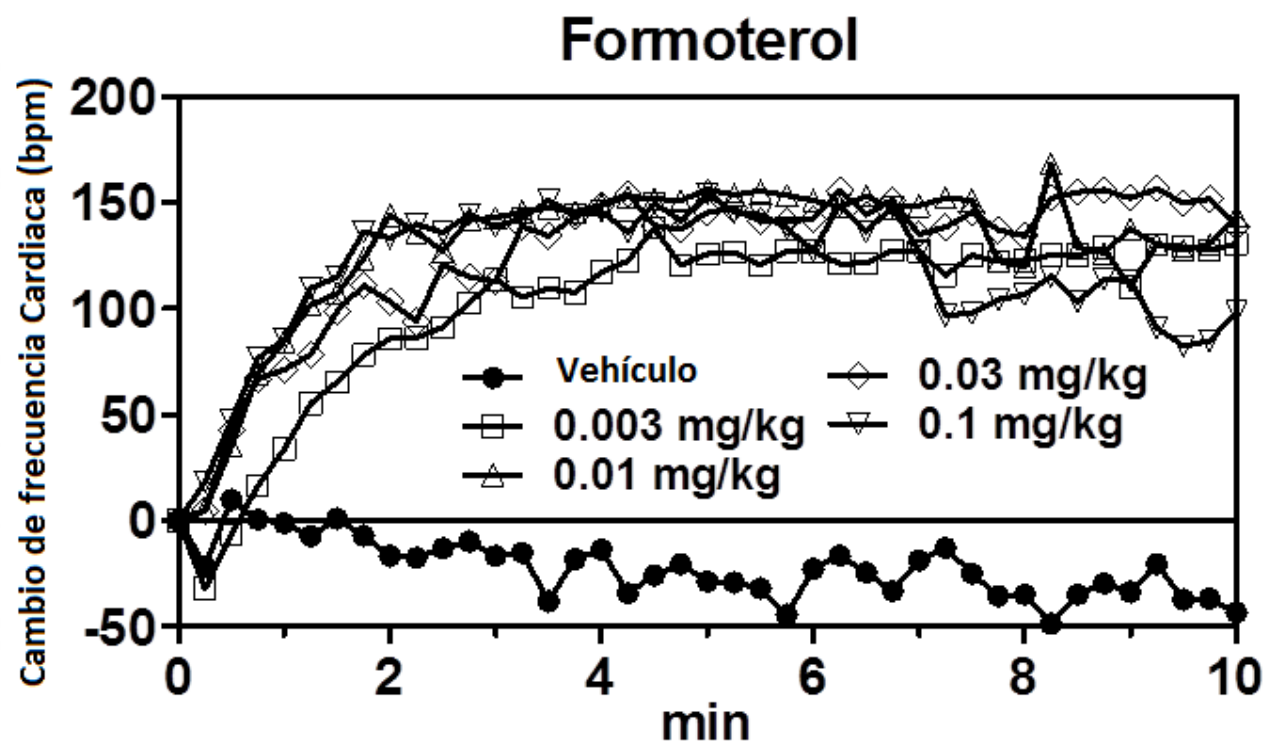


FIG 3b

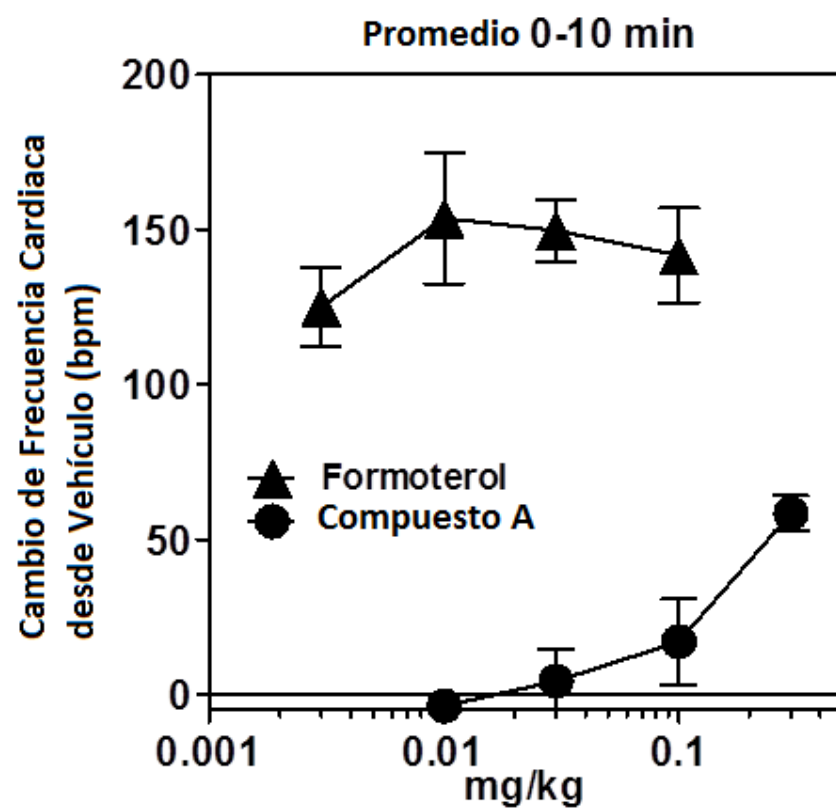


FIG 3c

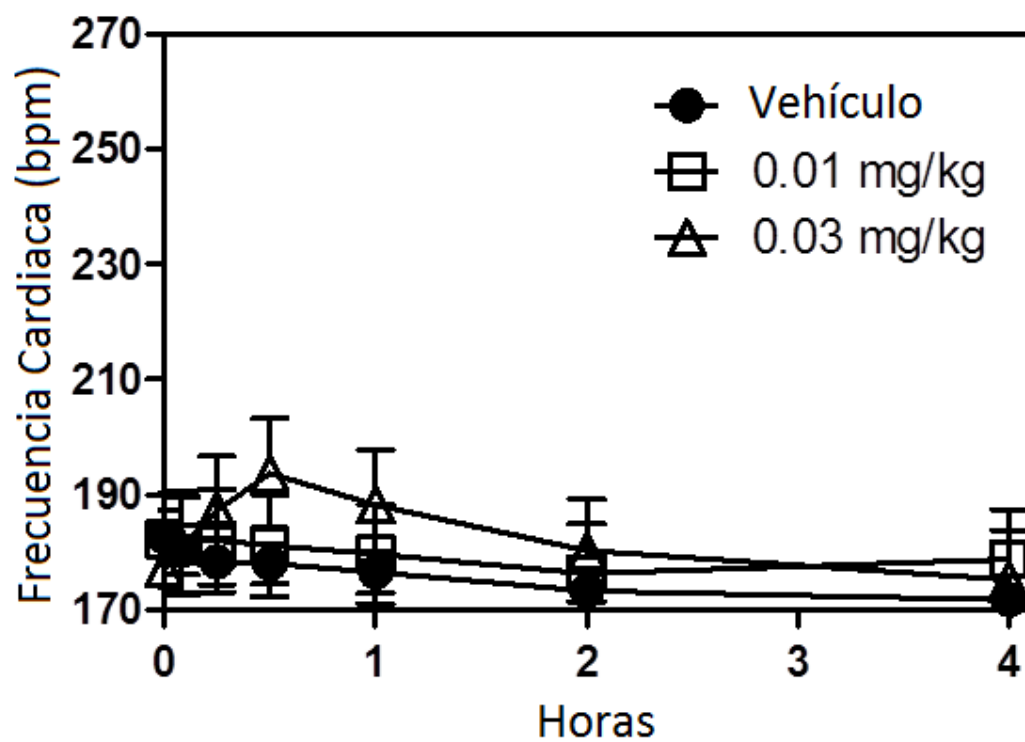
