



Organización CSA Ltda

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

08-8387

21. EXPEDIENTE N° _____

54. TÍTULO "DERIVADOS DE BENZOTIAZOLONA NOVEDOSOS" _____

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 277/68 y A61K 31/428 _____

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB _____

DOMICILIO SODERTALJE, SUECIA _____

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215 _____

22. BOGOTÁ, D.C. 29 ENE. 2008 _____

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-008387- -00000-0000

Fecha: 2008-01-29 15:48:17 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 199

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: S-151 85 Södertälje, Suecia

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia

Lugar de Constitución: Suecia.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: **BONNERT, Roger; FLAHERTY, Alice; PAIRAUDEAU, Garry y STOCKS, Michael.**

Dirección: AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough Leicestershire LE11 5RH; 10 Endsleigh Estate, Carrigaline, Cork.

Nacionalidad o Domicilio: Reino Unido e Irlanda.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE2006/000927

Fecha: 03/08/06

Publicación Internacional No. WO 2007/018461 A1

Fecha: 15/02/07

⑥

Título (54) "DERIVADOS DE BENZOTIAZOLONA NOVEDOSOS"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 277/68 y A61K 31/428

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SE
SE
SE

09-08-05
30-08-05
08-03-06

0501793-4
0501914-6
0600515-1

⑨

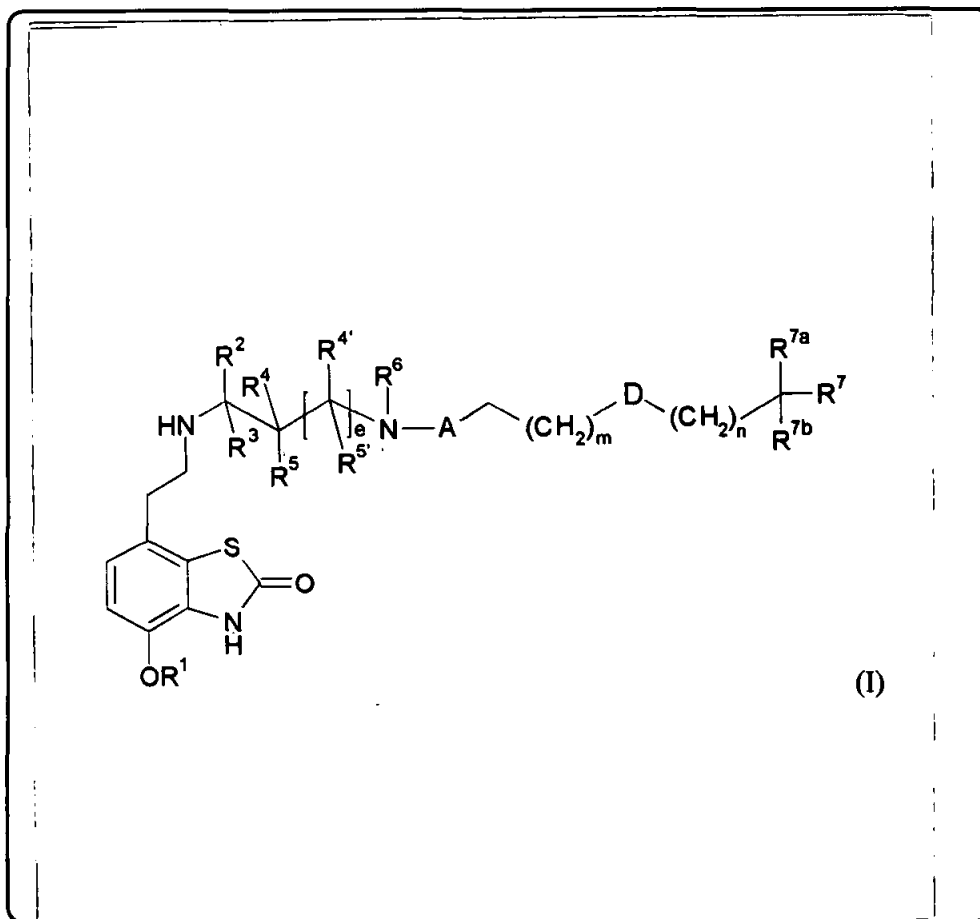
Comprobante de Pago No. 08-5,657

Fecha: Enero 22 de 2008

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

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-008387- -00000-0000

Fecha: 2008-01-29 15:48:17 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 199

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 5,657
FECHA : ENERO 22 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2663687	22/01/2008	7,198,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

3

ANEXO

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


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

3

24

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-397 de un documento escrito en Inglés,
la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia
Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del
Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA
LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ otorgado por **AstraZeneca AB**

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

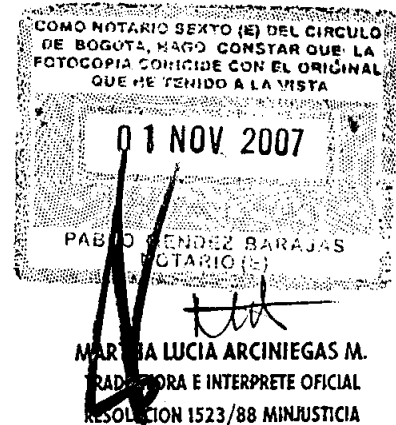
Certificación Notarial

Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,
John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra



APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

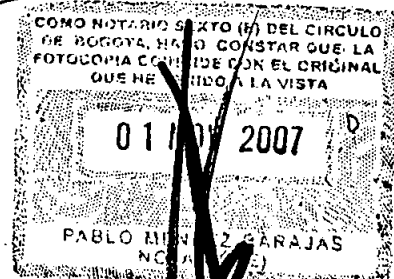
1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento público
2. ha sido firmado por **John Haig Erkserdjian**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

Certificado

5. en Londres
6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. **G479981**
9. Timbre/Sello
Aparece el Sello de la Oficina
de Asuntos Exteriores y del Commonwealth
10. Firma
E.M. Fitzgerald

Según mi leal saber y entender, ésta en una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.

Martha Lucia Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA



2007
206
SE
MEXICO

250169
Mariano Acosta
CALLE DE LA
BARRA DE LA
CALLE DE LA
CALLE DE LA

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
DE BORJOYA, NAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
01 NOV 2007
PABLO MENDEZ PARAS
NOTARIO (E)

Handwritten signature

Handwritten signature

Los abajo firmados, AstraZeneca AB, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

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

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

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

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004 en Macclesfield, Inglaterra

The undersigned, AstraZeneca AB, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

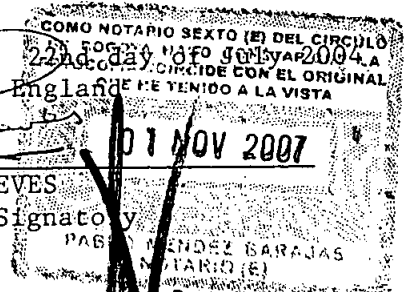
hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents,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

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

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

Given and signed this 22nd day of July 2004 at Macclesfield, England

SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

{ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció
Simon Richard Reeves, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es firmante autorizado

de, **AstraZeneca AB**,
la compañía nombrada en el documento que duly authorised signatory of, **AstraZeneca AB**,
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia
, domiciliada en la
ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un período de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Stockholm
, con fecha Oct. 31/1913
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

On this 26th day of July, 2004,
personally Simon Richard Reeves
came

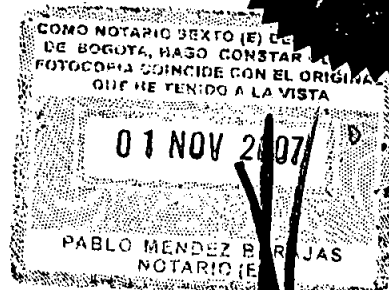
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the a
duly authorised signatory of, **AstraZeneca AB**,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden

, domiciled at
Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,
Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
STOCKHOLM
under date of 31 October 1913
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.

J. H. Hsiao
Notary Public
Wilkesbarre
Pennsylvania
England



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **John Haig Ekserdjian**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres
6. the/le **02 August 2004**
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G479981**

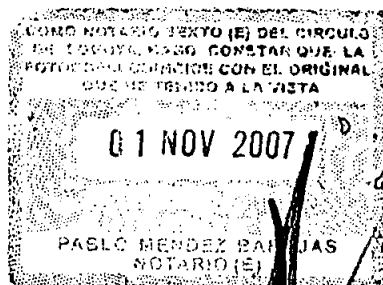
9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **E. M. Fitzgerald**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.





3.1. PROPUESTA ECONÓMICA (PROYECTO 1)

ITEM (*)	DESCRIPCIÓN	TOTAL
	SERVICIO DE ORGANIZACIÓN FÍSICA Y TÉCNICA DE LA SERIE DOCUMENTAL DE HISTORIAS VEHICULARES EN LA SECRETARIA DE TRÁNSITO Y TRANSPORTE DEL MUNICIPIO DE IBAGUIÉ, EN CUMPLIMIENTO DE LA LEY 594 DE 2000	\$ 58'189.656.00

VALOR ANTES DE IVA	\$58'189.656.00
IVA	\$9'310.344.96
VALOR OFERTA (pesos colombianos)	\$67'500.000.96

- < La oferta está en moneda legal colombiana.
- < La oferta es por el valor total del Proyecto 1. Este valor incluye la totalidad de los costos directos e indirectos que genere el suministro y la prestación de los servicios y demás inherentes a la ejecución, los cuales por ningún motivo se considerarán costos adicionales.
- < Auxiliares Ofrecidos: cinco (5).
- < Cantidad de expedientes a organizar: veinte mil (20.000).

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO. S.A.

ABOGADOS

CALLE 72 No. 5-83 5o. PISO

APARTADO AEREO 12304

TELEFAX: 606 9701 - 6069702 - 606 9703 - 606 9704

BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

ASTRAZENECA AB

SOLICITUD DE PATENTE PCT

SOLICITUD INTERNACIONAL No. PCT/EP2006/000927

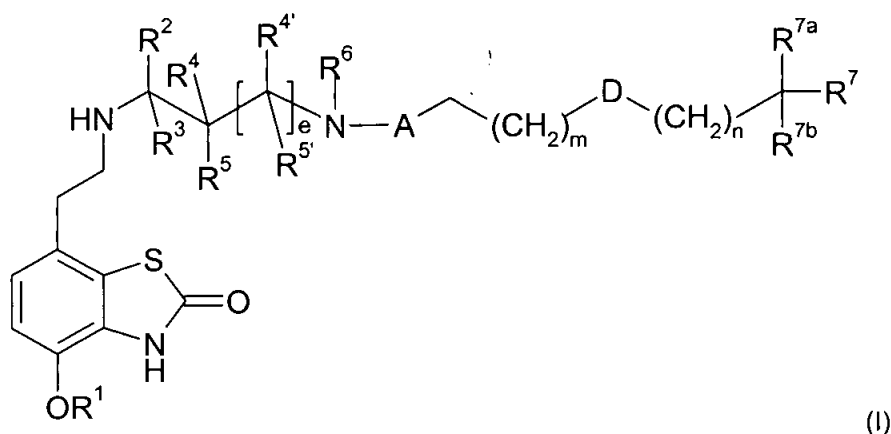
ARTE FINAL (1)

(21) N° de solicitud:				(51) Int Cl:	C07D 277/68 y A61K 31/428
(22) Fecha de solicitud:				(71) Solicitante(s)	ASTRAZENECA AB
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País	(72) Inventor(es)	BONNERT, Roger; FLAHERTY, Alice; PAIRAUDEAU, Garry y STOCKS, Michael.
	0501793-4	09-08-05	SE		
	0501914-6	30-08-05	SE		
	0600515-1	08-03-06	SE	(74) Apoderado:	ALICIA LLOREDA RICAURTE
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 09-03-08				(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT				Fecha:	15/02/07
Fecha de presentación de la solicitud: 03/08/06				N° publicación:	WO 2007/018461 A1
No. de solicitud PCT/SE2006/000927					
(54) Título: "DERIVADOS DE BENZOTIAZOLONA NOVEDOSOS"					

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1:

Un compuesto de formula (I):



en donde

R¹ representa hidrógeno;

Cada uno de R², R³, R⁴, R⁵, R⁴' y R⁵' representa independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

e es 0 o 1;

A representa CH₂, C(O) o S(O)₂;

D representa oxígeno, azufre o NR⁸;

m es un entero de 0 a 3;

n es un entero de 0 a 3;

R⁶ representa un grupo -(X)ₚ-Y-(Z)ₑ-R¹⁰;

X y Z representan cada uno independientemente un grupo alquileo C₁-C₆ sustituido opcionalmente por halógeno, trifluorometilo, amino (NH₂), (di)-alquilamino C₁-C₆, (di)-alquilamino C₁-C₆ carbonilo, alquilC₁-C₆ carbonilamino, sulfonamido (-SO₂NH₂) o (di)-alquil C₁-C₆ aminosulfonilo;

p y q cada uno representa independientemente 0 o 1;

Y representa un enlace, oxígeno, azufre, CH₂, C(O) o NR⁹; siempre que cuando p es 0 Y no es azufre;

R⁷ᵃ y R⁷ᵇ son, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R⁸ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R⁹ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R¹⁰ representa hidrógeno, o un sistema de anillo de 3 a 10 miembros saturado o insaturado que comprende opcionalmente al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el sistema de anillo opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometilo, ciano, carboxilo, hidroxilo, nitro, -S(O)_rR¹⁵, -NR¹⁶S(O)₂R¹⁷, -C(O)NR¹⁸R¹⁹, -NHC(O)R²⁰, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, alcoxycarbonilo C₁-C₆ o un sistema de anillo monicíclico de 4 a 7 miembros saturado o insaturado que comprende opcionalmente al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando a su vez el sistema de anillo monicíclico opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, -NR²¹S(O)₂R²², -NHC(O)R²³ o alcoxi C₁-C₆;

R¹⁶, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹ y R²³ representa cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R¹⁵, R¹⁷ y R²² representan cada uno independientemente alquilo C₁-C₆;
r es 0, 1 o 2;

R⁷ representa un sistema de anillo aromático o heteroaromático de 5 a 14 miembros que está opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, carboxilo, alquilo C₁-C₆ (opcionalmente sustituido por -NR²⁴R²⁵), alcoxi C₁-C₆ (opcionalmente sustituido por -NR²⁶R²⁷), alcoxycarbonilo C₁-C₆, -NR²⁸R²⁹, alquilcarbonilamino C₁-C₆, alquilsulfonilamino C₁-C₆, fenilsulfonilamino, -C(O)NHR³⁰, -SO₂NHR³³, alquilo C₀-C₆ -R³⁴, o un fenilo o anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros (cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o -NR³⁵R³⁶);

R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸ y R²⁹ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R³⁰ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, fenilo-alquilo C₀-C₆ o alquilenos C₂-C₆ -NR³¹R³²;

Cualquiera de R³¹ y R³² representa cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆, o R³¹ y R³² junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo de anillo adicional seleccionado de nitrógeno y oxígeno;

R³³ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, fenilo-alquilo C₀-C₆ o alquilenos C₂-C₆ -NR³⁷R³⁸;

R³⁴ representa un anillo saturado que contiene nitrógeno, de 5 o 6 miembros;

R³⁵ y R³⁶ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆; y

Cualquiera R³⁷ y R³⁸ representa cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆, o R³⁷ y R³⁸ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo de anillo adicional seleccionado de nitrógeno y oxígeno; con la condición que R⁶ no representa hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ no sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



Industria y Comercio

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 29-01-08

(51) Clasificación Internacional: C07D 277/68 y A61K 31/428

(71) Solicitante(s) **ASTRAZENECA AB**

(72) Inventor(es) **BONNERT, Roger; FLAHERTY, Alice; PAIRAUDEAU, Garry y STOCKS, Michael.**

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) <i>No. Prioridad</i>	(32) <i>Fecha</i>	(33) <i>País</i>
	0501793-4	09-08-05	SE
	0501914-6	30-08-05	SE
	0600515-1	08-03-06	SE

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 09-03-08

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **15-02-07**

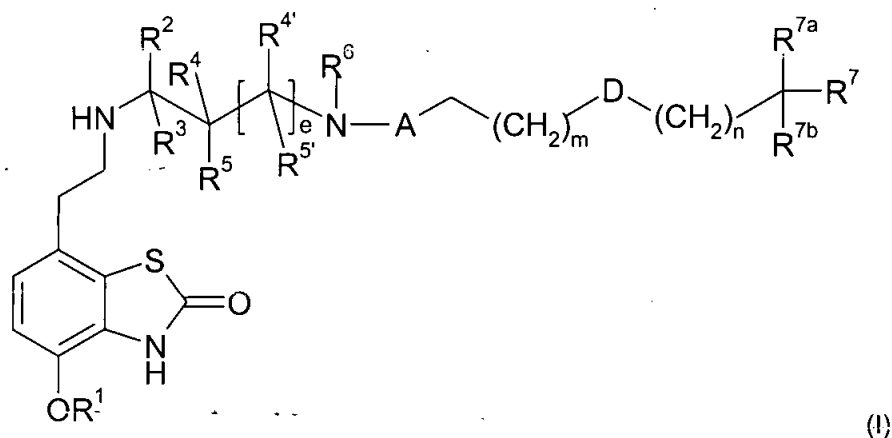
Fecha de presentación de la solicitud: **03-08-06**

N° publicación: **WO 2007/018461 A1**

No. De solicitud **PCT/SE2006/000927**

(84) Título: **"DERIVADOS DE BENZOTIAZOLONA NOVEDOSOS"**

Un compuesto de formula (I):



en donde

R¹ representa hidrógeno;

Cada uno de R², R³, R⁴, R⁵, R⁴' y R⁵' representa independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

e es 0 o 1;

A representa CH₂, C(O) o S(O)₂;

D representa oxígeno, azufre o NR⁸;

m es un entero de 0 a 3;

n es un entero de 0 a 3;

R⁶ representa un grupo -(X)ₚ-Y-(Z)ₑ-R¹⁰;

X y Z representan cada uno independientemente un grupo alquileo C₁-C₆ sustituido opcionalmente por halógeno, trifluorometilo, amino (NH₂), (di)-alquilamino C₁-C₆, (di)-alquilamino C₁-C₆ carbonilo, alquilC₁-C₆ carbonilamino, sulfonamido (-SO₂NH₂) o (di)-alquil C₁-C₆ aminosulfonilo;

p y q cada uno representa independientemente 0 o 1;

Y representa un enlace, oxígeno, azufre, CH₂, C(O) o NR⁹; siempre que cuando p es 0 Y no es azufre;

R⁷ᵃ y R⁷ᵇ son, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R⁸ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R⁹ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R¹⁰ representa hidrógeno, o un sistema de anillo de 3 a 10 miembros saturado o insaturado que comprende opcionalmente al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el sistema de anillo opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometilo, ciano, carboxilo, hidroxilo, nitro, -S(O)R¹⁵, -NR¹⁶S(O)₂R¹⁷, -C(O)NR¹⁸R¹⁹, -NHC(O)R²⁰, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, alcoxycarbonilo C₁-C₆ o un sistema de anillo monicíclico de 4 a 7 miembros saturado o insaturado que comprende opcionalmente al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando a su vez el sistema de anillo monicíclico opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, -NR²¹S(O)₂R²², -NHC(O)R²³ o alcoxi C₁-C₆;

R¹⁶, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹ y R²³ representa cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R¹⁵, R¹⁷ y R²² representan cada uno independientemente alquilo C₁-C₆;

r es 0, 1 o 2;

R⁷ representa un sistema de anillo aromático o heteroaromático de 5 a 14 miembros que está opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, carboxilo, alquilo C₁-C₆ (opcionalmente sustituido por -NR²⁴R²⁵), alcoxi C₁-C₆ (opcionalmente sustituido por -NR²⁶R²⁷), alcoxycarbonilo C₁-C₆, -NR²⁸R²⁹, alquilcarbonilamino C₁-C₆, alquilsulfonilamino C₁-C₆, fenilsulfonilamino, -C(O)NHR³⁰, -SO₂NHR³³, alquilo C₀-C₆ -R³⁴, o un fenilo o anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros (cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o -NR³⁵R³⁶);

R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸ y R²⁹ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R³⁰ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, fenilo-alquilo C₀-C₆ o alquileo C₂-C₆ -NR³¹R³²;

Cualquiera de R³¹ y R³² representa cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆, o R³¹ y R³² junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo de anillo adicional seleccionado de nitrógeno y oxígeno;

R³³ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, fenilo-alquilo C₀-C₆ o alquileo C₂-C₆ -NR³⁷R³⁸;