Compuesto A

FIG 4a

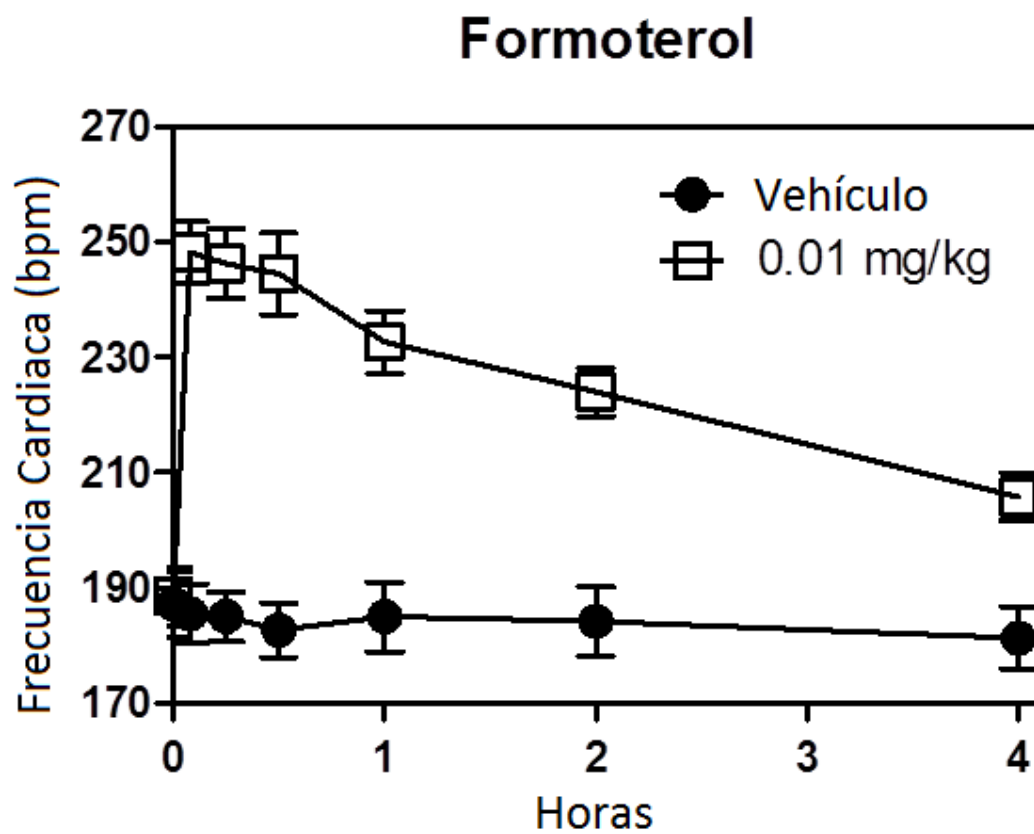


FIG 4b

Patrón de Difracción de Rayos-X de polvos del Compuesto A de base libre cristalina