R³⁴ representa un anillo saturado que contiene nitrógeno, de 5 o 6 miembros;

R³⁵ y R³⁶ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆; y

Cualquiera R³⁷ y R³⁸ representa cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆, o R³⁷ y R³⁸ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo de anillo adicional seleccionado de nitrógeno y oxígeno; con la condición que R⁶ no representa hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ no sustituido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2006/000927

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC: ver hoja extra

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

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

IPC: C07D, A61K, A61P, C07D

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

SE, DK, FI, NO clases como arriba

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

EPO-INTERNO, WPI DATO, PAJ

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	AUSTIN P. RUPERT et al : J. Med. Chem. 2003, 46, p. 3210-3220, "OSAR y el diseño racional de antagonistas duales de larga actividad del receptor D2/Beta2-adrenoceptor" página 3210, columna izquierda, ejemplos 26, 28, 31, 34, 40, 47, 67, 71, 75, 77, 87 y 96	1-20, 22-29
A	---	21
X	WO 9710227 A1 (ASTRA PHARMACEUTICALS LIMITED), 20 de Marzo de 1997 (20.03.1997), página 9, línea 7 - línea 8; página 11, línea 27 - página 12, línea 2, ejemplo 2	1-29

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

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

° Categorías especiales de documentos citados:

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

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

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

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

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

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

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

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

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

27 de Octubre de 2006

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

27-10-2006

Nombre y dirección de correo de ISA

Swedish Patent Office
Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM
Facsimile No. +46 8 866 02 86

Funcionario autorizado

Eva Johansson/MP

Teléfono No. +46 8 782 25 00

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2006/000927

Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
2. ☒ Reivindicaciones Nos.: 26-28
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

Las reivindicaciones 26-28 se refieren a un método de tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o por terapia, así como también diagnóstico
3. ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

- Comentario sobre Protesta ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estaban acompañados por la protesta del solicitante y, si es el caso, el pago de un derecho de protesta.
- ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estaban acompañados por la protesta del solicitante pero el derecho de protesta que aplica no fue pagado dentro del límite de tiempo especificado en la invitación.
- ☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estaba acompañado de ninguna protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.
PCT/SE2006/000927

Casilla II.2

Métodos / Regla 39.1(iv). Sin embargo, se ha ejecutado una búsqueda para esas reivindicaciones. La búsqueda se ha basado en los supuestos efectos de los compuestos.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
 PCT/SE2006/000927

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	US 5648370 A (ROGER V. BONNERT ET AL), 15 de Julio de 1997 (15.07.1997), columna 6, línea 22 – línea 24; línea 42 – línea 52, ejemplo 19 -----	1-29
A	WO 9323385 A1 (FISONS PLC), 25 de Noviembre de 1993 (25.11.1993), página 7, línea 30 – página 8, línea 4, ejemplo 5 ----- -----	1-29

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.
PCT/SE2006/000927

Clasificación internacional de patentes (IPC)

C07D 277/68 (2006.01)

A61K 31/428 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 11/08 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

Descargue sus documentos de patentes en www.prv.se

Pueden descargarse los documentos de patente citados en www.prv.se siguiendo los enlaces:

- en búsquedas/inglés y servicios de consejería/documentos citados (servicio en inglés), ó
- e-tjänster/anförda dokument (servicio en sueco)

Utilice el número de solicitud como nombre de usuario.

La contraseña es **ZHFWIMBQLQ**.

Pueden ordenarse las copias en papel a un costo de 50 SEK por copia a partir de PRV InterPat (número de teléfono 08-782 28 85).

La literatura citada, si la hay, será adjuntada en forma de papel.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes 04/10/2006

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 2006/000927

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
NO 9710227 A1 20/03/1997		AT 190610 T 15/04/2000	
		AU 706094 B 10/06/1999	
		AU 6937196 A 01/04/1997	
		BR 9610316 A 06/07/1999	
		CA 2231003 A 20/03/1997	
		CN 1073098 B,C 17/10/2001	
		CN 1202163 A 16/12/1998	
		CN 1356323 A 03/07/2002	
		CY 2227 A 18/04/2003	
		CZ 9800740 A 12/08/1998	
		DE 69607183 D,T 23/11/2000	
		EE 3395 B 16/04/2001	
		EE 9800069 A 15/10/1998	
		EP 0850232 A,B 01/07/1998	
		SE 0850232 T3	
		ES 2146901 T 16/08/2000	
		GB 9518952 D 00/00/0000	
		GR 3033681 T 31/10/2000	
		HK 1008781 A 00/00/0000	
		HU 9802393 A 28/04/1999	
		IL 123639 A 21/04/2002	
		IL 141954 D 00/00/0000	
		IL 141955 D 00/00/0000	
		IL 141956 D 00/00/0000	
		IS 4679 A 04/03/1998	
		JP 3213327 B 02/10/2001	
		JP 11512422 T 26/10/1999	
		NO 310721 B 20/08/2001	
		NO 981104 A 14/05/1998	
		NZ 318007 A 29/07/1999	
		NZ 332395 A 25/02/1999	
		NZ 332396 A 25/02/1999	
		NZ 332397 A 25/02/1999	
		PL 325517 A 03/08/1998	
		PT 850232 T 31/08/2000	
		SK 29598 A 11/01/1999	
		SK 282394 B 07/01/2002	
		TR 9800457 T 00/00/0000	
		US 5846989 A 08/12/1998	
		US 5973167 A 26/10/1999	
		US 5977384 A 02/11/1999	
		US 6008365 A 28/12/1999	
		US 6080869 A 27/06/2000	
		ZA 9607639 A 17/03/1997	
		GB 9614346 D 00/00/0000	

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes 04/10/2006

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 2006/000927

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 5648370 A	15/07/1997	US 5763465 A	09/06/1998
		CA 2087321 A	15/07/1994
		CA 2136553 A,C	09/12/1993
		DE 69321835 D,T	12/05/1999
		DK 649418 T	12/07/1999
		EP 0649418 A,B	26/04/1995
		SE 0649418 T3	
		FI 945538 A	25/11/1994
		GB 2274415 A	27/07/1994
		GB 9301095 D	00/00/0000
		JP 3094452 B	03/10/2000
		JP 8503923 T	30/04/1996
		NO 304739 B	08/02/1999
		NO 944509 A	24/11/1994
		PL 172807 B	28/11/1997
		PL 172904 B	31/12/1997
		SK 143394 A	07/06/1995
		SK 281282 B	12/02/2001
		AT 204263 T	15/09/2001
		DE 69103395 D,T	15/12/1994
		DE 69132689 D,T	27/06/2002
		DK 558677 T	12/11/2001
		EP 0497048 A,B	05/08/1992
		SE 0497048 T3	
		EP 0558677 A,B	08/09/1993
		SE 0558677 T3	
		ES 2057787 T	16/10/1994
		ES 2163396 T	01/02/2002
		GB 9102042 D	00/00/0000
		JP 3281402 B	13/05/2002
		JP 4310329 A	02/11/1992
		JP 6502635 T	24/03/1994
		US 5237741 A	24/08/1993
		AU 8912891 A	11/06/1992
		GB 9025176 D	00/00/0000
		IE 914003 A	20/05/1992
		JP 2000290240 A	17/10/2000
		PT 99563 A,B	30/10/1992
		SG 47947 A	17/04/1998
		NO 9208708 A	29/05/1992
		GB 9025178 D	00/00/0000
		GB 9025180 D	00/00/0000
		AT 172726 T	15/11/1998
		AU 675649 B	13/02/1997
		AU 4334393 A	30/12/1993
		CN 1036393 B,C	12/11/1997
		CN 1085899 A	27/04/1994
		CZ 286905 B	16/08/2000
		CZ 9402916 A	15/03/1995
		DZ 1694 A	17/02/2002
		ES 2123652 T	16/01/1999
		GB 9211172 D	00/00/0000
		HU 71124 A	28/11/1995
		HU 211947 B	29/01/1996
		HU 9403387 D	00/00/0000

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes 04/10/2006

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 2006/000927

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 5648370 A	15/07/1997	HU 9500462 A	29/01/1996
		IL 105801 A	10/01/1997
		LV 12443 A,B	20/03/2000
		MA 22895 A	00/00/0000
		MX 9303145 A	30/06/1994
		NZ 253190 A	21/12/1995
		PH 31453 A	03/11/1998
		RU 2114108 C	27/06/1998
		SG 48068 A	17/04/1998
		WO 9324473 A	09/12/1993
		ZA 9303648 A	25/11/1993
		GB 9210632 D	00/00/0000
		WO 9323385 A	25/11/1993
WO 9323385 A1	25/11/1993	GB 9210632 D	00/00/0000
		US 5648370 A	15/07/1997
		US 5763465 A	09/06/1998

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2006/000927

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC: see extra sheet According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC: C07D, A61K, A61P, C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
SE,DK,FI,NO classes as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	AUSTIN P. RUPERT et al: J. Med. Chem. 2003, 46, p. 3210-3220, "OSAR and the Rational Design of Long-Acting Dual D2-Receptor/Beta2-Adrenoceptor Agonists" page 3210, left column, examples 26,28,31,34,40, 47,67,71,75,77,87 and 96	1-20,22-29
A	--	21
X	WO 9710227 A1 (ASTRA PHARMACEUTICALS LIMITED), 20 March 1997 (20.03.1997), page 9, line 7 - line 8; page 11, line 27 - page 12, line 2, example 2	1-29
	--	
☒ 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		Date of mailing of the international search report
27 October 2006		27-10-2006
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86		Authorized officer Eva Johansson/MP Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2006/000927

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to *subject matter not required to be searched by this Authority, namely:*

2. ☒ Claims Nos.: 26-28
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

Claims 26-28 relate to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as diagnostic

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Box II.2

methods /Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2006/000927

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5648370 A (ROGER V. BONNERT ET AL), 15 July 1997 (15.07.1997), column 6, line 22 - line 24; line 42 - line 52, example 19 --	1-29
A	WO 9323385 A1 (FISONS PLC), 25 November 1993 (25.11.1993), page 7, line 30 - page 8, line 4, example 5 -- -----	1-29

International patent classification (IPC)

C07D 277/68 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 11/08 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)

Download your patent documents at www.prv.se

The cited patent documents can be downloaded at www.prv.se by following the links:

- In English/Searches and advisory services/Cited documents (service in English) or
- e-tjänster/anförda dokument (service in Swedish).

Use the application number as username.

The password is **ZHFWIMBQLQ**.

Paper copies can be ordered at a cost of 50 SEK per copy from PRV InterPat (telephone number 08-782 28 85).

Cited literature, if any, will be enclosed in paper form.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

04/10/2006

International application No.

PCT/SE2006/000927

WO	9710227	A1	20/03/1997	AT	190610	T	15/04/2000
				AU	706094	B	10/06/1999
				AU	6937196	A	01/04/1997
				BR	9610316	A	06/07/1999
				CA	2231003	A	20/03/1997
				CN	1073098	B,C	17/10/2001
				CN	1202163	A	16/12/1998
				CN	1356323	A	03/07/2002
				CY	2227	A	18/04/2003
				CZ	9800740	A	12/08/1998
				DE	69607183	D,T	23/11/2000
				EE	3395	B	16/04/2001
				EE	9800069	A	15/10/1998
				EP	0850232	A,B	01/07/1998
				SE	0850232	T3	
				ES	2146901	T	16/08/2000
				GB	9518952	D	00/00/0000
				GR	3033681	T	31/10/2000
				HK	1008781	A	00/00/0000
				HU	9802393	A	28/04/1999
				IL	123639	A	21/04/2002
				IL	141954	D	00/00/0000
				IL	141955	D	00/00/0000
				IL	141956	D	00/00/0000
				IS	4679	A	04/03/1998
				JP	3213327	B	02/10/2001
				JP	11512422	T	26/10/1999
				NO	310721	B	20/08/2001
				NO	981104	A	14/05/1998
				NZ	318007	A	29/07/1999
				NZ	332395	A	25/02/1999
				NZ	332396	A	25/02/1999
				NZ	332397	A	25/02/1999
				PL	325517	A	03/08/1998
				PT	850232	T	31/08/2000
				SK	29598	A	11/01/1999
				SK	282394	B	07/01/2002
				TR	9800457	T	00/00/0000
				US	5846989	A	08/12/1998
				US	5973167	A	26/10/1999
				US	5977384	A	02/11/1999
				US	6008365	A	28/12/1999
				US	6080869	A	27/06/2000
				ZA	9607639	A	17/03/1997
				GB	9614346	D	00/00/0000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

04/10/2006

International application No.

PCT/SE2006/000927

US	5648370	A	15/07/1997	US	5763465	A	09/06/1998
				CA	2087321	A	15/07/1994
				CA	2136553	A,C	09/12/1993
				DE	69321835	D,T	12/05/1999
				DK	649418	T	12/07/1999
				EP	0649418	A,B	26/04/1995
				SE	0649418	T3	
				FI	945538	A	25/11/1994
				GB	2274415	A	27/07/1994
				GB	9301095	D	00/00/0000
				JP	3094452	B	03/10/2000
				JP	8503923	T	30/04/1996
				NO	304739	B	08/02/1999
				NO	944509	A	24/11/1994
				PL	172807	B	28/11/1997
				PL	172904	B	31/12/1997
				SK	143394	A	07/06/1995
				SK	281282	B	12/02/2001
				AT	204263	T	15/09/2001
				DE	69103395	D,T	15/12/1994
				DE	69132689	D,T	27/06/2002
				DK	558677	T	12/11/2001
				EP	0497048	A,B	05/08/1992
				SE	0497048	T3	
				EP	0558677	A,B	08/09/1993
				SE	0558677	T3	
				ES	2057787	T	16/10/1994
				ES	2163396	T	01/02/2002
				GB	9102042	D	00/00/0000
				JP	3281402	B	13/05/2002
				JP	4310329	A	02/11/1992
				JP	6502635	T	24/03/1994
				US	5237741	A	24/08/1993
				AU	8912891	A	11/06/1992
				GB	9025176	D	00/00/0000
				IE	914003	A	20/05/1992
				JP	2000290240	A	17/10/2000
				PT	99563	A,B	30/10/1992
				SG	47947	A	17/04/1998
				WO	9208708	A	29/05/1992
				GB	9025178	D	00/00/0000
				GB	9025180	D	00/00/0000
				AT	172726	T	15/11/1998
				AU	675649	B	13/02/1997
				AU	4334393	A	30/12/1993
				CN	1036393	B,C	12/11/1997
				CN	1085899	A	27/04/1994
				CZ	286905	B	16/08/2000
				CZ	9402916	A	15/03/1995
				DZ	1694	A	17/02/2002
				ES	2123652	T	16/01/1999
				GB	9211172	D	00/00/0000
				HU	71124	A	28/11/1995
				HU	211947	B	29/01/1996
				HU	9403387	D	00/00/0000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

04/10/2006

International application No.

PCT/SE2006/000927

US	5648370	A	15/07/1997	HU	9500462	A	29/01/1996
				IL	105801	A	10/01/1997
				LV	12443	A,B	20/03/2000
				MA	22895	A	00/00/0000
				MX	9303145	A	30/06/1994
				NZ	253190	A	21/12/1995
				PH	31453	A	03/11/1998
				RU	2114108	C	27/06/1998
				SG	48068	A	17/04/1998
				WO	9324473	A	09/12/1993
				ZA	9303648	A	25/11/1993
				GB	9210632	D	00/00/0000
				WO	9323385	A	25/11/1993
WO	9323385	A1	25/11/1993	GB	9210632	D	00/00/0000
				US	5648370	A	15/07/1997
				US	5763465	A	09/06/1998

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

15 de Febrero de 2007 (15.02.2007)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 2007/018461 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:

C07D 277/68 (2006.01) A61P 11/06 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01) A61P 11/08 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)

(74) Agentes: ASTRAZENECA; Global Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE).

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/SE2006/000927

(22) Fecha de Registro Internacional: 3 de Agosto de 2006 (03.08.2006)

(25) Idioma de registro:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Información de Prioridad:

0501793-4	9 de Agosto de 2005 (09.08.2005)	SE
0501914-6	30 de Agosto de 2005 (30.08.2005)	SE
0600515-1	8 de Marzo de 2006 (08.03.2006)	SE

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

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

Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional

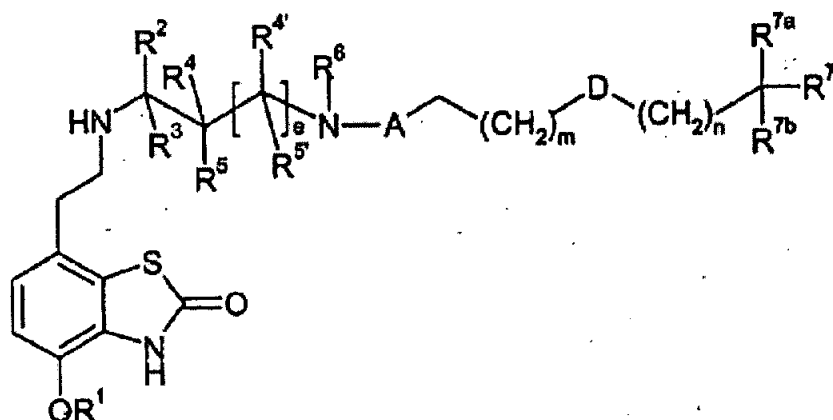
Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(71) Solicitante: (Para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventores; e

Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): BONNERT, Roger [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough Leicestershire LE11 5RH (GB). FLAHERTY, Alice, [GB/IE]; 10 Endsleigh Estate, Carrigaline, Cork (IE). PAIRAUDEAU, Garry [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough Leicestershire LE11 5RH (GB). STOCKS, Michael [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough Leicestershire LE11 5RH (GB).

(54) Título: "DERIVADOS DE BENZOTIAZOLONA NOVEDOSOS"



(I)

(57) Resumen: La presente invención provee compuestos de formula (I) en donde e, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁴', R⁵', R⁶, R⁷, R⁷ᵃ, R⁷ᵇ, A, D, m y n son como se definió en la descripción, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen, y su uso en terapia.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 February 2007 (15.02.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/018461 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 277/68 (2006.01) A61P 11/06 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01) A61P 11/08 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)

Bakewell Road, Loughborough Leicestershire LE11 5RH (GB).

(74) Agent: ASTRAZENECA; Global Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE).

(21) International Application Number:

PCT/SE2006/000927

(22) International Filing Date: 3 August 2006 (03.08.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

0501793-4 9 August 2005 (09.08.2005) SE
0501914-6 30 August 2005 (30.08.2005) SE
0600515-1 8 March 2006 (08.03.2006) SE

(71) Applicant (for all designated States except US): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BONNERT, Roger [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough Leicestershire LE11 5RH (GB). FLAHERTY, Alice [GB/IE]; 10 Endsleigh Estate, Carrigaline, Cork (IE). PAIRAUDEAU, Garry [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough Leicestershire LE11 5RH (GB). STOCKS, Michael [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood,

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

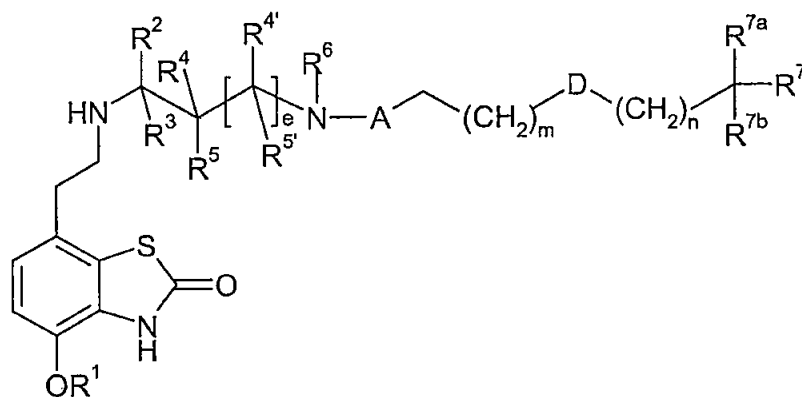
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT,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

Published:

— with international search report

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

(54) Title: NOVEL BENZOTHAZOLONE DERIVATIVES



(I)

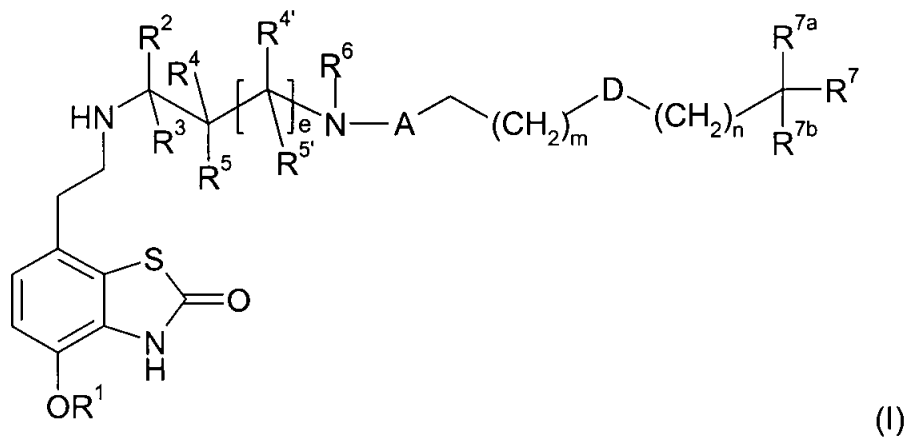
(57) Abstract: The present invention provides compounds of formula (I) wherein e, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R^{7a}, R^{7b}, A, D, m and n are as defined in the specification, processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use in therapy.

WO 2007/018461 A1

DERIVADOS DE BENZOTIAZOLONA NOVEDOSOS

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención provee compuestos de formula (I)



en donde e, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^4' , R^5' , R^6 , R^7 , R^{7a} , R^{7b} , A, D, m y n son como se definió en la descripción, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen, y su uso en terapia.

DERIVADOS DE BENZOTIAZOLONA NOVEDOSOS

La presente invención se relaciona con derivados de benzotiazolona, con los procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen, y su uso en terapia.

Los adreneoceptores son un grupo de receptores acoplados a proteína G divididos en dos sub-familias importantes, α y β . Estas sub-familias están adicionalmente divididas en sub-tipos de los cuales la sub-familia β tiene al menos 3 miembros: $\beta 1$, $\beta 2$ y $\beta 3$. Los adrenoceptores $\beta 2$ (de aquí en adelante referidos como receptores $\beta 2$) están expresados principalmente en las células de músculo liso.

El agonismo del receptor $\beta 2$ en el músculo liso de las vías aéreas produce relajación y por lo tanto broncodilatación. A través de este mecanismo, los agonistas $\beta 2$ actúan como antagonistas funcionales para todas las sustancias broncoconstrictoras tales como la histamina y acetilcolina que se encuentran naturalmente así como las sustancias experimentales metacolina y carbacol. Los agonistas $\beta 2$ son ampliamente usados para tratar enfermedades de las vías aéreas incluyendo asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y esto ha sido extensamente revisado en la literatura e incorporado en guías nacionales para el tratamiento de estas enfermedades (British Guideline on the Management of Asthma, NICE guideline No. 12 on the Management of COPD).

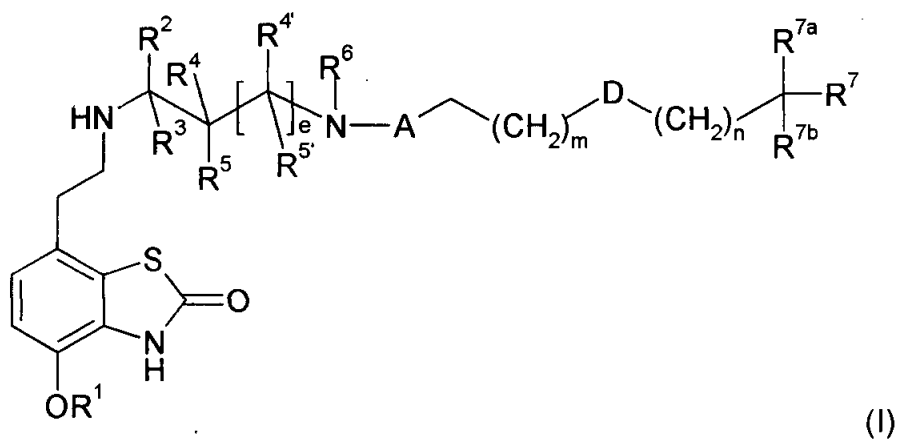
Los agonistas $\beta 2$ son clasificados ya sea de acción corta o acción larga. Los agonistas $\beta 2$ de acción corta (SABAs) tales como salbutamol tienen una duración de acción de 2-4 horas. Son adecuados para medicación de rescate durante un período de broncoconstricción aguda pero no son adecuados para

medicación continua porque el efecto benéfico de estos fármacos pasa durante la noche. Los agonistas β_2 de acción larga (LABAs) tienen actualmente una duración de acción de aproximadamente 12 horas y son administrados dos veces al día para proveer broncodilatación continua. Son particularmente efectivos cuando son administrados en combinación con corticosteroides inhalados. Este beneficio no se ve cuando los corticosteroides inhalados son combinados con SABAs (Kips y Pauwels, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001,164, 923-932). Los LABAs son recomendados como terapia complementaria a pacientes que ya reciben corticosteroides inhalados para el asma para reducir el despertar nocturno y reducir la incidencia de exacerbaciones de la enfermedad. Los corticosteroides y LABAs son co-administrados convenientemente en un solo inhalador para mejorar el conformidad del paciente.

Existen inconvenientes de los LABAs existentes y hay una necesidad de un Nuevo fármaco de esta clase. El salmeterol, un LABA usado comúnmente, tiene un margen de seguridad limitado y los efectos secundarios relacionados con el agonismo sistémico de los receptores β_2 (tales como temblor, hipocaliemia, taquicardia e hipertensión) son comunes. El salmeterol también tiene un largo comienzo de acción que excluye su uso como un rescate y una terapia de mantenimiento. Todos los LABAs actuales son administrados dos veces al día y existe una necesidad médica para los tratamientos una vez al día para mejorar el tratamiento y la conformidad del paciente. Tales compuestos una vez al día, co-administrados con corticosteroides, serán el pilar del tratamiento del asma (Barnes, *Nature Reviews*, 2004, 3, 831-844). Las ventajas del tratamiento broncodilatador una vez al día en la EPOC se ha demostrado con tiotropio, un antagonista muscarínico no selectivo (Koumis y Samuel, *Clin. Ther.* 2005, 27(4), 377-92). Sin embargo, existe una necesidad de un LABA una vez al día para el tratamiento de EPOC para evitar los efectos secundarios de anti-muscarínicos tales como tiotropio.

Los derivados de benzotiazolona que tienen propiedades duales agonistas del receptor β_2 y receptor de dopamina (D2) son conocidos de WO 92/08708, WO 93/23385 y WO 97/10227.

De acuerdo con la presente invención, se provee, por lo tanto, un compuesto de formula (I):



en donde

R^1 representa hidrógeno;

cada uno de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , $R^{4'}$ y $R^{5'}$ representa independientemente hidrógeno o alquilo C_1 - C_6 ;

e es 0 o 1;

A representa CH_2 , $C(O)$ o $S(O)_2$;

D representa oxígeno, azufre o NR^8 ;

m es un entero de 0 a 3;

n es un entero de 0 a 3;

R^6 representa un grupo $-(X)_p-Y-(Z)_q-R^{10}$;

X y Z representan cada uno independientemente un grupo alquileo C₁-C₆ sustituido opcionalmente por halógeno, trifluorometilo, amino (NH₂), (di)-alquilamino C₁-C₆, (di)-alquilamino C₁-C₆ carbonilo, alquilC₁-C₆ carbonilamino, sulfonamido (-SO₂NH₂) o (di)-alquil C₁-C₆ aminosulfonilo;

p y q cada uno representa independientemente 0 o 1;

Y representa un enlace, oxígeno, azufre, CH₂, C(O) o NR⁹; siempre que cuando p es 0 Y no es azufre;

R^{7a} y R^{7b} son, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R⁸ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆

R⁹ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R¹⁰ representa hidrógeno, o un sistema de anillo de 3 a 10 miembros saturado o insaturado que comprende opcionalmente al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el sistema de anillo opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometilo, ciano, carboxilo, hidroxilo, nitro, -S(O)_pR¹⁵, -NR¹⁶S(O)₂R¹⁷, -C(O)NR¹⁸R¹⁹, -NHC(O)R²⁰, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, alcoxycarbonilo C₁-C₆ o un sistema de anillo monicíclico de 4 a 7 miembros saturado o insaturado que comprende opcionalmente al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando a su vez el sistema de anillo monicíclico opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, -NR²¹S(O)₂R²², -NHC(O)R²³ o alcoxi C₁-C₆;

R¹⁶, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹ y R²³ representa cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R¹⁵, R¹⁷ y R²² representan cada uno independientemente alquilo C₁-C₆;

r es 0, 1 o 2;

R^7 representa un sistema de anillo aromático o heteroaromático de 5 a 14 miembros que está opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, carboxilo, alquilo C_1-C_6 (opcionalmente sustituido por $-NR^{24}R^{25}$), alcoxi C_1-C_6 (opcionalmente sustituido por $-NR^{26}R^{27}$), alcoxycarbonilo C_1-C_6 , $-NR^{28}R^{29}$, alquilcarbonilamino C_1-C_6 , alquilsulfonilamino C_1-C_6 , fenilsulfonilamino, $-C(O)NHR^{30}$, $-SO_2NHR^{33}$, alquilo C_0-C_6 $-R^{34}$, o un fenilo o anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros (cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o $-NR^{35}R^{36}$);

R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} y R^{29} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R^{30} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , fenilo-alquilo C_0-C_6 o alquilenos C_2-C_6 $-NR^{31}R^{32}$;

Cualquiera de R^{31} y R^{32} representa cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , o R^{31} y R^{32} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo de anillo adicional seleccionado de nitrógeno y oxígeno;

R^{33} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , fenilo-alquilo C_0-C_6 o alquilenos C_2-C_6 $-NR^{37}R^{38}$;

R^{34} representa un anillo saturado que contiene nitrógeno, de 5 o 6 miembros;

R^{35} y R^{36} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ; y

Cualquiera R^{37} y R^{38} representa cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , o R^{37} y R^{38} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo de anillo adicional seleccionado de nitrógeno y oxígeno;

con la condición que R^6 no representa hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 no sustituido;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En el contexto de la presente descripción, a menos que se declare de otra forma, un grupo sustituyente alquilo o una mitad alquilo en un grupo sustituyente puede ser lineal o ramificada. Ejemplos de grupos/mitades alquilo C_1-C_6 incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, n-pentilo y n-hexilo. Igualmente, un grupo alquileo puede ser lineal o ramificado. Ejemplos de grupos alquileo C_1-C_6 incluyen metileno, etileno, n-propileno, n-butileno, n-pentileno, n-hexileno, 1-metiletileno, 2-metiletileno, 1,2-dimetiletileno, 1-etiletileno, 2-etiletileno, 1-, 2- o 3-metilpropileno y 1-, 2- o 3-etilpropileno. Las mitades alquilo en un grupo sustituyente di-alquilamino C_1-C_6 , di-alquilaminocarbonilo C_1-C_6 o di-alquilaminosulfonilo C_1-C_6 pueden ser iguales o diferentes. En la definición de R^{10} , el sistema de anillo de 3 a 10 miembros saturado o insaturado y el sistema de anillo monocíclico de 4 a 7 miembros saturado o insaturado puede cada uno tener propiedades alicíclicas o aromáticas. Un sistema de anillo insaturado estará parcialmente o totalmente insaturado. Cuando R^{31} y R^{32} (o R^{37} y R^{38}) representan juntos un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros, se entenderá que el anillo contendrá no más de dos heteroátomos de anillo: el átomo de anillo de nitrógeno al cual

R^{31} y R^{32} (o R^{37} y R^{38}) están unidos y opcionalmente un átomo de anillo de nitrógeno u oxígeno.

Los compuestos de la invención son agonistas selectivos del receptor β_2 y poseen propiedades que los hacen más adecuados para administración una vez al día. Los compuestos han sido optimizados para tener duración apropiada en un modelo de tráquea de conejillo de indias *in vitro*, o modelo mamífero tal como un conejillo de indias sometido a histamina. Los compuestos también tienen vidas medias farmacocinéticas ventajosas en sistemas mamíferos. En particular, los compuestos de la invención son al menos 10 veces más potentes en el receptor β_2 comparados con los receptores (D2) α_1 , β_1 , o dopamina. Los compuestos también son notables por tener un comienzo de acción rápido que es el intervalo de tiempo entre la administración de un compuesto de la invención a un paciente, y el suministro de alivio sintomático del compuesto. El comienzo se puede predecir *in vitro* usando la tráquea aislada de conejillo de indias o humano.

En un aspecto particular, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) en donde

R^1 representa hidrógeno;

cada uno de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , $R^{4'}$ y $R^{5'}$ representa independientemente hidrógeno o alquilo C_1 - C_6 ;

e es 0 o 1;

A representa CH_2 , $C(O)$ o $S(O)_2$;

D representa oxígeno, azufre o NR^8 ;

m es un entero de 0 a 3;

n es un entero de 0 a 3;

R^6 representa un grupo $-(X)_p-Y-(Z)_q-R^{10}$;

X y Z representa cada uno independientemente un grupo alquileo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, trifluorometilo, amino (NH₂), (di)-alquilamino C₁-C₆, (di)-alquilaminocarbonilo C₁-C₆, alquilcarbonilamino C₁-C₆, sulfonamido (-SO₂NH₂) y (di)-alquilaminosulfonilo C₁-C₆;

p y q cada uno representa independientemente 0 o 1;

Y representa un enlace, oxígeno, azufre, CH₂, C(O) o NR⁹;

R^{7a} y R^{7b} son ambos hidrógeno;

R⁸ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R⁹ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R¹⁰ representa hidrógeno, o sistema de anillo de 3 a 10 miembros saturado o insaturado que comprende opcionalmente al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el sistema de anillo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, carboxilo, hidroxilo, nitro, -S(O)_rR¹⁵, -NR¹⁶S(O)_sR¹⁷, -C(O)NR¹⁸R¹⁹, -NHC(O)R²⁰, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, alcoxicarbonilo C₁-C₆ y sistema de anillo monocíclico de 4 a 7 miembros saturado o insaturado que comprende opcionalmente al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando a su vez el sistema de anillo monocíclico opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, -NR²¹S(O)_tR²², -NHC(O)R²³ y alcoxi C₁-C₆;

R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²² y R²³ cada uno representa independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

r, s y t cada uno representa independientemente 0, 1 o 2;

R^7 representa un sistema de anillo aromático o heteroaromático de 6 a 14 miembros opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, carboxilo, alquilo C_1-C_6 (opcionalmente sustituido por al menos un $-NR^{24}R^{25}$), alcoxí C_1-C_6 (opcionalmente sustituido por al menos un $-NR^{26}R^{27}$), alcoxycarbonilo C_1-C_6 , $-NR^{28}R^{29}$, alquilocarbonilamino C_1-C_6 , alquilosulfonilamino C_1-C_6 , fenilsulfonilamino, $-C(O)NHR^{30}$, $-SO_2NHR^{33}$, alquilo C_0-C_6 $-R^{34}$, y un fenilo o anillo aromático de 5 a 6 miembros (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , alcoxí C_1-C_6 y $-NR^{35}R^{36}$);

R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} y R^{29} cada uno representa independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R^{30} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , fenilo-alquilo C_0-C_6 o alquilenos $C_2-C_6-NR^{31}R^{32}$;

Cualquiera R^{31} y R^{32} representa cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , o R^{31} y R^{32} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo de anillo adicional seleccionado de nitrógeno y oxígeno;

R^{33} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , fenilo-alquilo C_0-C_6 o alquilenos $C_2-C_6-NR^{37}R^{38}$;

R^{34} representa un anillo que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros;

R^{35} y R^{36} cada uno independientemente representa hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ; y

Cualquiera R^{37} y R^{38} representa cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , o R^{37} y R^{38} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo de anillo adicional seleccionado de nitrógeno y oxígeno;

con la condición que R^6 no representa hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 no sustituido;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de formula (I) en donde

R^1 representa hidrógeno;

cada uno de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , $R^{4'}$ y $R^{5'}$ representa independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

e es 0 o 1;

A representa CH_2 , $C(O)$ o $S(O)_2$;

D representa oxígeno, azufre o NR^8 ;

m es un entero de 0 a 3;

n es un entero de 0 to 3;

R^6 representa un grupo $-(X)_p-Y-(Z)_q-R^{10}$;

X y Z cada uno representa independientemente un grupo alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, trifluorometilo, amino (NH_2), (di)-alquilamino C_1-C_6 , (di)-alquilamino C_1-C_6 , alquilcarbonilamino C_1-C_6 , sulfonamido ($-SO_2NH_2$) y (di)-alquilaminosulfonilo C_1-C_6 ;

p y q cada uno representa independientemente 0 o 1;

Y representa un enlace, oxígeno, azufre, CH_2 , $\text{C}(\text{O})$ o NR^9 ;

R^{7a} y R^{7b} son ambos hidrógeno;

R^8 representa hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

R^9 representa hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

R^{10} representa hidrógeno, o sistema de anillo de 3 a 10 miembros saturado o insaturado que comprende opcionalmente al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el sistema de anillo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, trifluorometilo, ciano, carboxilo, hidroxilo, nitro, $-\text{S}(\text{O})_r\text{R}^{15}$, $-\text{NR}^{16}\text{S}(\text{O})_s\text{R}^{17}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{20}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilcarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxicarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y sistema de anillo monocíclico de 4 a 7 miembros saturado o insaturado que comprende opcionalmente al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando a su vez el sistema de anillo monocíclico opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, $-\text{NR}^{21}\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{22}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{23}$ y alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$;

R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} y R^{23} cada uno representa independientemente hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

r, s y t cada uno representa independientemente 0, 1 o 2;

R^7 representa un sistema de anillo aromático o heteroaromático de 6 a 14 miembros opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, carboxilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ (opcionalmente sustituido por al menos un $-\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$), alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ (opcionalmente sustituido por al menos un $-\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$), alcoxicarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$,

$-\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$, alquilcarbonilamino $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilsulfonilamino $\text{C}_1\text{-C}_6$, fenilsulfonilamino, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{30}$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^{33}$ y alquilo $\text{C}_0\text{-C}_6\text{-R}^{34}$;

R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} y R^{29} cada uno representa independientemente hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

R^{30} representa alquileo $\text{C}_1\text{-C}_6$ $-\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$;

Cualquiera R^{31} y R^{32} representa cada uno independientemente hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, o R^{31} y R^{32} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo de anillo adicional seleccionado de nitrógeno y oxígeno;

R^{33} representa hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o fenilo; y

R^{34} representa un anillo que contiene nitrógeno, saturado de 5 o 6 miembros;

con la condición que R^6 no representa hidrógeno o un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ no sustituido;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización de la invención, cada uno de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y, si está presente, R^4 y R^5 representan independientemente hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, o $\text{C}_1\text{-C}_4$, o $\text{C}_1\text{-C}_2$.

En una realización adicional de la invención, R^2 y R^3 son ambos hidrógeno y R^4 y R^5 , y, si está presente, R^4 y R^5 son, independientemente hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$.

En otra realización, cada uno de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y, si está presente, R^4 y R^5 representa hidrógeno.

En ya otra realización e es 0.

En una realización de la invención, A representa C(O).

En otra realización de la invención, A representa CH_2 .

En una realización de la invención, D representa oxígeno.

En una realización de la invención, m es un entero 0, 1, 2 o 3, por ejemplo, 1.

En una realización de la invención, n es un entero 0, 1, 2 o 3, por ejemplo, 1.

En un aspecto adicional, la presente invención provee un compuesto de formula (I) en donde X y Z representa cada uno independientemente un grupo alquileo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (p.e., uno, dos o tres sustituyentes independientemente) seleccionado de halógeno (p.e., flúor, cloro, bromo o yodo), trifluorometilo, amino, (di)-alquilamino C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 (p.e., metilamino, etilamino, dimetilamino o dietilamino), (di)-alquilaminocarbonilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 (p.e., metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo o dietilaminocarbonilo), alquilcarbonilamino C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 (p.e., metilcarbonilamino o etilcarbonilamino), sulfonamido y (di)-alquilaminosulfonilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 (p.e., metilaminosulfonilo, etilaminosulfonilo, dimetilaminsulfonilo o dietilaminsulfonilo).

En aún un aspecto adicional, la presente invención provee un compuesto de formula (I) en donde R^6 es $-X-Y-R^{10}$.

En aún un aspecto adicional, la presente invención provee un compuesto de formula (I) en donde R^6 es $-X-Y-Z-R^{10}$.

En una realización, X representa un grupo alquileo C_1-C_5 .

En otra realización, Z representa un grupo alquileo C_1-C_2 .

En una realización de la invención, p es 0 y q es 1.