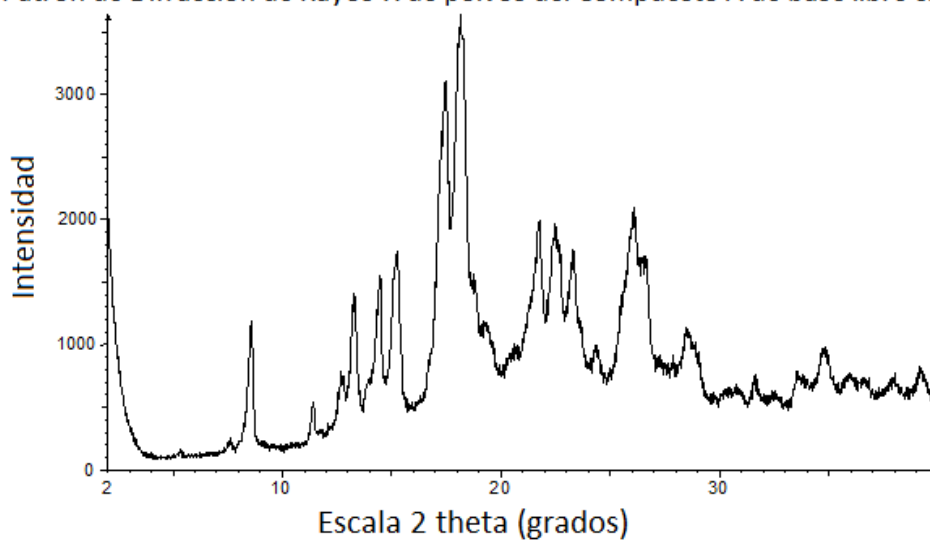
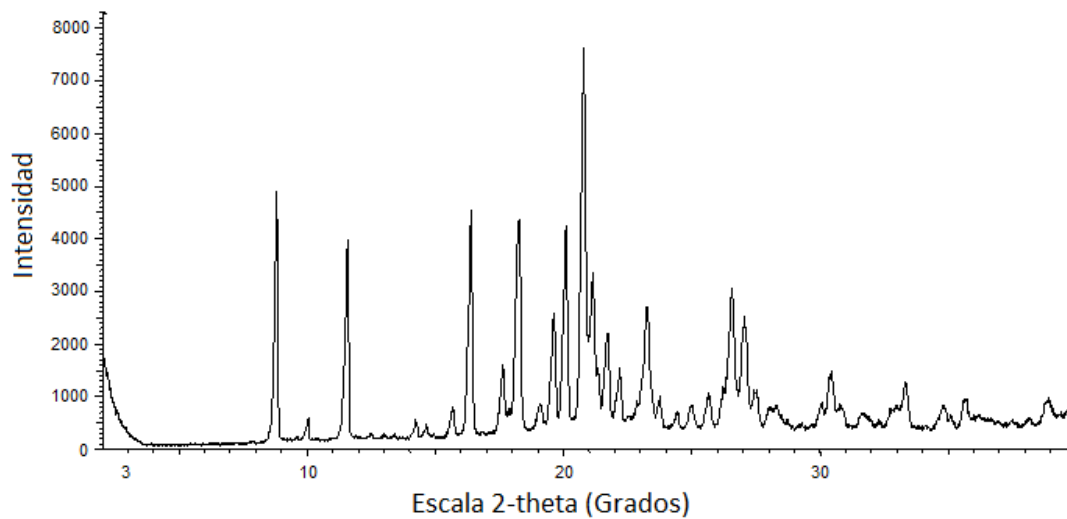
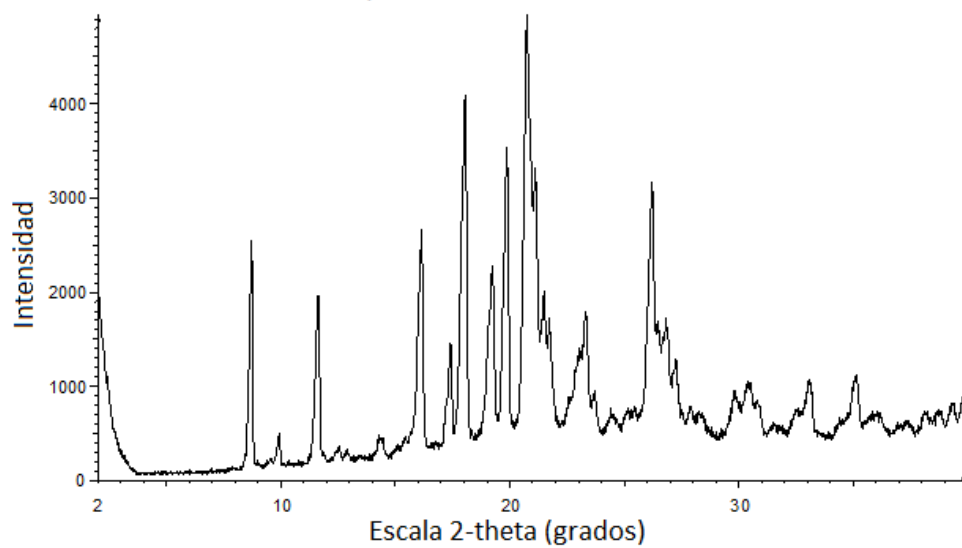