En otra realización, p es 1 y q es 0.

En aún otra realización, p y q son ambos cualquiera de 0 o 1.

En una realización de la invención, Y representa un enlace, oxígeno, CH_2 o NR^9 . En un aspecto adicional de la invención, Y es NR^9 .

En otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de formula (I) en donde R^{7a} y R^{7b} son, independientemente, hidrógeno, metilo o etilo; por ejemplo R^{7a} y R^{7b} son ambos hidrógeno.

En un aspecto adicional, la presente invención provee un compuesto de formula (I) en donde R^8 representa hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 .

En aún un aspecto adicional, la presente invención provee un compuesto de formula (I) en donde R^9 representa hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 .

En un aspecto adicional, la presente invención provee un compuesto de formula (I) en donde R^9 es alquilo C_1-C_4 (por ejemplo metilo o etilo).

En otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de formula (I) en donde R^{10} representa hidrógeno, o un sistema de anillo de 3 a 10 miembros saturado o insaturado (p.e. de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros) que comprende opcionalmente un heteroátomo de anillo (p.e. ninguno, uno, dos, tres o cuatro heteroátomos de anillo independientemente) que, cuando está presente, se selecciona de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el sistema de anillo no sustituido o sustituido por uno o más (p.e., uno, dos, tres o cuatro) sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno (p.e., flúor, cloro, bromo o yodo), trifluorometilo, ciano, carboxilo, hidroxilo, nitro, $-S(O)_2R^{15}$, $-NR^{16}S(O)_2R^{17}$, $-C(O)NR^{18}R^{19}$, $-NHC(O)R^{20}$, alquilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 , alquilcarbonilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 , alcóxicarbonilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 y un sistema de anillo monocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros, saturado o insaturado que comprende opcionalmente un heteroátomo de anillo (p.e., ninguno, uno, dos, tres o cuatro heteroátomos de anillo independientemente) que, cuando está presente, se selecciona de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando a su vez el sistema de anillo monocíclico no sustituido o sustituido por al menos un sustituyente (p.e., uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente) seleccionado de halógeno (p.e., flúor, cloro, bromo o yodo), trifluorometilo, hidroxilo, $-NR^{21}S(O)_2R^{22}$, $-NHC(O)R^{23}$ y alcoxi C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 .

Ejemplos de sistemas de anillo de 3 a 10 miembros, saturado o insaturado incluyen anillos monocíclicos o sistemas policíclicos (p.e., bicíclicos) en los cuales se fusionan dos o más anillos. Ejemplos incluyen uno, o una combinación de dos o más, de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, fenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, diazabicyclo[2.2.1]hept-2-

ilo, naftilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzodioxolilo, quinolinilo, oxazolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, tetrahidropiranilo, pirazolilo, pirazinilo, tiazolidinilo, indanilo, tienilo, isoxazolilo, piridazinilo, tiadiazolilo, pirrolilo, furanilo, tiazolilo, indolilo, imidazolilo, pirimidinilo, bencimidazolilo, triazolilo, tetrazolilo y piridinilo. En otro aspecto de la invención, un sistema de anillo de 3 a 10 miembros saturado o insaturado es piperidinilo, piridinilo o fenilo.

Ejemplos de sistemas de anillo monocíclicos de 4 a 7 miembros, saturado o insaturado, incluyen, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, fenilo, oxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y tetrazolilo.

En una realización de la invención, R^{10} representa hidrógeno, o un sistema de anillo de 5 o 6 miembros saturado o insaturado que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos de anillo (p.e., ninguno, uno o dos heteroátomos de anillo) que, cuando están presentes, son seleccionados independientemente de nitrógeno y oxígeno, estando el sistema de anillo no sustituido o sustituido por uno o más (p.e., uno, dos, tres o cuatro) sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno (p.e., flúor, cloro, bromo o yodo), trifluorometilo, ciano, carboxilo, hidroxilo, nitro, $-S(O)_rR^{15}$, $-NR^{16}S(O)_2R^{17}$, $-C(O)NR^{18}R^{19}$, $-NHC(O)R^{20}$, alquilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 , alquilcarbonilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 , alcoxicarbonilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 y un sistema de anillo monocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros, saturado o insaturado que comprende opcionalmente uno o más un heteroátomo de anillo (p.e., ninguno, uno, dos, tres o cuatro heteroátomos de anillo) que, cuando están presentes, se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando a su vez el sistema de anillo monocíclico no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes (p.e., uno, dos, tres o cuatro sustituyentes) seleccionados independientemente de halógeno (p.e.,

flúor, cloro, bromo o yodo), trifluorometilo, hidroxilo, $-NR^{21}S(O)_2R^{22}$, $-NHC(O)R^{23}$ y alcoxi C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 .

En otra realización, R^{10} representa hidrógeno, o un sistema de anillo de 5 o 6 miembros saturado o insaturado que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos de anillo (p.e., ninguno, uno o dos heteroátomos de anillo independientemente) que, cuando están presentes, se seleccionan independientemente de nitrógeno y oxígeno, estando el sistema de anillo no sustituido o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno (p.e., flúor, cloro, bromo o yodo), trifluorometilo, ciano, carboxilo, hidroxilo, nitro, $-S(O)_rR^{15}$, $-NR^{16}S(O)_2R^{17}$, $-C(O)NR^{18}R^{19}$, $-NHC(O)R^{20}$, alquilo C_1-C_4 o C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_4 o C_1-C_2 , alquilcarbonilo C_1-C_4 o C_1-C_2 , alcoxycarbonilo C_1-C_4 o C_1-C_2 y un sistema de anillo monocíclico de 5 o 6 miembros saturado o insaturado que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos de anillo (p.e., uno o dos heteroátomos de anillo) que, cuando están presentes, se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando a su vez el sistema de anillo monocíclico no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes (p.e., uno o dos sustituyentes independientemente) seleccionados de halógeno (p.e., flúor, cloro, bromo o yodo), trifluorometilo, hidroxilo, $-NR^{21}S(O)_2R^{22}$, $-NHC(O)R^{23}$ y alcoxi C_1-C_4 o C_1-C_2 .

En una realización adicional, R^{10} representa hidrógeno, o un sistema de anillo de 5 o 6 miembros saturado o insaturado que comprende ninguno, uno o dos heteroátomos de anillo que, cuando están presentes, se seleccionan independientemente de nitrógeno y oxígeno, estando el sistema de anillo no sustituido o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno (p.e., flúor, cloro, bromo o yodo), trifluorometilo, carboxilo, hidroxilo, $-S(O)_rR^{15}$, $-NR^{16}S(O)_2R^{17}$, $-C(O)NR^{18}R^{19}$,

-NHC(O)R²⁰, alquilo C₁-C₄ o C₁-C₂, alcoxi C₁-C₄ o C₁-C₂, alquilcarbonilo C₁-C₄ o C₁-C₂ y alcóxicarbonilo C₁-C₄ o C₁-C₂.

En aún una realización adicional, R¹⁰ representa hidrógeno, o un sistema de anillo de 5 o 6 miembros saturado o insaturado que comprende ninguno, uno o dos heteroátomos de anillo que, cuando están presentes, se seleccionan independientemente de nitrógeno y oxígeno, estando el sistema de anillo no sustituido o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alcóxicarbonilo C₁-C₄ o C₁-C₂.

En ya otra realización, R¹⁰ representa hidrógeno, fenilo, piridinilo o anillo piperidinilo opcionalmente sustituido por alcóxicarbonilo C₄.

En una realización adicional, R¹⁰ es hidrógeno.

En aún una realización adicional R¹⁰ es fenilo, piridinilo, o un grupo piperidinilo opcionalmente sustituido por alcóxicarbonilo C₁-C₄.

En ya otro aspecto de la invención, R⁶ es (CH₂)_qR^{10a}, en donde q es 0, 1, 2 o 3 (por ejemplo 2); R^{10a} es fenilo, piridilo, NR^{9a}R^{9b} o piperidinilo (opcionalmente N-sustituido por C(O)O(alquilo C₁₋₆)); y R^{9a} y R^{9b} son, independientemente, alquilo C₁₋₄ (por ejemplo metilo o etilo).

En una realización adicional de la invención R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²² y R²³ cada uno representa independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂.

En aún una realización adicional de la invención, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²² y R²³ cada uno representa independientemente alquilo C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂; y R¹⁶, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹ y R²³ también pueden ser de hidrógeno.

En otra realización de la invención, R^{16} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} y R^{23} representa cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 .

En ya otra realización, R^{15} , R^{17} y R^{22} son, independientemente, alquilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 .

En una realización adicional de la invención, R^7 representa un sistema de anillo aromático o heteroaromático de 5 a 14 miembros (5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros) opcionalmente sustituido por ninguno, uno o más (p.e., ninguno, uno, dos, tres o cuatro) sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno (p.e., flúor, cloro, bromo o yodo), trifluorometilo, hidroxilo, carboxilo, alquilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 (opcionalmente sustituido por ninguno, uno o más p.e., ninguno, uno o dos, $-NR^{24}R^{25}$), alcoxi C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 (opcionalmente sustituido por ninguno, uno o más, p.e., ninguno, uno o dos, $-NR^{26}R^{27}$), alcóxicarbonilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 , $-NR^{28}R^{29}$, alquilcarbonilamino C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 , alquilsulfonilamino C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 , fenilsulfonilamino, $-C(O)NHR^{30}$, $-SO_2NHR^{33}$, alquilo C_0-C_6 , o C_0-C_4 , o $C_0-C_2-R^{34}$, y fenilo o anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros (cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido por uno o más, p.e., uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno tal como flúor, cloro, bromo o yodo, trifluorometilo, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 y $-NR^{35}R^{36}$).

En otra realización de la invención, R^7 representa un sistema de anillo aromático o heteroaromático de 6 a 14 miembros (6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros) opcionalmente sustituido por uno o más (p.e., uno, dos, tres o cuatro) sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno (p.e., flúor, cloro, bromo o yodo), trifluorometilo, hidroxilo, carboxilo, alquilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 (opcionalmente sustituido por al menos uno, p.e., uno o dos,

$-\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$), alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, o $\text{C}_1\text{-C}_4$, o $\text{C}_1\text{-C}_2$ (opcionalmente sustituido por al menos uno, p.e., uno o dos, $-\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$), alcoxycarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, o $\text{C}_1\text{-C}_4$, o $\text{C}_1\text{-C}_2$, $-\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$, alquilcarbonilamino $\text{C}_1\text{-C}_6$, o $\text{C}_1\text{-C}_4$, o $\text{C}_1\text{-C}_2$, alquilsulfonilamino $\text{C}_1\text{-C}_6$, o $\text{C}_1\text{-C}_4$, o $\text{C}_1\text{-C}_2$, fenilosulfonilamino, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{30}$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^{33}$, alquil $\text{C}_0\text{-C}_6$, o $\text{C}_0\text{-C}_4$, o $\text{C}_0\text{-C}_2\text{-R}^{34}$, y fenilo o anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno o más, p.e., uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno tal como flúor, cloro, bromo o yodo, trifluorometilo, hidroxilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, o $\text{C}_1\text{-C}_4$, o $\text{C}_1\text{-C}_2$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, o $\text{C}_1\text{-C}_4$, o $\text{C}_1\text{-C}_2$ y $-\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$).

En una realización adicional de la invención, R^7 representa un sistema de anillo aromático o heteroaromático de 6 a 14 miembros (6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros) opcionalmente sustituido por uno o más (p.e., uno, dos, tres o cuatro) sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno (p.e., flúor, cloro, bromo o yodo), trifluorometilo, hidroxilo, carboxilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, o $\text{C}_1\text{-C}_4$, o $\text{C}_1\text{-C}_2$ (opcionalmente sustituido por al menos uno, p.e., uno o dos, $-\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$), alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, o $\text{C}_1\text{-C}_4$, o $\text{C}_1\text{-C}_2$ (opcionalmente sustituido por al menos uno, p.e., uno o dos, $-\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$), alcoxycarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, o $\text{C}_1\text{-C}_4$, o $\text{C}_1\text{-C}_2$, $-\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$, alquilcarbonilamino $\text{C}_1\text{-C}_6$, o $\text{C}_1\text{-C}_4$, o $\text{C}_1\text{-C}_2$, alquilsulfonilamino $\text{C}_1\text{-C}_6$, o $\text{C}_1\text{-C}_4$, o $\text{C}_1\text{-C}_2$, fenilsulfonilamino, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{30}$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^{33}$ y alquilo $\text{C}_0\text{-C}_6$, o $\text{C}_0\text{-C}_4$, o $\text{C}_0\text{-C}_2\text{-R}^{34}$.

Cuando R^7 representa un sistema de anillo heteroaromático de 5 a 14 miembros, el sistema comprende de 1 a 4 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Igualmente, si un sustituyente en R^7 representa un anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido, el anillo comprende de 1 a 4 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

Cuando R^7 representa un sistema de anillo heteroaromático de 6 a 14 miembros opcionalmente sustituido, el sistema de anillo comprende de 1 a 4 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Igualmente, si un sustituyente en R^7 representa un anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido, el anillo comprende de 1 a 4 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

Cuando R^7 representa un sistema de anillo heteroaromático opcionalmente sustituido, el sistema de anillo comprende de 1 a 4 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

Ejemplos de sistemas de anillo aromático o heteroaromático de 5 a 14 miembros (6 a 14 miembros) que se pueden usar, que pueden ser monocíclicos o policíclicos (p.e., bicíclico o tricíclico) en los cuales los dos o más anillos están fusionados, incluyen uno o más (en cualquier combinación) de fenilo, naftilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, azepinilo, oxepinilo, tiepinilo, indenilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, indazolilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo y dibenzofuranilo. Sistemas de anillo preferidos incluyen fenilo y naftilo.

Ejemplos de anillos heteroaromáticos de 5 a 6 miembros incluyen piridinilo, triazolilo y tetrazolilo.

En una realización de la invención, R^7 representa un sistema de anillo aromático o heteroaromático de 5 a 10 miembros (por ejemplo 6 a 10 miembros) opcionalmente sustituido por ninguno, uno o más (p.e., ninguno, uno

o dos) sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno (p.e., flúor, cloro, bromo o yodo), trifluorometilo, hidroxilo, carboxilo, alquilo C₁-C₄, o C₁-C₂ (opcionalmente sustituido por (p.e., ninguno, uno o dos) -NR²⁴R²⁵), alcoxi C₁-C₄, o C₁-C₂ (opcionalmente sustituido por (p.e., ninguno, uno o dos) -NR²⁶R²⁷), alcóxicarbonilo C₁-C₄, o C₁-C₂, -NR²⁸R²⁹, alquilcarbonilamino C₁-C₄, o C₁-C₂, alquilsulfonilamino C₁-C₄, o C₁-C₂, fenilsulfonilamino, -C(O)NHR³⁰, -SO₂NHR³³, alquilo C₀-C₄ o C₀-C₂-R³⁴, fenilo y un anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros.

En una realización de la invención, R⁷ representa un sistema de anillo aromático o heteroaromático de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido por ninguno, uno o más (p.e., ninguno, uno o dos) sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno (p.e., flúor, cloro, bromo o yodo), trifluorometilo, hidroxilo, carboxilo, alquilo C₁-C₄, o C₁-C₂ (opcionalmente sustituido por (p.e., ninguno, uno o dos) -NR²⁴R²⁵), alcoxi C₁-C₄, o C₁-C₂ (opcionalmente sustituido por (p.e., ninguno, uno o dos) -NR²⁶R²⁷), alcóxicarbonilo C₁-C₄, o C₁-C₂, -NR²⁸R²⁹, alquilcarbonilamino C₁-C₄, o C₁-C₂, C₁-C₄, o alquilsulfonilamino C₁-C₂, fenilsulfonilamino, -C(O)NHR³⁰, -SO₂NHR³³ y alquil C₀-C₄ o C₀-C₂-R³⁴.

En otra realización, R⁷ representa un sistema de anillo aromático de 5 a 10 miembros (por ejemplo 6 a 10 miembros) opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno (p.e., flúor, cloro, bromo o yodo), trifluorometilo, hidroxilo, carboxilo, alquilo C₁-C₄, o C₁-C₂ (opcionalmente sustituido por al menos uno, p.e., uno o dos, -NR²⁴R²⁵), alcoxi C₁-C₄, o C₁-C₂ (opcionalmente sustituido por al menos uno, p.e., uno o dos, -NR²⁶R²⁷), alcóxicarbonilo C₁-C₄, o C₁-C₂, -NR²⁸R²⁹, alquilcarbonilamino C₁-C₄, o C₁-C₂, alquilsulfonilamino C₁-C₄, o C₁-C₂, fenilsulfonilamino, -C(O)NHR³⁰, -SO₂NHR³³, alquilo C₀-C₄ o C₀-C₂-R³⁴, fenilo y un anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros.

En otra realización, R^7 representa un sistema de anillo aromático de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno (p.e., flúor, cloro, bromo o yodo), trifluorometilo, hidroxilo, carboxilo, alquilo C_1-C_4 , o C_1-C_2 (opcionalmente sustituido por al menos uno, p.e., uno o dos, $-NR^{24}R^{25}$), alcoxi C_1-C_4 , o C_1-C_2 (opcionalmente sustituido por al menos uno, p.e., uno o dos, $-NR^{26}R^{27}$), alcóxicarbonilo C_1-C_4 , o C_1-C_2 , $-NR^{28}R^{29}$, alquilcarbonilamino C_1-C_4 , o C_1-C_2 , alquilsulfonilamino C_1-C_4 , o C_1-C_2 , fenilsulfonilamino, $-C(O)NHR^{30}$, $-SO_2NHR^{33}$ y alquilo C_0-C_4 o $C_0-C_2-R^{34}$.

En una realización adicional, R^7 representa un sistema de anillo aromático de 5 a 10 miembros (por ejemplo 6 a 10 miembros) opcionalmente sustituido por uno o más (p.e., uno, dos, tres o cuatro) átomos de halógeno.

En una realización adicional, R^7 es fenilo o naftilo opcionalmente sustituido por halógeno (por ejemplo fluoro, cloro o bromo), hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CF_3 u OCF_3 .

En otra realización de la invención, R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} y R^{29} cada uno representa independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 . Se entenderá que si hay más de un grupo $-NR^{24}R^{25}$, los grupos pueden ser iguales, o diferentes entre sí. Comentario similar aplica si hay más de un grupo $-NR^{26}R^{27}$.

En una realización adicional R^{30} representa hidrógeno; alquilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 ; fenilo-alquilo C_0-C_6 , o C_0-C_4 , o C_0-C_2 (p.e., fenilo o bencilo); o alquilenilo C_1-C_6 , C_1-C_4 , C_1-C_2 , C_2-C_6 o $C_2-C_4-NR^{31}R^{32}$ y cualquiera R^{31} y R^{32} cada uno representa independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 , o R^{31} y R^{32} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman

un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo de anillo adicional seleccionado de nitrógeno y oxígeno tal como azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino.

En una realización adicional R^{30} representa hidrógeno; alquilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 ; fenilo-alquilo C_0-C_6 , o C_0-C_4 , o C_0-C_2 (p.e., fenilo o bencilo); o alquileo C_2-C_6 o $C_2-C_4-NR^{31}R^{32}$ y cualquiera R^{31} y R^{32} representa cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 , o R^{31} y R^{32} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo de anillo adicional seleccionado de nitrógeno y oxígeno tal como azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino.

En aún una realización adicional R^{30} representa hidrógeno; alquileo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o $C_1-C_2-NR^{31}R^{32}$ y cualquiera R^{31} y R^{32} cada uno representa independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 , o R^{31} y R^{32} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo de anillo adicional seleccionado de nitrógeno y oxígeno tal como azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino.

En una realización adicional R^{33} representa hidrógeno; alquilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 ; fenilo-alquilo C_0-C_6 , o C_0-C_4 , o C_0-C_2 (p.e., fenilo o bencilo); o alquileo C_2-C_6 o $C_2-C_4-NR^{37}R^{38}$ y cualquiera R^{37} y R^{38} cada uno representa hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 , o R^{37} y R^{38} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo de anillo adicional seleccionado de nitrógeno y oxígeno tal como azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino.

En otra realización R^{33} representa hidrógeno; alquilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 o fenilo.

En una realización adicional, R^{34} representa un anillo que contiene nitrógeno, de 5 o 6 miembros, saturado, p.e., un anillo que contienen uno o dos átomos de nitrógeno tal como hidantoína.

En aún una realización adicional R^{35} y R^{36} cada uno representa independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 .

En otra realización, la invención provee un compuesto de formula (I) en donde

R^1 es hidrógeno;

e es 0 o 1 (por ejemplo 1);

R^2 y R^3 son hidrógeno o metilo (por ejemplo R^2 y R^3 son ambos hidrógeno);

R^4 y R^5 , y cuando están presentes, R^4 y R^5 son todos hidrógeno;

A es $C(O)$;

D es O;

m es 1 o 2 (por ejemplo 1);

n es 1;

R^{7a} y R^{7b} son, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-4} (por ejemplo metilo), (por ejemplo R^{7a} y R^{7b} son ambos hidrógeno);

R^7 es fenilo o naftilo opcionalmente sustituido por halógeno (por ejemplo fluoro, cloro o bromo), hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CF_3 u OCF_3 ;

R^6 es $(CH_2)_q R^{10a}$, en donde q es 0, 1, 2 o 3 (por ejemplo 2); R^{10a} es fenilo, piridilo, $NR^{9a}R^{9b}$ o piperidinilo (opcionalmente N-sustituido por $C(O)O$ (alquilo

C₁₋₆)); y R^{9a} y R^{9b} son, independientemente, alquilo C₁₋₄ (por ejemplo metilo o etilo);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización de la invención (sujeta a la condición definida aquí anteriormente),

R¹ representa hidrógeno;

e es 0 o 1;

cada uno de R², R³, R⁴, R⁵, R^{4'} y R^{5'} representa hidrógeno;

A representa C(O) o CH₂;

D representa oxígeno;

m es 1;

n es 1;

R⁶ representa un grupo -(X)_p-Y-(Z)_q-R¹⁰;

X representa un grupo alquileo C₁-C₅;

Z representa un grupo alquileo C₁-C₂;

p y q cada uno representa independientemente 0 o 1;

Y representa un enlace, oxígeno, CH₂ o NR⁹;

R⁹ representa metilo o etilo;

R¹⁰ representa hidrógeno, fenilo, piridinilo, o un grupo piperidinilo opcionalmente sustituido por alcóxicarbonilo C₄; y

R⁷ representa un sistema de anillo aromático de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno.

En una realización de la invención (sometida a la condición definida aquí anteriormente),

R¹ representa hidrógeno;

e es 0 o 1;

cada uno de R², R³, R⁴, R⁵, R^{4'} y R^{5'} representa hidrógeno;

A representa C(O);

D representa oxígeno;

m es 1;

n es 1;

R⁶ representa un grupo-(X)_p-Y-(Z)_q-R¹⁰;

X representa un grupo alquileo C₁-C₅;

Z representa un grupo alquileo C₁-C₂;

p y q cada uno representa independientemente 0 o 1;

Y representa un enlace, oxígeno, CH₂ o NR⁹;

R⁹ representa metilo o etilo;

R¹⁰ representa hidrógeno, fenilo, piridinilo, o un grupo piperidinilo opcionalmente sustituido por alcóxicarbonilo C₄; y

R⁷ representa un sistema de anillo aromático de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno.

Un ejemplo de un compuesto de la invención es:

4-({(2-([2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil)[3-(2-feniletoksi)propanoil]amino}metil)piperidin-1-carboxilato de *ter*-butilo;

N-{2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-7-il)-etilamino]-etil}-3-fenetiloxi-*N*-piperidin-4-ilmetil-propionamida;

N-[2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-benzotiazol-7-il)etilamino]etil]-*N*-fenetil-3-fenetiloxi-propanamida;

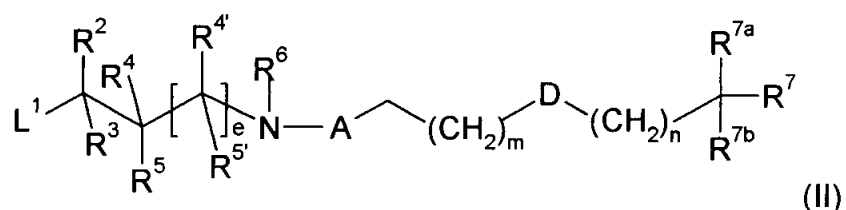
N-bencil-*N*-[2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-benzotiazol-7-il)etilamino]etil]-3-fenetiloxi-propanamida;

N-[2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-benzotiazol-7-il)etilamino]etil]-3-fenetiloksi-*N*-(3-piridilmetil)propanamida;
N-[2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-benzotiazol-7-il)etilamino]etil]-3-fenetiloksi-*N*-fenilpropanamida;
N-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoksi]propanamida;
N-(3-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}propil)-3-(2-feniletoksi)-*N*-(2-feniletil)propanamida;
N-[2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-benzotiazol-7-il)etilamino]etil]-3-fenetiloksi-*N*-(5-fenetiloxipentil)propanamida;
3-[2-(4-bromofenil)etoksi]-*N*-[2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-benzotiazol-7-il)etilamino]etil]-*N*-fenetilpropanamida;
N-[2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-7-il)-etilamino]-etil]-3-fenetiloksi-*N*-piperidin-4-il propanamida;
N-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-(2-feniletoksi)propanamida;
4-hidroxi-7-[2-({2-([3-(2-feniletoksi)propil](2-feniletil)amino)etil}amino)etil]-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona;
N-[2-(dimetilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-(2-feniletoksi)propanamida;
N-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(2-(trifluorometil)fenil)etoksi]propanamida;
3-[2-(3-clorofenil)etoksi]-*N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)propanamida;
N-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(4-hidroxifenil)etoksi]propanamida;
3-[2-(2,3-diclorofenil)etoksi]-*N*-(2-dietilaminoetil)-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)propanamida;
3-[2-(2-bromo-5-metoxifenil)etoksi]-*N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)propanamida;

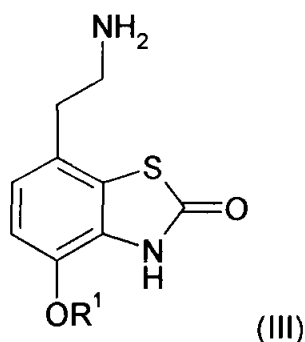
N-(2-dietilaminoetil)-3-[2-(3-fluorofenil)etoxi]-*N*-{2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil}propanamida;
N-(2-dietilaminoetil)-*N*{2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil}-3-(2-metil-2-fenilpropoxi)propanamida;
 3-[2-(2,6-diclorofenil)etoxi]-*N*-(2-dietilaminoetil)-*N*{2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil}propanamida;
N-(2-dietilaminoetil)-*N*{2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil}-3-[2-(3-trifluorometilfenil)etoxi]propanamida;
 3-[2-(4-clorofenil)etoxi]-*N*-(2-dietilaminoetil)-*N*{2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil}propanamida;
 3-[2-(3,4-diclorofenil)etoxi]-*N*-(2-dietilaminoetil)-*N*{2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil}propanamida;
N-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(3-metilfenil)etoxi]propanamida;
N-(2-dietilaminoetil)-*N*{2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil}-3-[2-(3-hidroxifenil)etoxi]propanamida;
N-(2-dietilaminoetil)-*N*{2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil}-3-[2-(3-metoxifenil)etoxi]propanamida;
 3-[2-(2-clorofenil)etoxi]-*N*-(2-dietilaminoetil)-*N*{2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil}propanamida; o,
N-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(2-naftil)etoxi]propanamida
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención provee además un proceso para la preparación de un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió anteriormente que comprende,

(a) la reacción de un compuesto de formula (II)

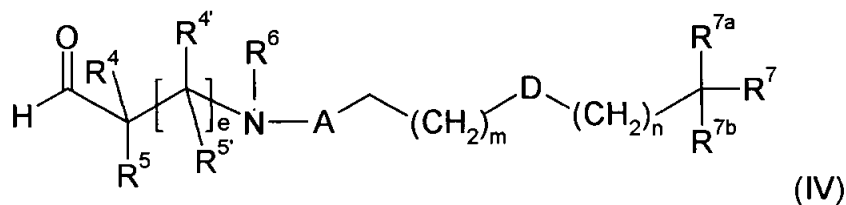


en donde L^1 representa un grupo saliente (p.e., cloro, bromo, yodo, metanosulfonato o *para*-toluensulfonato) y e, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , $R^{4'}$, $R^{5'}$, R^6 , R^7 , R^{7a} , R^{7b} , A, D, m y n son como se definieron en la formula (I) pero R^2 y R^3 no son ambos alquilo, con un compuesto de formula (III) o una sal adecuada del mismo (p.e., sal de bromhidrato o clorhidrato)



en donde R^1 es como se definió en la formula (I), en la presencia de una base (p.e., carbonato de potasio, trietilamina o diisopropiletilamina); o

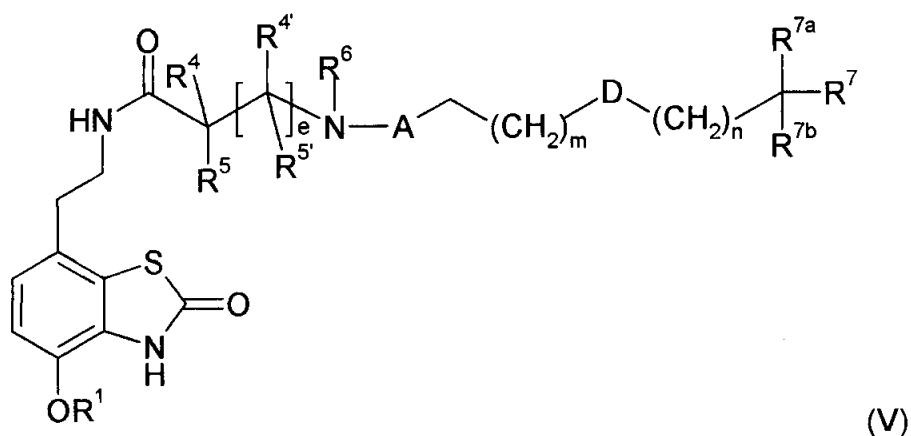
(b) cuando R^2 y R^3 cada uno representa hidrógeno, la reacción de un compuesto de formula (IV)



en donde e, R^4 , R^5 , $R^{4'}$, $R^{5'}$, R^6 , R^7 , R^{7a} , R^{7b} , A, D, m y n son como se definieron en la formula (I), con un compuesto de formula (III) o una sal adecuada del mismo como se definió en (a) anterior, en la presencia de un agente reductor adecuado (p.e., cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, o

hidrógeno en la presencia de un catalizador de paladio sobre carbono u óxido de paladio); o

(c) cuando R^2 y R^3 cada uno representa hidrógeno, contactar el compuesto de formula (V)



en donde e , R^1 , R^4 , R^5 , $R^{4'}$, $R^{5'}$, R^6 , R^7 , R^{7a} , R^{7b} , A , D , m y n son como se definió en la formula (I) con un agente reductor adecuado (p.e., hidróxido de litio aluminio o complejo borano tetrahidrofurano);

y opcionalmente después de (a), (b) o (c), realizar uno o más de los siguientes:

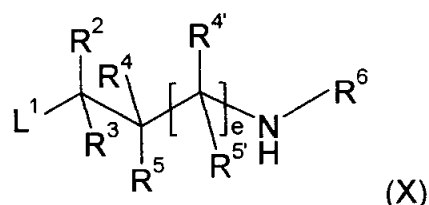
- convertir el compuesto obtenido a un compuesto adicional de la invención
- formar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

En el proceso (a), la reacción puede realizarse convenientemente en un solvente orgánico tal como *N,N*-dimetilformamida, etanol, *n*-butanol o sulfóxido de dimetilo, a una temperatura, por ejemplo, en el rango de 50 a 140°C.

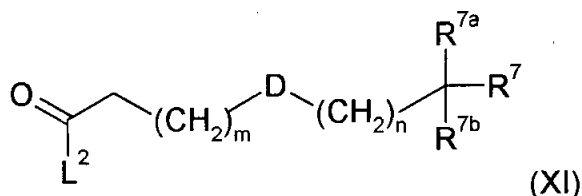
En el proceso (b), la reacción puede realizarse convenientemente en un solvente orgánico tal como metanol, etanol, diclorometano, ácido acético o *N,N*-dimetilformamida que contiene hasta 10%p de agua y ácido acético.

En el proceso (c), la reacción puede realizarse convenientemente en un solvente orgánico tal como tetrahidrofurano, a una temperatura, por ejemplo, en el rango de 0 a 60°C.

Los compuestos de formula (II) en los cuales A representa carbonilo se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de formula (X)



en donde L^1 , e, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son como se definió en formula (II), con un compuesto de formula (XI)



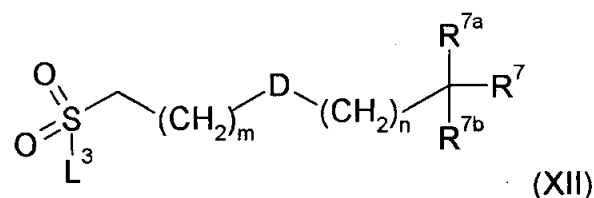
en donde L^2 representa un grupo saliente (tal como hidroxilo o halógeno, p.e., cloro) y m, n, D, R^7 , R^{7a} y R^{7b} son como se definió en formula (II).

Cuando L^2 representa hidroxilo, la reacción se realiza convenientemente en la presencia de un reactivo de activación, por ejemplo, carbonildiimidazol u O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluroniohexafluorofosfato (HATU), en un solvente orgánico, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida o diclorometano, a una temperatura, por ejemplo en el rango de 0 a 60°C.

Cuando L^2 representa cloro, la reacción se realiza convenientemente en la presencia de una base, por ejemplo, trietilamina o diisopropiletilamina en un solvente orgánico, por ejemplo, diclorometano o tetrahidrofurano a una temperatura, por ejemplo, en el rango de 0 a 25°C.

Los compuestos de formula (I) en los cuales A representa metileno se pueden preparar contactando un compuesto correspondiente de formula (I) en el cual A representa carbonilo co un agente reductor, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio o complejo borano tetrahidrofurano en un solvente orgánico, por ejemplo, tetrahidrofurano a una temperatura, por ejemplo en el rango de 0 a 60°C.

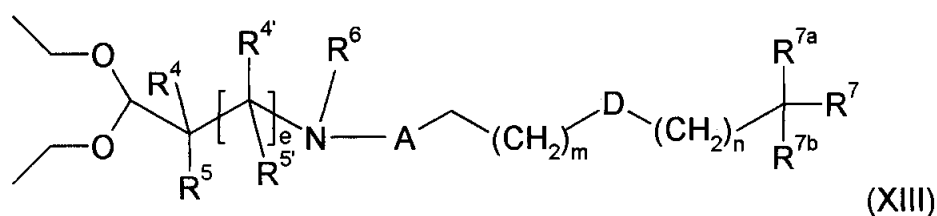
Los compuestos de formula (II) en los cuales A representa sulfonilo se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de formula (X) como se definió anteriormente con un compuesto de formula (XII)



en donde L^3 representa un grupo saliente (p.e., halógeno) y m , n , D , R^7 , R^{7a} y R^{7b} son como se definió en la formula (II). La reacción puede realizarse en la presencia de una base, por ejemplo, trietilamina o diisopropiletilamina en un solvente orgánico, por ejemplo, diclorometano o tetrahidrofurano a una temperatura, por ejemplo, en el rango de 0 a 25°C.

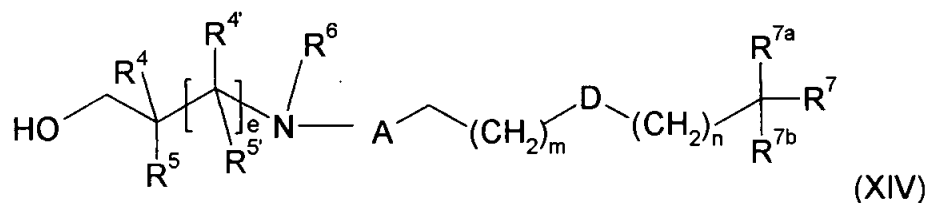
Los compuestos de formula (III) se pueden preparar como se describe en Organic Process Research & Development **2004**, 8(4), 628-642.

Los compuestos de formula (IV) se pueden preparar tratando un compuesto de formula (XIII)



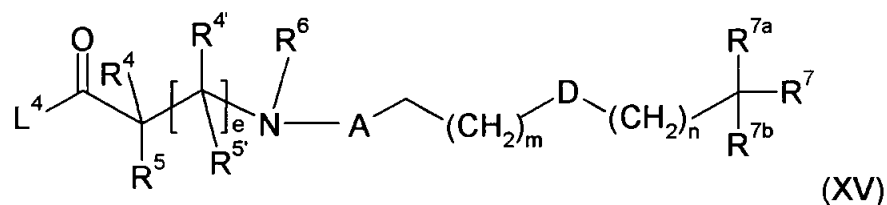
En el cual e, R^4 , R^5 , $R^{4'}$, $R^{5'}$, R^6 , R^7 , R^{7a} , R^{7b} , A, D, m y n son como se definió en la formula (IV), con un ácido fuerte tal como ácido clorhídrico concentrado en un solvente orgánico tal como 1,4-dioxano a una temperatura, por ejemplo, de 25°C.

Los compuestos de formula (IV) pueden ser preparados alternativamente oxidando un compuesto de formula (XIV)



en donde e, R^4 , R^5 , $R^{4'}$, $R^{5'}$, R^6 , R^7 , R^{7a} , R^{7b} , A, D, m y n son como se definió en formula (IV), con un agente oxidante, por ejemplo cloro cromato de piridinio o peryodinano de Dess-Martin en un solvente orgánico, por ejemplo, diclorometano a una temperatura, por ejemplo, de 25°C. También se pueden emplear otros ejemplos oxidantes conocidos por expertos en la técnica, por ejemplo, la oxidación de Swern que está indicada en *Synthesis*, **1981**, 3, 165.

Los compuestos de formula (V) se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de formula (XV)

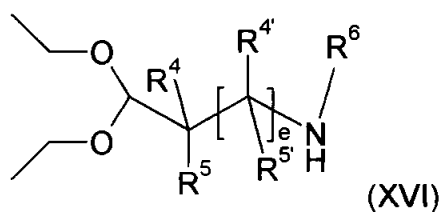


en donde L^4 representa un grupo saliente (p.e., cloro o hidroxilo) y e, R^4 , R^5 , $R^{4'}$, $R^{5'}$, R^6 , R^7 , R^{7a} , R^{7b} , A, D, m y n son como se definió en la formula (V), con un compuesto de formula (III) o una sal adecuada del mismo como se definió anteriormente.

Cuando L^4 representa cloro, la reacción se realiza convenientemente en la presencia de una base, por ejemplo, trietilamina o diisopropiletilamina en un solvente orgánico, por ejemplo, diclorometano a una temperatura, por ejemplo, en el rango de 0 a 25°C.

Cuando L^4 representa hidroxilo, la reacción se realiza convenientemente en la presencia de un reactivo de activación, por ejemplo, carbonildiimidazol u O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluroniohexafluorofosfato (HATU), en un solvente orgánico, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida o diclorometano, a una temperatura, por ejemplo en el rango de 0 a 60°C.

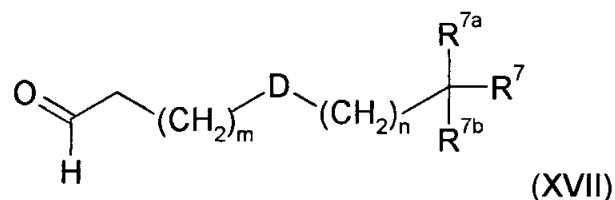
Los compuestos de formula (XIII) en la cual A representa carbonilo pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de formula (XVI)



en donde e, R^4 , R^5 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definió en la formula (XIII), con un compuesto de formula (XI) como se definió anteriormente.

Los compuestos de formula (XIII) en la cual A representa sulfonilo se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de formula (XVI) como se definió anteriormente, con un compuesto de formula (XII) como se definió anteriormente, p.e., en la presencia de una base tal como trietilamina o diisopropiletilamina en un solvente orgánico tal como diclorometano o tetrahidrofurano a una temperatura, por ejemplo, en el rango de 0 a 25°C.