FIG 5

Patrón de Difracción de Rayos-X de Polvos de la Sal de Acetato Cristalina del Compuesto A

**FIG 6**

Patrón de Difracción de Rayos-X de Polvos de la Sal de Glicolato Cristalina del Compuesto A

**FIG 7**

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 54774WOPCT02	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/IB2012/054580	International filing date (<i>day/month/year</i>) 05/09/2012	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 06/09/2011
Applicant NOVARTIS AG		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
- ☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
- ☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
- ☐ as suggested by the applicant
- ☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
- ☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2012/054580

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D277/68 A61K31/428 A61P21/00
ADD.

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)

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 practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS 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	US 2008/096940 A1 (FAIRHURST ROBIN A [GB]) 24 April 2008 (2008-04-24) cited in the application abstract page 7; example 4 page 10; examples 1 and 2-17 claims 1, 4, 10, 13-16 page 5, paragraph [0059] -----	1-17



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family 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 application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation 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 principle 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 November 2012

Date of mailing of the international search report

13/11/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Beligny, Samuel

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2012/054580

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2008096940	A1	24-04-2008	AT 520676 T 15-09-2011
		AU 2005308909 A1 01-06-2006	
		BR PI0517894 A 21-10-2008	
		CA 2586443 A1 01-06-2006	
		CN 101065370 A 31-10-2007	
		DK 1819686 T3 05-12-2011	
		EP 1819686 A1 22-08-2007	
		EP 2305659 A1 06-04-2011	
		ES 2370833 T3 23-12-2011	
		JP 4648950 B2 09-03-2011	
		JP 2008520618 A 19-06-2008	
		KR 20070067733 A 28-06-2007	
		PL 1819686 T3 31-01-2012	
		PT 1819686 E 11-10-2011	
		SI 1819686 T1 30-12-2011	
		US 2008096940 A1 24-04-2008	
		US 2012041041 A1 16-02-2012	
		WO 2006056471 A1 01-06-2006	