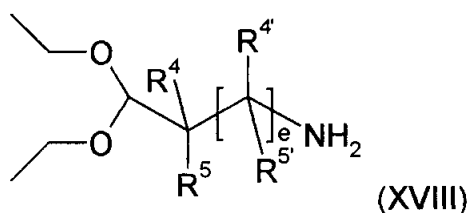
Los compuestos de formula (XIII) en el cual A representa metileno pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de formula (XVI) como se definió anteriormente, con un compuesto de formula (XVII)



en donde m, n, D, R⁷, R^{7a} y R^{7b} son como se definió en la formula (XIII), en la presencia de un agente reductor, por ejemplo, cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio en un solvente orgánico, por ejemplo, metanol, etanol, diclorometano o *N,N*-dimetilformamida que contiene, por ejemplo, 0-10%p de agua. La reacción también se podría realizar en un solvente orgánico, por ejemplo, etanol, ácido acético o metanol (o una combinación de cualquiera) bajo una atmósfera de gas hidrógeno con un catalizador adecuado, por ejemplo, 5-10%p de paladio sobre carbono u óxido de platino.

Los compuestos de formulas (XIV) y (XV) se pueden preparar mediante procesos similares a los descritos para la preparación de los compuestos de formula (XIII).

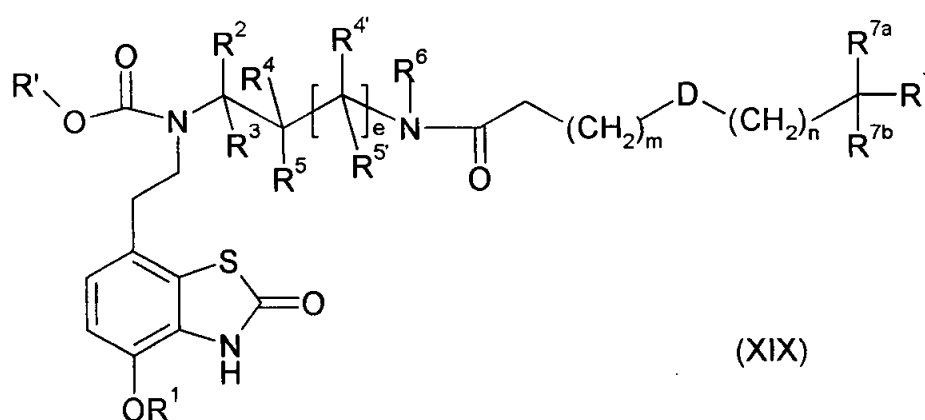
Los compuestos de formula (XVI) se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de formula (XVIII)



en donde e, R⁴, R⁵, R^{4'} y R^{5'} son como se definió en la formula (XVI), con un compuesto de formula (XIX), R⁶-CHO, en donde R⁶ es como se definió en la formula (XVI), en la presencia de un agente reductor, por ejemplo, cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio en un solvente

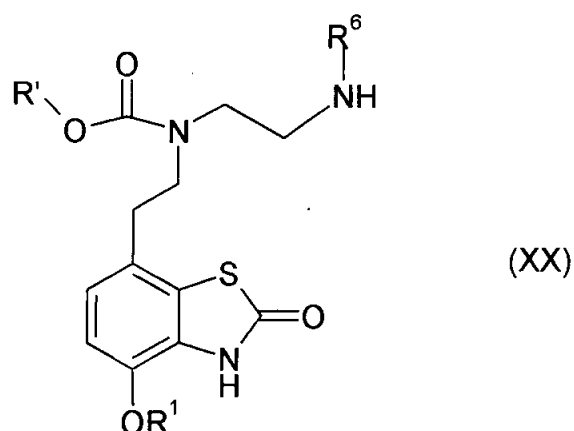
orgánico, por ejemplo, metanol, etanol, diclorometano o *N,N*-dimetilformamida que contiene, por ejemplo, 0-10%p de agua. La reacción también podría realizarse en un solvente orgánico, por ejemplo, etanol, ácido acético o metanol (o una combinación de cualquiera) bajo una atmósfera de gas hidrógeno con un catalizador adecuado, por ejemplo, 5-10%p de paladio sobre carbono u óxido de platino.

El compuesto de formula (I) en donde A es C(O), e es 0, y R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son todos hidrógeno, se pueden preparar mediante la desprotección de un compuesto de formula (XIX):

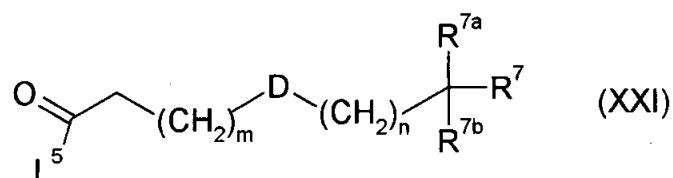


en donde R' es alquilo u otra parte adecuada de un grupo protector (tal como Cbz), por ejemplo usando ácido trifluoroacético en un solvente adecuado (por ejemplo diclorometano) o hidrogenación sobre Pd/C en un solvente alcohólico.

Un compuesto de formula (XIX) se puede preparar mediante acoplamiento de un compuesto de formula (XX)

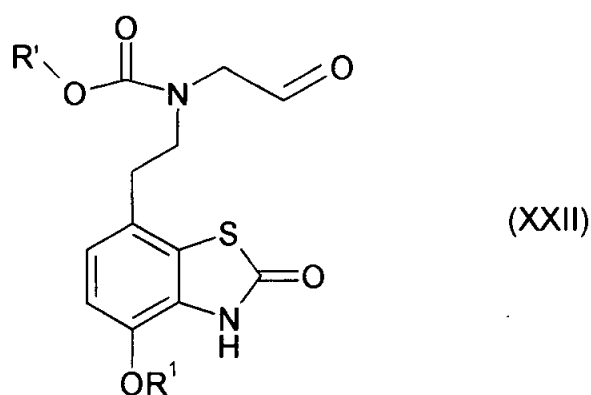


con un ácido o derivado de ácido de formula (XXI):



en donde R⁵ es OH, Cl o, junto con el resto de la formula (XXI), un anhídrido adecuado; en un solvente adecuado y, opcionalmente, en un agente de acoplamiento adecuado (tal como DCC, PyBrOP o HATU).

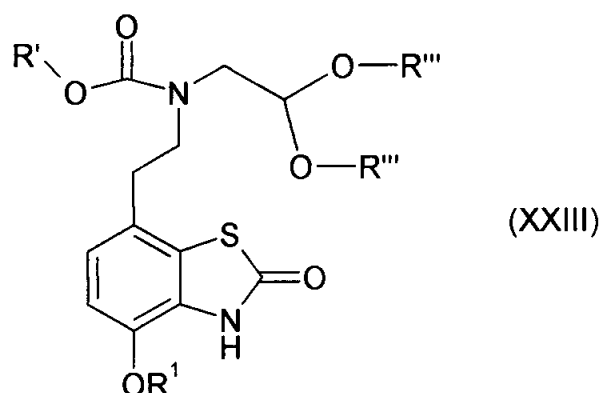
Un compuesto de formula (XX) se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de formula (XXII):



con NH₂R⁶, por ejemplo usando condiciones de aminación reductora (tal como usando cianoborohidruro de sodio o acetoxiborohidruro de sodio en una solución alcohólica acuosa) o hidrogenación catalítica (pe Pd/C) en agua o con

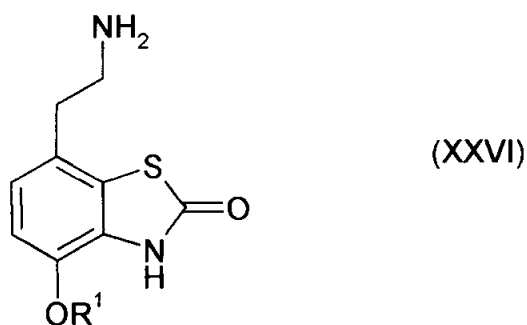
un cosolvente miscible con agua (por ejemplo THF, pero, por ejemplo, un solvente diferente de un alcohol).

Un compuesto de formula (XXII) se puede preparar mediante hidrólisis de acetal de un compuesto de formula (XXIII):

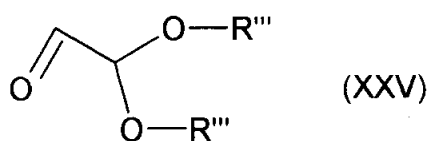


en donde cada R''' es, independientemente, alquilo C₁₋₆, usando, por ejemplo un ácido en presencia de agua u otro compuesto carbonilo (trans acetalización con, p.e., acetona).

Un compuesto de formula (XXIII) se puede preparar mediante acoplamiento de un compuesto de formula (XXVI)

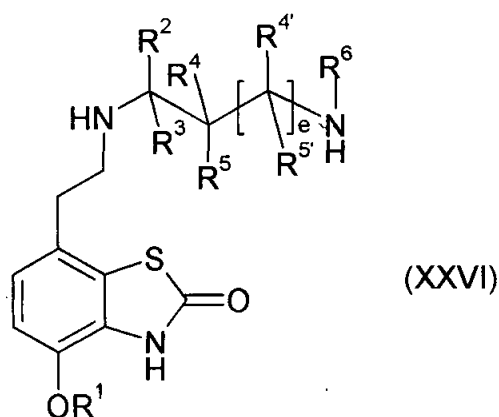


con un compuesto de formula (XXV)



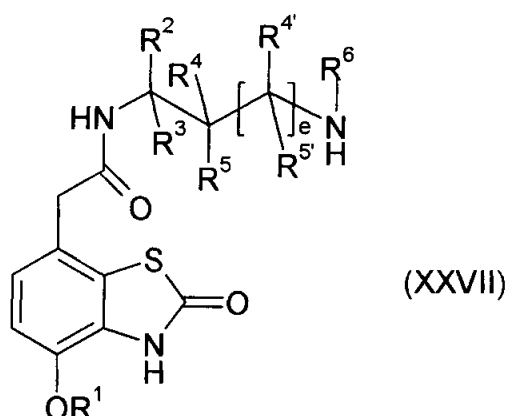
por ejemplo usando aminación reductora (tal como usando cianoborohidruro de sodio o acetoxiborohidruro de sodio en una solución alcohólica acuosa) o hidrogenación catalítica (pe Pd/C, en agua o con un cosolvente miscible con agua (por ejemplo THF, pero, por ejemplo, un solvente diferente de un alcohol); y luego protegiendo el producto formado se esta forma con $R'OC(O)R'''$, en donde R''' es cloruro o $R'OC(O)O$ (esto es, el compuesto como un todo es un anhídrido) bajo condiciones estándar conocidas en la literatura.

Los compuestos de formula (I) en donde A es C(O) y R^2 y R^3 son ambos alquilo, se pueden preparar mediante acoplamiento de un compuesto de formula (XI) con un compuesto de formula



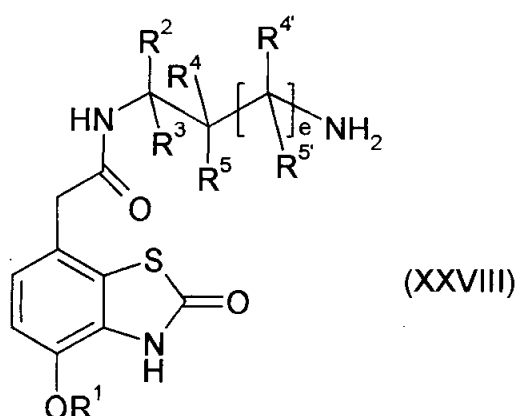
en donde L^2 es un grupo saliente (tal como hidroxilo o halógeno, por ejemplo cloro) bajo condiciones estándar de la literatura.

Un compuesto de formula (XXVI) se puede preparar reduciendo un compuesto de formula (XXVII):



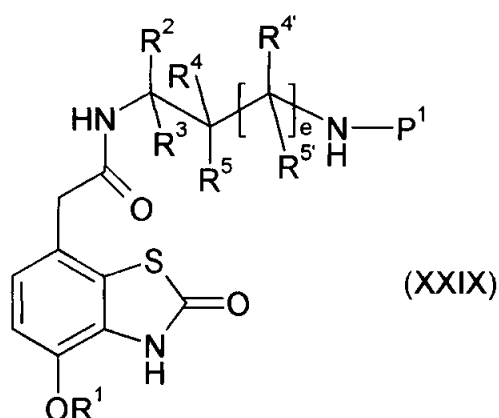
bajo condiciones de reducción de amida de la literatura (por ejemplo usando borano en tetrahidrofurano a una temperatura en el rango de 10-50°C).

Un compuesto de formula (XXVII), en donde R⁶ es diferente de hidrógeno, se puede preparar mediante aminación reductora de un compuesto de formula (XXVIII):



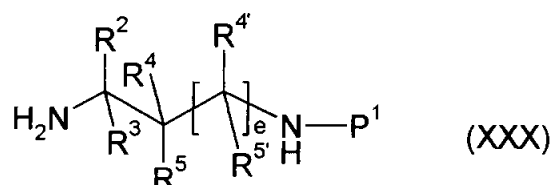
con un aldehído apropiado (por ejemplo un aldehído de formula (O)CHCH₂-Y-(Z)_q-R¹⁰) ya sea mediante hidrogenación (por ejemplo 1-5 bar (1x10⁵ – 5x10⁵ Pa) de hidrógeno usando un catalizador adecuado (tal como Paladio sobre carbono) en un solvente adecuado (por ejemplo etanol) a una temperatura en el rango de 10-50°C), o usando triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro en un solvente adecuado (tal como metanol y ácido acético) a una temperatura en el rango de 10-40°C.

Un compuesto de formula (XXVIII) se puede preparar desprotegiendo un compuesto de formula (XXIX):

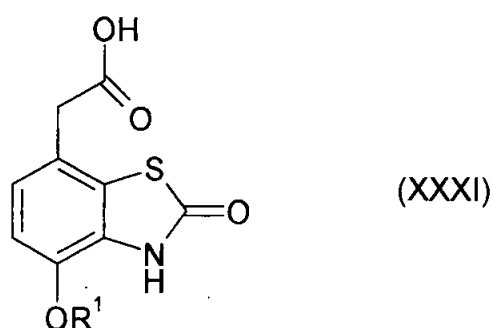


en donde P¹ es un grupo protector adecuado, tal como ter-butoxocarbonilo, bajo condiciones estándar de la literatura (tal como ácido trifluoroacético en diclorometano a 10-30°C).

Un compuesto de formula (XXIX) se puede preparar mediante acoplamiento de un compuesto de formula (XXX):



con un compuesto de formula (XXXI):



en la presencia de un agente de acoplamiento de péptido (tal como DCC, EDCI o HATU), en un solvente inerte (por ejemplo diclorometano) en la presencia de

una base adecuada (tal como una amina terciaria, por ejemplo trietilamina o base de Hunig) a una temperatura en el rango de -20 a 50°C.

Los compuestos de formulaa (X), (XI), (XII), (XVII), (XVIII), (XIX), (XXVI), (XXV), (XXX) y (XXXI) están disponibles comercialmente, son conocidos en la literatura o se pueden preparar usando técnicas conocidas.

Los compuestos de formula (I) pueden ser convertidos en compuestos adicionales de formula (I) usando procedimientos estándar.

Por ejemplo, los compuestos de formula (I) en los cuales R^{10} representa un sistema de anillo de 3 a 10 miembros (p.e., piperidinilo) sustituido por un grupo sustituyente alcóxicarbonilo C_1-C_6 , pueden ser convertidos a los compuestos correspondientes en los cuales el sistema de anillo no está sustituido tratando el primero con, por ejemplo, ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno anhidro, en un solvente orgánico tal como diclorometano o 1,4-dioxano a una temperatura, por ejemplo, en el rango de 15 a 30°C.

Los expertos en la técnica apreciarán que en los procesos de la presente invención tales como grupos hidroxilo o amino en los reactivos, pueden necesitar ser protegidos por grupos protectores. Así, la preparación de los compuestos de formula (I) pueden involucrar, en una etapa apropiada, la remoción de uno o más grupos protectores.

La protección y desprotección de grupos funcionales está descrita en 'Protective Groups in Organic Chemistry', editado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) y 'Protective Groups in Organic Synthesis', 3ª edición, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

Los compuestos de formula (I) anterior se pueden convertir a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo una sal de adición de ácido, tal como clorhidrato (por ejemplo un diclorhidrato), bromhidrato (por ejemplo un dibromhidrato), trifluoroacetato (por ejemplo un di-trifluoroacetato), sulfato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, lactato, citrato, piruvato, succinato, oxalato, metanosulfonato o *p*-toluensulfonato.

Los compuestos de formula (I) son capaces de existir en formas estereoisoméricas. Se entenderá que la invención abarca el uso de todos los isómeros geométricos y ópticos (incluyendo atropisómeros) de los compuestos de formula (I) y mezclas de los mismos incluyendo racematos. El uso de tautómeros y mezclas de los mismos también forman un aspecto de la presente invención. Particularmente se desean formas enantioméricamente puras.

Los compuestos de formula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar en el tratamiento de:

1. tracto respiratorio: enfermedades obstructivas de las vías aéreas incluyendo: asma, incluyendo asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, inducida por ejercicio, inducida por fármaco (incluyendo inducida por aspirina y NSAID), y asma inducida por el polvo, tanto intermitente como persistente y de todas las severidades, y otras causas de hiper-respuestas de las vías aéreas; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis, incluyendo bronquitis infecciosa y eosinofílica; enfisema; bronquiectasis; fibrosis quística; sarcoidosis; pulmón de granjero y enfermedades relacionadas; neumonitis hipersensible; fibrosis pulmonar, incluyendo incluyendo alveolitis fibrosante criptogénica, neumonías intersticiales idiopáticas, fibrosis que complica la terapia anti-neoplásica e infección crónica, incluyendo tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones fúngicas; complicaciones del trasplante pulmonar; trastornos vasculíticos y trombóticos de la vasculatura pulmonar, e

hipertensión pulmonar; actividad antitusiva incluyendo el tratamiento de tos crónica asociada con condiciones inflamatorias y secretoras de las vías aéreas, y tos iatrogénica; rinitis aguda y crónica, incluyendo rinitis medicamentosa y rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne y estacional incluyendo rinitis nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección viral aguda incluyendo el resfriado común, e infección debido al virus sincitial respiratorio, influenza, coronavirus (incluyendo SARS) o adenovirus; o esofagitis eosinofílica;

2. huesos y articulaciones: artritis asociadas con o que incluyen osteoartritis/osteoartrosis, tanto primaria como secundaria a, por ejemplo, displasia de cadera congénita; espondilitis cervical y lumbar, y dolor de espalda baja y cuello; osteoporosis; artritis reumatoide y enfermedad de Still; espondiloartropatías seronegativas incluyendo espondilitis anquilosante, artritis soriática, artritis reactiva y espondartropatía no diferenciada; artritis séptica y otras artropatías relacionadas con la infección y trastornos óseos tales como tuberculosis, incluyendo enfermedad de Potts y síndrome de Poncet; sinovitis inducida por cristal aguda y crónica incluyendo gota urato, enfermedad de deposición de pirofosfato de calcio, y tendón relacionado con apatita de calcio, inflamación bursal y sinovial; enfermedad de Behcet; síndrome de Sjogren primario y secundario; esclerosis sistémica y escleroderma limitado; lupus eritematoso sistémico, enfermedad de tejido conectivo mezclado, y enfermedad de tejido conectivo no diferenciado; miopatías inflamatorias que incluyen dermatomiositis y polimiositis; polimalgia reumática; artritis juvenil incluyendo artritis inflamatorias idiopáticas de cualquier distribución de articulaciones y síndromes asociados, y fiebre reumática y sus complicaciones sistémicas; vasculitidas incluyendo arteritis de célula gigante, arteritis de Takayasu, síndrome de Churg-Strauss, poliarteritis nudosa, poliarteritis microscópica, y vasculitidas asociadas con infección viral, reacciones de hipersensibilidad, crioglobulinas, y paraproteínas; dolor de espalda bajo; fiebre Mediterránea

Familiar, síndrome de Muckle-Wells, y Fiebre Periódica Familiar, enfermedad de Kikuchi; artalgias inducidas por fármaco, tendinitis, y miopatías;

3. dolor y remodelamiento del tejido conectivo de trastornos musculoesqueléticos debido a lesión [por ejemplo lesiones deportivas] o enfermedad: artritis (por ejemplo artritis reumatoide, osteoartritis, gota o artropatía cristal), otra enfermedad de articulación (tal como degeneración de disco intervertebral o degeneración de articulación temporomandibular), enfermedad de remodelamiento óseo (tal como osteoporosis, enfermedad de Paget u osteonecrosis), policondritis, escleroderma, trastorno de tejido conectivo mezclado, espondiloartropatías o enfermedad periodontal (tal como periodontitis);

4. piel: soriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatitis eccematosas, y reacciones de hipersensibilidad del tipo retardado; fito- y fotodermatitis; dermatitis seborréica, dermatitis herpetiformis, plano del linchen, lichen escleroso y atrópico, pioderma gangrenoso, sarcoide de piel, lupus eritematoso discoide, pénfigo, penfigoide, epidermólisis ampollar, urticaria, angioedema, vasculitidas, eritemas tóxicos, eosinofilias cutáneas, alopecia areata, calvicie de patrón masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; celulitis, infecciosa y no-infecciosa; paniculitis; linfomas cutáneos, cáncer de piel diferente a melanoma y otras lesiones displásicas; trastornos inducidos por fármaco incluyendo erupciones por fármaco fijas;

5. ojos: blefaritis; conjuntivitis, incluyendo conjuntivitis alérgica perenne y vernal; iritis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; trastornos autoinmunes; degenerativos o inflamatorios que afectan la retina; oftalmitis incluyendo oftalmitis simpática; sarcoidosis; infecciones incluyendo viral, fúngica, y bacteriana;

6. tracto gastrointestinal: glositis, gingivitis, periodontitis; esofagitis, incluyendo reflujo; gastro-enteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis incluyendo colitis ulcerativa, proctitis, prurito anal; enfermedad celiaca, síndrome de intestino irritable, y alergias relacionadas con los alimentos que pueden tener efectos remotos desde el intestino (por ejemplo migraña, rinitis o eccema);
7. abdominal: hepatitis, incluyendo autoinmune, alcohólica y viral; fibrosis y cirrosis del hígado; colecistitis; pancreatitis, aguda y crónica;
8. genitourinario: nefritis incluyendo intersticial y glomerulonefritis; síndrome nefrótico; cistitis incluyendo cistitis aguda y crónica (intersticial) y úlcera de Hunner; uretritis aguda y crónica, prostatitis, epididimitis, ooforitis y salpingitis; vulvo-vaginitis; enfermedad de Peyronie; disfunción eréctil (masculina y femenina);
9. rechazo de aloinjerto: agudo y crónico seguido, por ejemplo, de trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula espinal, piel o córnea o siguiendo la transfusión de sangre; o enfermedad crónica de injerto versus hospedero;
10. SNC: enfermedad de Alzheimer y otros trastornos de demencia incluyendo CJD y nvCJD; amiloidosis; esclerosis múltiple y otros síndromes de desmielinación; aterosclerosis cerebral y vasculitis; arteritis temporal; miastenia grave; dolor agudo y crónico (agudo, intermitente o persistente, ya sea de origen central o periférico) incluyendo dolor visceral, dolor de cabeza, migraña, neuralgia trigeminal, dolor facial atípico, dolor de articulación y hueso, dolor que surge por el cáncer y la invasión de tumor, síndromes de dolor neuropático incluyendo neuropatías diabéticas, post-herpéticas, y asociadas con el VIH;

neurosarcoidosis; complicaciones del sistema nervioso central y periférico de procesos malignos, infecciosos o autoinmunes;

11. otros trastornos auto-inmunes y alérgicos incluyendo tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, trombocitopenia púrpura idiopática, fascitis eosinofílica, síndrome hiper-IgE, síndrome antifosfolípido;

12. otros trastornos con un componente inflamatorio o inmunológico; incluyendo síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), lepra, síndrome de Sezary, y síndromes paraneoplásicos;

13. cardiovascular: aterosclerosis que afecta la circulación coronaria y periférica; pericarditis; miocarditis, cardiomiopatías inflamatorias y auto-inmunes incluyendo sarcoide miocárdico; lesiones por reperfusión isquémica; endocarditis, valvulitis, y aortitis incluyendo infecciosa (por ejemplo sifilítica); vasculitidas; trastornos de las venas próximas y periféricas incluyendo flebitis y trombosis, incluyendo trombosis de vena profunda y complicaciones de venas varicosas;

14. oncología: tratamiento de cánceres comunes incluyendo de próstata, seno, pulmón, ovario, pancreático, intestino y colon, estómago, piel y tumores cerebrales y malignancias que afectan la médula espinal (incluyendo las leucemias) y sistemas linfoproliferativos, tales como linfoma de Hodgkin y diferente de Hodgkin's; incluyendo la prevención y tratamiento de enfermedad metastásica y recurrencias de tumor, y síndromes paraneoplásicos; y

15. tracto gastrointestinal: enfermedad celiaca, proctitis, gastro-enteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, colitis microscópica, colitis indeterminada, trastorno de intestino irritable, síndrome de

intestino irritable, diarrea no inflamatoria, alergias relacionadas con alimentos que tienen efectos remotos desde el intestino, p.e., migraña, rinitis y eccema.

Así, la presente invención provee un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió aquí anteriormente, para uso en terapia.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió aquí anteriormente, en la fabricación de un medicamento para uso en terapia.

En el contexto de la presente descripción, el término "terapia" incluye también "profilaxis" a menos que se hagan indicaciones específicas de lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" deben interpretarse concordantemente.

Se espera que la profilaxis sea particularmente relevante al tratamiento de personas que han sufrido un episodio previo de, o se consideran de otra forma en riesgo aumentado de la enfermedad o condición en cuestión. Las personas en riesgo de desarrollar una enfermedad o condición particular incluyen generalmente aquellas que tienen una historia familiar de la enfermedad o condición, o aquellas que han sido identificadas mediante pruebas genéticas o selección que son particularmente susceptibles de desarrollar la enfermedad o condición.

La invención provee aún además un método para el tratamiento, o reducción del riesgo de una enfermedad o condición inflamatoria (incluyendo una enfermedad o condición de las vías aéreas obstructiva reversible) que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo, una cantidad

terapéuticamente efectiva de un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió aquí anteriormente.

En particular, los compuestos de esta invención se pueden usar en el tratamiento del síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS), enfisema pulmonar, bronquitis, bronquiectasis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma y rinitis.

Para los usos terapéuticos mencionados anteriormente la dosis administrada variará, por supuesto con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento y el trastorno indicado. Por ejemplo, la dosis diaria del compuesto de la invención, si es inhalado, puede estar en el rango de 0.05 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g/kg}$) a 100 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g/kg}$). Alternativamente, si el compuesto es administrado oralmente, entonces la dosis diaria del compuesto de la invención puede estar en el rango de 0.01 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g/kg}$) a 100 miligramos por kilogramo de peso corporal (mg/kg).

Los compuestos de formula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden usar por sí mismos, pero generalmente serán administrados en la forma de una composición farmacéutica en la cual el compuesto/sal de formula (I) (ingrediente activo) está en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de formulaciones farmacéuticas aceptables se describen en, por ejemplo, "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente de 0.05 a 99 %p (por ciento en peso), más preferiblemente de 0.05 a 80 %p, aún más preferiblemente de 0.10 a 70 %p, e

incluso más preferiblemente de 0.10 a 50 %p, de ingrediente activo, estando todos los porcentajes en peso basados en la composición total.

La presente invención también provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió aquí anteriormente, en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención provee además un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de la invención que comprende mezclar un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió aquí anteriormente, con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser administradas tópicamente (p.e., a la piel o al pulmón oy/o vías aéreas) en la forma de, p.e., cremas, soluciones, suspensiones, aerosoles de heptafluoroalcano (HFA) y formulaciones de polvo seco, por ejemplo, formulaciones en el dispositivo inhalador conocido como el Turbuhaler[®]; o sistémicamente, p.e., mediante administración oral en la forma de tabletas, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos; o mediante administración parenteral en la forma de soluciones o suspensiones; o mediante administración subcutánea; o mediante administración rectal en la forma de supositorios; o transdérmicamente.

Las formulaciones de polvo seco y los aerosoles de HFA presurizados de los compuestos de la invención pueden ser administrados por inhalación oral o nasal. Para inhalación, el compuesto está deseablemente finamente dividido. El compuesto dividido finamente tiene preferiblemente un diámetro medio de masa de menos de 10 μm , y puede ser suspendido en una mezcla de propelente con la ayuda de un dispersante, tal como un ácido graso C₈-C₂₀ o

sal del mismo, (por ejemplo, ácido oléico), una sal biliar, un fosfolípido, un alquil sacárido, un surfactante perfluorinado o polietoxilado, u otro dispersante farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención también pueden ser administrados por medio de un inhalador de polvo seco. El inhalador puede ser un inhalador de dosis única o múltiple, y puede ser un inhalador de polvo seco accionado por la respiración.

Una posibilidad es mezclar el compuesto finamente dividido de la invención con una sustancia vehículo, por ejemplo, un mono-, di- o polisacárido, un azúcar alcohol, u otro poliol. Vehículos adecuados son azúcares, por ejemplo, lactosa, glucosa, rafinosa, melezitosa, lactitol, maltitol, trehalosa, sacarosa, manitol; y almidón. Alternativamente, el compuesto finamente dividido puede estar recubierto por otra sustancia. La mezcla en polvo también puede ser dispensada en cápsulas de gelatina duras, cada una que contiene la dosis deseada del compuesto activo.

Otra posibilidad es procesar el polvo finamente dividido en esferas que se rompen durante el procedimiento de inhalación. Este polvo esferonizado puede ser llenado en el depósito del fármaco de un inhalador de dosis múltiple, por ejemplo, el conocido como el Turbuhaler® en el cual una unidad de dosificación mide la dosis deseada que es entonces inhalada por el paciente. Con este sistema el ingrediente activo, con o sin una sustancia vehículo, es liberado al paciente.

Para administración oral, el compuesto de la invención puede ser mezclado con un adyuvante o un vehículo, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol; un almidón, por ejemplo, almidón de papa, almidón de maíz o amilopectina; un derivado de celulosa; un aglutinante, por ejemplo, gelatina o polivinilpirrolidona;

y/o un lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, polietilen glicol, una cera, parafina, y similares, y luego comprimido en tabletas. Si se requieren tabletas recubiertas, los núcleos, preparados como se describió anteriormente, pueden ser recubiertos con una solución de azúcar concentrada que puede contener, por ejemplo, goma arábiga, gelatina, talco y dióxido de titanio. Alternativamente, la tableta puede ser recubierta con un polímero disuelto en un solvente orgánico fácilmente volátil.

Para la preparación de las cápsulas de gelatina blanda, el compuesto de la invención puede ser mezclado con, por ejemplo, un aceite vegetal o polietilen glicol. Las cápsulas de gelatina duras pueden contener gránulos del compuesto que usan cualquiera de los excipientes mencionados anteriormente para tabletas. También las formulaciones líquidas o semisólidas del compuesto de la invención pueden ser llenadas en cápsulas de gelatina duras.

Las preparaciones líquidas para aplicación oral pueden estar en la forma de jarabes o suspensiones, por ejemplo, soluciones que contienen el compuesto de la invención, siendo el resto azúcar y una mezcla de etanol, agua, glicerol y propilen glicol. Opcionalmente, tales preparaciones líquidas pueden contener agentes colorantes, agentes saborizantes, sacarina y/o carboximetilcelulosa como un agente espesante u otros excipientes conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos de la invención también pueden ser administrados en conjunción con otros compuestos usados para el tratamiento de las condiciones anteriores.

Por lo tanto, la invención se relaciona además con terapias de combinación en donde un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica o formulación que comprende un

compuesto de la invención, es administrado concurrentemente o secuencialmente como una preparación combinada con otro agente o agentes terapéuticos, para el tratamiento de una o más de las condiciones listadas.

En particular, para el tratamiento de enfermedades inflamatorias tales como (pero sin restringirse a) artritis reumatoide, osteoartritis, asma, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), soriasis, y enfermedad inflamatoria del intestino, los compuestos de la invención pueden ser combinados con los siguientes agentes: agentes anti-inflamatorios no-esteroidales (de aquí en adelante NSAIDs) incluyendo inhibidores de ciclo-oxigenasa COX-1 / COX-2 no selectivos ya sea aplicados tópicamente o sistémicamente (tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, azapropazona, pirazolonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina); inhibidores de COX-2 selectivos (tales como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib y etoricoxib); donores de óxido nítrico que inhiben ciclo-oxigenasa (CINODs); glucocorticosteroides (ya sea administrados mediante rutas tópicas, orales, intramusculares, intravenosas, o intra-articulares); metotrexato; leflunomida; hidroxicloroquina; D-penicilamina; auranofina u otras preparaciones de oro parenteral u oral; analgésicos; diacereína; terapias intra-articulares tales como derivados de ácido hialurónico; y suplementos nutricionales tales como glucosamina.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con una citoquina o agonista o antagonista de la función de citoquina, (incluyendo agentes que actúan en las rutas de señalización de citoquina tales como moduladores del sistema SOCS) incluyendo alfa-, beta-, y gamma-interferonas; factor de crecimiento del tipo insulina, tipo I (IGF-1); interleucinas

(IL) incluyendo IL1 a 17, y antagonistas o inhibidores de interleucina tales como anakinra; inhibidores del factor alfa de necrosis de tumor (TNF- α) tales como anticuerpos anti-TNF monoclonales (por ejemplo infliximab; adalimumab, y CDP-870) y antagonistas del receptor de TNF incluyendo moléculas de inmunoglobulina (tales como etanercept) y agentes de bajo peso molecular tales como pentoxifilina.

Adicionalmente la invención se relaciona con una combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un anticuerpo monoclonal que marca Linfocitos B (tal como CD20 (rituximab), MRA-aIL16R) o linfocitos T (tal como CTLA4-Ig, HuMax II-15).

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un modulador de la función del receptor de quimioquina tal como un antagonista de CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX₃CR1 para la familia C-X₃-C.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un inhibidor de metaloproteasa de matriz (MMPs), p.e., las estromelisinases, las colagenasas, y las gelatinasas, así como agrecanasa; especialmente colagenasa-1 (MMP-1), colagenasa-2 (MMP-8), colagenasa-3 (MMP-13), estromelisina-1 (MMP-3), estromelisina-2 (MMP-10), y estromelisina-3 (MMP-11) y MMP-9 y MMP-12, incluyendo agentes tales como doxiciclina.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de la biosíntesis de leucotrieno, inhibidor de 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonista de la proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP) tal como; zileuton; ABT-761; fenleuton; tepoxalin; Abbott-79175; Abbott-85761; una N-(5-sustituida)-tiofen-2-alquilsulfonamida; 2,6-di-ter-butilfenolhidrazonas; un metoxitetrahidropirano tal como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; un compuesto 2-cianonaftaleno piridinil-sustituido tal como L-739,010; un compuesto de 2-cianoquinolina tal como L-746,530; o un compuesto de indol o quinolina tal como MK-591, MK-886, y BAY x 1005.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un antagonista receptor para leucotrienos (LT) B₄, LTC₄, LTD₄, y LTE₄. seleccionado del grupo que consiste de las fenotiazin-3-*i*1s tal como L-651,392; compuestos de amidino tales como CGS-25019c; benzoxalaminas tales como ontazolast; bencenocarboximidamidas tales como BIIL 284/260; y compuestos tales como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A), y BAY x 7195.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE) tal como una metilxantanina incluyendo teofilina y aminofilina; un inhibidor de la isoenzima PDE selectivo incluyendo un inhibidor de PDE₄, un inhibidor de la isoforma PDE_{4D}, o un inhibidor de PDE₅.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un antagonista del receptor de histamina tipo 1 tal como cetirizina, levocetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina,

astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina, o mizolastina; aplicado oralmente, tópicamente o parenteralmente.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de bomba de protón (tal como omeprazol) o un antagonista del receptor de histamina tipo 2 gastroprotector.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un antagonista del receptor de histamina tipo 4.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente simpatomimético vasoconstrictor agonista del adrenoreceptor alfa-1/alfa-2, tal como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, clorhidrato de nafazolina, clorhidrato de oximetazolina, clorhidrato de tetrahidrozolina, clorhidrato de xilometazolina, clorhidrato de tramazolina o clorhidrato de etilnorepinefrina.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente anticolinérgico incluyendo antagonista del receptor muscarínico (M1, M2, y M3) tal como atropina, hioscina, glicopirrolato, bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina o telenzepina.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cromona, tal como cromoglicato de sodio o nedocromil sódico.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un glucocorticoide, tal como flunisolida, triamcinolona acetonida, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida o furoato de mometasona.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un agente que modula un receptor de hormona nuclear tal como PPARs.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con una inmunoglobulina (Ig) o preparación de Ig o un antagonista o anticuerpo que modula la función de Ig tal como anti-IgE (por ejemplo omalizumab).

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente anti-inflamatorio aplicado sistémica o tópicamente, tal como talidomida o un derivado del mismo, un retinoide, ditranol o calcipotriol.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y combinaciones de aminosalicilatos y sulfapiridina tales como sulfasalazina, mesalazina, balsalazida, y olsalazina; y agentes inmunomoduladores tales como las tiopurinas, y corticosteroides tales como budesonida.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

junto con un agente antibacteriano tal como un derivado de penicilina, una tetraciclina, un macrólido, una beta-lactama, una fluoroquinolona, metronidazol, un aminoglicósido inhalado; un agente antiviral incluyendo aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir, amantadina, rimantadina, ribavirin, zanamavir y oseltamavir; un inhibidor de proteasa tal como indinavir, nelfinavir, ritonavir, y saquinavir; un inhibidor de transcriptasa reversa nucleósida tal como didanosina, lamivudina, stavudina, zalcitabina o zidovudina; o un inhibidor de transcriptasa reversa no nucleósido tal como nevirapina o efavirenz.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente cardiovascular tal como un bloqueador del canal de calcio, un bloqueador del beta-adrenoceptor, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), un antagonista del receptor 2 de angiotensina; un agente de disminución de lípido tal como una estatina o un fibrato; un modulador de la morfología de célula sanguínea tal como pentoxifilina; trombolítico, o un anticoagulante tal como un inhibidor de agregación de plaqueta.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente del SNC tal como un antidepresivo (tal como sertralina), un fármaco anti-Parkinsoniano (tal como deprenil, L-dopa, ropinirol, pramipexol, un inhibidor de MAOB tal como selegina y rasagilina, un inhibidor de COMT tal como tasmar, un inhibidor de A-2, un inhibidor de la recaptación de dopamina, un antagonista de NMDA, un agonista de nicotina, un agonista de dopamina o un inhibidor de la óxido nítrico sintasa neuronal), o un fármaco anti-Alzheimer tal como donepezil, rivastigmina, tacrina, un inhibidor de COX-2, propentofilina o metrifonato.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente para el tratamiento del dolor agudo o crónico, tal como un analgésico que actúa centralmente o periféricamente (por ejemplo un opioide o derivado del mismo), carbamazepina, fenitoína, valproato de sodio, amitriptilina u otros agentes anti-depresivos, paracetamol, o un agente anti-inflamatorio no esteroideal.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un agente anestésico local aplicado parenteralmente o tópicamente (incluyendo inhalado) tal como lignocaína o un derivado de la misma.

Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también se puede usar en combinación con un agente anti-osteoporosis que incluye un agente hormonal tal como raloxifeno, o un bifosfonato tal como alendronato.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un: (i) inhibidor de triptasa; (ii) antagonista del factor activador de plaqueta (PAF); (iii) inhibidor de la enzima convertidora de interleucina (ICE); (iv) inhibidor de IMPDH; (v) inhibidores de molécula de adhesión incluyendo antagonista de VLA-4; (vi) una catepsina; (vii) inhibidor de quinasa tal como un inhibidor de tirosina quinasa (tal como Btk, Itk, Jak3 o MAP, por ejemplo Gefitinib o mesilato de Imatinib), una serina/treonina quinasa (tal como un inhibidor de una MAP quinasa tal como p38, JNK, proteína quinasa A, B o C, o IKK), o una quinasa involucrada en la regulación del ciclo celular (tal como una quinasa dependiente de ciclina); (viii) inhibidor de glucosa-6 fosfato deshidrogenasa; (ix) antagonista del receptor de quinín-B.sub1. - o B.sub2. -;

(x) agente anti-gota, por ejemplo colchicina; (xi) inhibidor de xantina oxidasa, por ejemplo alopurinol; (xii) agente uricosúrico, por ejemplo probenecid, sulfinpirazona o benzbromarona; (xiii) secretagógo de la hormona de crecimiento; (xiv) factor de crecimiento de transformación (TGF β); (xv) factor de crecimiento derivado de plaqueta (PDGF); (xvi) factor de crecimiento de fibroblasto, por ejemplo factor de crecimiento de factor de fibroblasto básico (bFGF); (xvii) factor de estimulación de colonia de macrófago granulocito (GM-CSF); (xviii) crema de capsaicina; (xix) antagonista del receptor de taquiquinina NK.sub1. o NK.sub3. tal como NKP-608C, SB-233412 (talnetant) o D-4418; (xx) inhibidor de elastasa tal como UT-77 o ZD-0892; (xxi) inhibidor de la enzima convertidora de TNF-alfa (TACE); (xxii) inhibidor de la óxido nítrico sintasa inducida (iNOS); (xxiii) molécula homóloga del receptor quimioatractor expresada en células TH2, (tal como un antagonista de CRTH2); (xxiv) inhibidor de p38; (xxv) agente modulador de la función de receptores tipo Toll (TLR), (xxvi) agente modulador de la actividad de receptores purinérgicos tal como P2X7; (xxvii) inhibidor de la activación del factor de transcripción tal como NF κ B, API, o STATS; o (xxviii) un agonista del receptor glucocorticoide (GR-receptor).

En un aspecto adicional, la presente invención provee una combinación (por ejemplo para el tratamiento de EPOC, asma o rinitis alérgica) de un compuesto de formula (I), y uno o más agentes seleccionados de la lista que comprende:

- un agonista del receptor glucocorticoide (GR-receptor) no esteroideal;
- un inhibidor de PDE4 incluyendo un inhibidor de la isoforma PDE4;
- un antagonista del receptor muscarínico (por ejemplo un antagonista de M1, M2, o M3, tal como un antagonista M3 selectivo) tal como bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina o telenzepina;

- un modulador de la función del receptor de quimioquina (tal como un antagonista del receptor CCR1); o,
- un inhibidor de la función p38 quinasa.

Un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también puede usarse en combinación con un agente terapéutico existente para el tratamiento del cáncer, por ejemplo agentes adecuados incluyen:

(i) un fármaco antiproliferativo/antineoplásico o una combinación del mismo, como se usa en oncología médica, tal como un agente alquilante (por ejemplo cis-platino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalan, clorambucil, busulfan o una nitrosoúrea); un antimetabolito (por ejemplo un antifolato tal como una fluoropirimidina como 5-fluorouracilo o tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinosida, hidroxiurea, gemcitabina o paclitaxel); un antibiótico antitumor (por ejemplo un antraciclina como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina o mitramicina); un agente antimitótico (por ejemplo un alcaloide vinca tal como vincristina, vinblastina, vindesina o vinorelbina, o un taxoide como taxol o taxotero); o un inhibidor de topoisomerasa (por ejemplo una epipodofilolotoxina como etoposida, teniposida, amsacrina, topotecan o una camptotecina);

(ii) un agente citoestático tal como un antioestrógeno (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno o yodoxifeno), un regulador descendente del receptor de estrógeno (por ejemplo fulvestrant), un antiandrógeno (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida o acetato de ciproterona), un antagonista de LHRH o agonista de LHRH (por ejemplo goserelin, leuprorelin o buserelin), un progestógeno (por ejemplo acetato de megestrol), un inhibidor de aromatasa

(por ejemplo un anastrozol, letrozol, vorazol o exemestano) o un inhibidor de la 5 α -reductasa como finasterida;

(iii) un agente que inhibe la invasión de célula de cáncer (por ejemplo un inhibidor de metaloproteinasa como marimastat o un inhibidor de la función del receptor activador de uroquinasa plasminógena);

(iv) un inhibidor de la función del factor de crecimiento, por ejemplo: un anticuerpo del factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbb2 trastuzumab o el anticuerpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), un inhibidor de farnesil transferasa, un inhibidor de tirosina quinasa o un inhibidor de serina/treonina quinasa, un inhibidor de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo un inhibidor de la familia EGFR de tirosina quinasa tal como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinpropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinpropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), un inhibidor de la familia del factor de crecimiento derivado de plaqueta o un inhibidor de la familia del factor de crecimiento hepatocito;

(v) un agente antiangiogénico tal como uno que inhibe los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, (por ejemplo el anticuerpo bevacizumab del factor de crecimiento celular endotelial anti-vascular, un compuesto revelado en WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) o un compuesto que trabaja mediante otro mecanismo (por ejemplo linomida, un inhibidor de la función integrina $\alpha v \beta 3$ o una angioestatina);

(vi) un agente de daño vascular tal como Combretastatina A4 o un compuesto revelado en WO99/02166, WO00/40529, WO00/41669, WO01/92224, WO02/04434 o WO02/08213;

(vii) un agente usado en terapia en contra sentido, por ejemplo uno dirigido a los objetivos listados anteriormente, tal como ISIS 2503, un contrasentido anti-ras;

(viii) un agente usado en criterio de terapia del gen, incluyendo por ejemplo, criterios para reemplazar genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrante, criterios GDEPT (terapia de profármaco de enzima dirigida al gen) tales como aquellas que usan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima de nitroreductasa bacteriana, y criterios para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, tales como terapia del gen de resistencia multi-fármaco; y

(ix) un agente usado en un criterio de inmunoterapia, incluyendo por ejemplo criterios ex-vivo e in-vivo para aumentar la inmunogenicidad de las células de tumor del paciente, tales como transfección con citoquinas como interleucina 2, interleucina 4 o factor de estimulación de colonia granulocito-macrófago, criterios para disminuir la anergia de célula T, criterios que usan células inmunes transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citocina, criterios que usan líneas celulares de tumor transfectadas con citocina y criterios que usan anticuerpos anti-idiotípicos.

La presente invención sera ahora explicada mediante referencia a los siguientes ejemplos ilustrativos.

Métodos Generales

Los datos de RMN ^1H fueron registrados en un instrumento Varian *Inova* 400 MHz o un Varian *Mercury-VX* 300 MHz. Los picos centrales de cloroformo- d (δ_{H} 7.27 ppm), dimetilsulfóxido- d_6 (δ_{H} 2.50 ppm), acetonitrilo- d_3 (δ_{H} 1.95 ppm) o

metanol- d_4 (δ_H 3.31 ppm) se usaron como referencias internas. La cromatografía de columna se realizó usando gel de sílice (0.040-0.063 mm, Merck). A menos que se declare de otra forma, los materiales de partida estaban disponibles comercialmente. Todos los solventes y reactivos comerciales fueron de grado laboratorio y se usaron como se recibieron.

Se usó el siguiente método para el análisis de LC/MS:

Instrumento Agilent 1100; Columna Waters Symmetry 2.1 x 30 mm; Masa APCI; velocidad de flujo 0.7 ml/min; Longitud de onda 254 nm; Solventa A: agua + 0.1% de TFA; Solvente B: acetonitrilo + 0.1% de TFA; Gradiente 15-95%/B 8 min, 95% de B 1 min.

La cromatografía analítica se corrió en una columna C_{18} Symmetry, 2.1 x 30 mm con tamaño de partícula de 3.5 μm , con acetonitrilo/agua/0.1% de ácido trifluoroacético como fase móvil en un gradiente de 5% a 95% de acetonitrilo en 8 minutos a un flujo de 0.7 ml/min.

Las abreviaturas o términos usados en los ejemplos tienen los siguientes significados:

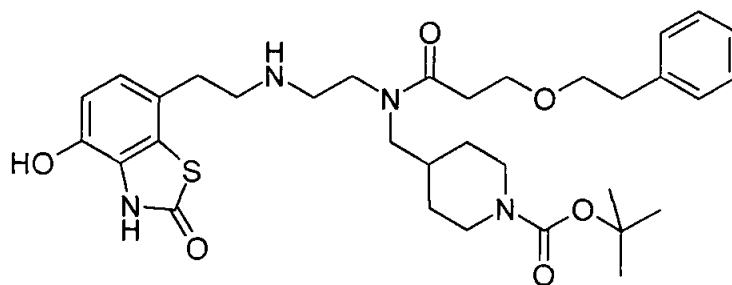
SCX: Extracción de fase sólida con un sorbente de ácido sulfónico

HPLC: Cromatografía Líquida de Alto Desempeño

DMF: *N,N*-Dimetilformamida

Ejemplo 1

4-(((2-([2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil)[3-(2-feniletoxi)propanoil]amino)metil)piperidin-1-carboxilato de *ter*-butilo



a) 4-(((2-hidroxietil)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de *ter*-butilo

Se disolvió 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (4.3 g) en diclorometano (50 ml) y se agregó clorocromato de piridinio (6.46 g). La reacción se agitó por 2 horas y se filtró a través de un lecho delgado de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (1/3). El aldehído resultante se disolvió en etanol (20 mL) y se agregó etanolamina (2.44 g) junto con 10% de Paladio (Pd) sobre Carbono (100 mg). La mezcla de reacción se hidrogenó a 2.5 bar (2.5×10^5 Pa) por 24 horas, se filtró y concentró. El residuo se disolvió en metanol y se pasó a través de un cartucho SCX eluyendo con metanol. El producto fue eluido con amoníaco 7N en metanol para producir el compuesto del subtítulo (4.2 g) como un aceite.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3.63 (t, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.52 (d, 2H), 1.74 - 1.67 (m, 2H), 1.63 - 1.54 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.12 (q, 2H).

b) 4-(((2-hidroxietil)[3-(2-feniletoksi)propanoil]amino)metil)piperidin-1-carboxilato de *ter*-butilo

A una solución de 3-(2-feniletoksi)propanoato de *ter*-butilo (preparado como se describe en WO 93/23385, 0.39 g) en diclorometano (5 mL) se le agregó ácido trifluoroacético (2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 horas y luego se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (5 mL) y se agregó cloruro de oxalilo (2 g). La reacción se agitó por 2 horas y luego se

concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (5 mL) y esto se agregó a una solución de *ter*-butil éster del ácido 4-[(2-hidroxi-etilamino)-metil]-piperidin-1-carboxílico (0.516 g) y trietilamina (0.505 g) en diclorometano (10 mL), y la mezcla resultante se agitó por una hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (25 mL) y se lavó con ácido clorhídrico 2N, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró *al vacío* para dar el compuesto del subtítulo como un aceite.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, mezcla rotamérica) δ 7.32 - 7.17 (m, 5H), 3.82 - 3.73 (m, 4H), 3.71 - 3.64 (m, 2H), 3.58 - 3.52 (m, 1H), 3.20 - 3.17 (m, 1H), 2.92 - 2.84 (m, 2H), 2.69 - 2.55 (m, 5H), 1.92 - 1.69 (m, 1H), 1.61 (t, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.17 - 1.05 (m, 2H)

c) 4-((2-([2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil)[3-(2-feniletoksi)propanoil]amino)metil)piperidin-1-carboxilato de *ter*-butilo

Una solución de sulfóxido de dimetilo (0.22 g) en diclorometano (10 mL) se enfrió hasta -60°C y se agregó cloruro de oxalilo (0.351 g). La reacción se agitó por 15 minutos y luego se adicionó una solución de 4-((2-hidroxi)etil)[3-(2-feniletoksi)propanoil]amino)metil)piperidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo 1b), 0.8 g) en diclorometano (5 mL), y la reacción se agitó por 15 minutos adicionales. Se agregó trietilamina (0.466 g) y la mezcla de reacción se dejó tibia hasta temperatura ambiente y luego se vertió en ácido clorhídrico 2M y se extrajo en acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró *al vacío*. El producto crudo se disolvió en metanol (10 mL) y se agregó bromhidrato de 7-(2-aminoetil)-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona (preparada de acuerdo con el procedimiento indicado en Organic Process Research & Development **2004**, 8(4), 628-642, 0.536 g) junto con ácido acético (0.1 mL). Después de agitación a temperatura ambiente por 1

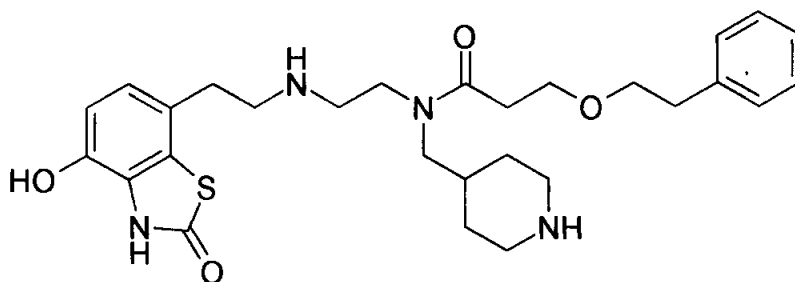
hora, se agregó cianoborohidruro de sodio (0.1453g) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Se adicionó amoníaco (7N en metanol, 1 mL) y la mezcla fue concentrada sobre gel de sílice y el residuo fue purificado mediante cromatografía flash de columna eluyendo con 0.7N amoníaco en metanol en diclorometano (5-10%) para dar el compuesto del título (0.75 g) como un aceite.

m/e 627 (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7.41 - 7.31 (m, 5H), 6.97 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 4.11 - 4.01 (m, 2H), 3.78 - 3.68 (m, 4H), 3.64 - 3.58 (m, 1H), 3.29 (t, 2H), 3.24 - 3.13 (m, 4H), 2.90 (t, 4H), 2.80 - 2.65 (m, 5H), 1.91 - 1.84 (m, 1H), 1.64 (t, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.21 - 1.06 (m, 2H).

Ejemplo 2

***N*-{2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-7-il)-etilamino]-etil}-3-fenetiloxi-*N*-piperidin-4-ilmetil-propionamida**



A una solución de ter-butil éster del ácido 4-[[{2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-7-il)-etilamino]-etil}-(3-fenetiloxi-propionil)-amino]-metil]-piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 1, 0.2 g) en diclorometano (2 mL) se le agregó ácido trifluoroacético (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó por 30 minutos y luego se concentró. El residuo se disolvió en metanol (5 mL) y se purificó mediante HPLC de fase reversa eluyendo con 5% a 95% de acetonitrilo en 0.2% de ácido trifluoroacético. Las fracciones que contienen el producto fueron concentradas y

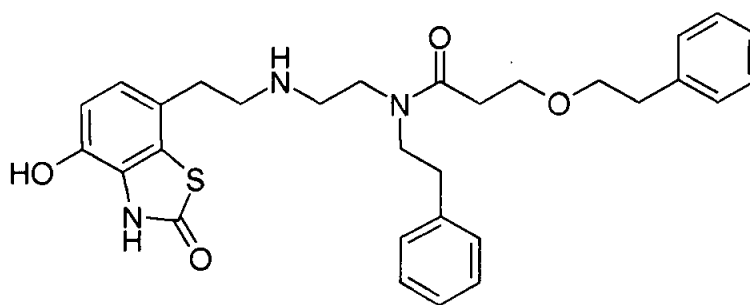
disueltas en metanol cuando se agregó cloruro de hidrógeno 4N en 1,4-dioxano. La mezcla fue concentrada y el residuo fue triturado con éter, el éter fue decantado y concentración adicional produjo el compuesto del título (0.13 g) como un sólido higroscópico.

m/e 527 ($M+H$)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 11.77 (d, 1H), 10.14 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.89 - 8.81 (m, 1H), 8.68 - 8.60 (m, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 2H), 7.23 - 7.18 (m, 3H), 6.87 (dd, 1H), 6.77 (dd, 1H), 3.67 - 3.59 (m, 7H), 3.28 - 3.19 (m, 4H), 3.12 - 3.03 (m, 3H), 2.90 - 2.83 (m, 3H), 2.80 - 2.76 (m, 3H), 2.61 (t, 1H), 2.57 (t, 1H), 1.94 - 1.82 (m, 1H), 1.70 (t, 2H), 1.40 - 1.27 (m, 2H).

Ejemplo 3

***N*-[2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-benzotiazol-7-il)etilamino]etil]-*N*-fenetil-3-fenetiloxi-propanamida**



a) *N*-(2,2-dietiloxietil)-*N*-fenetil-3-fenetiloxi-propanamida

Se disolvió ácido 3-fenetiloxipropanóico (0.34 g) en diclorometano (20 mL) y se trató con cloruro de oxalilo (0.32 g) y una gota de dimetilformamida a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La solución fue entonces concentrada y azeotropada con diclorometano (2 x 20 mL). El residuo recolectado se disolvió en diclorometano y se agregó por porciones a una solución agitada de 2,2-dietoxi-*N*-fenetil-etanamina (0.41 g) y trietilamina (0.6 mL), disuelta en diclorometano (20 mL), a

temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla fue entonces concentrada, recuperada en acetato de etilo (50 mL), lavada con agua (2 x 25 mL), lavada con salmuera (50 mL), secada sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrada y concentrada para dar el compuesto del subtítulo (0.53 g) como un aceite viscoso.

m/e 414.0 (M+H)⁺

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.13 (m, 10H), 4.66 & 4.48 (t, 1H), 3.79 - 3.39 (m, 12H), 2.94 - 2.81 (m, 4H), 2.67 & 2.45 (t, 2H), 1.22-1.16 (m, 6H).

b) *N*-(2-oxoetil)-*N*-fenetil-3-fenetiloxi-propanamida

Se disolvió *N*-(2,2-dietiloxietil)-*N*-fenetil-3-fenetiloxi-propanamida (Ejemplo 3a), 0.23 g) en dioxano (5 mL) y se trató con ácido clorhídrico concentrado (1.5 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 2.5 horas. La mezcla de reacción fue entonces vertida en diclorometano (20 mL) y se lavó con agua (2 x 20 mL) y salmuera (20 mL). La capa orgánica fue aislada, secada sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrada y concentrada para dar el compuesto del subtítulo (0.13 g) como un aceite viscoso.

m/e 340.0 (M+H)⁺

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 9.42 (s, 1H), 7.33-7.14 (m, 10H), 3.92 (s, 2H), 3.78 - 3.57 (m, 6H), 2.90 - 2.81 (m, 4H), 2.53 & 2.40 (t, 2H).

c) *N*-[2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-benzotiazol-7-il)etilamino]etil]-*N*-fenetil-3-fenetiloxi-propanamida

Se disolvió *N*-(2-oxoetil)-*N*-fenetil-3-fenetiloxi-propanamida (Ejemplo 3b), 0.13 g) en metanol (6 mL) y se trató con bromhidrato de 7-(2-aminoetil)-4-hidroxi-

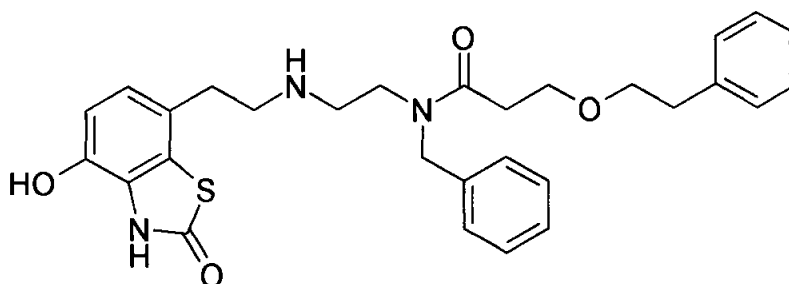
1,3-benzotiazol-2(3H)-ona (0.1 g), cianoborohidruro de sodio (0.014 g), ácido acético (3 gotas) y agua (10 gotas) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Entonces se agregó amoníaco (7N en metanol, 5 gotas) y la mezcla se concentró. El residuo recolectado fue purificado mediante HPLC de fase reversa (gradiente de elución de 0.2% de ácido trifluoroacético:acetonitrilo 75:05 en una columna "Xterra" (marca comercial)) para dar el compuesto del título (20 mg) como un sólido tipo vidrio.

m/e 534 (M+H)⁺

RMN ¹H (400MHz, CDOD₃) δ 11.73 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.65 (bs, 1H), 7.34 – 7.18 (m, 10H), 6.85 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 3.68 – 3.51 (m, 8H), 3.09 (bs, 4H), 2.80-2.75 (m, 6H), 2.47 – 2.42 (m, 2H).

Ejemplo 4

N-bencil-N-[2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-benzotiazol-7-il)etilamino]etil]-3-fenetiloxi-propanamida



a) **N-bencil-N-(2,2-dietoxietil)-3-fenetiloxi-propanamida**

Se disolvió ácido 3-fenetiloxipropanóico (0.4 g) en diclorometano (10 mL) y se trató con cloruro de oxalilo (0.35 g) y una gota de dimetilformamida a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La solución fue entonces concentrada y azeotropada con diclorometano (3 x 10 mL). El residuo recolectado se disolvió en diclorometano

(5 mL) y se agregó, por porciones, a una solución agitada de N-bencil-2,2-dietoxi-etanamina (0.47 g) y N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (0.6 mL), disuelta en diclorometano (10 mL), a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla fue entonces vertida en acetato de etilo (25 mL), lavada con agua (2 x 25 mL), lavada con salmuera (25 mL), secada sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrada y concentrada para dar el compuesto del subtítulo (0.62 g) como un aceite.

m/e 400.4 (M+H)⁺

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 7.33 – 7.13 (m, 10H), 4.70 (d, 2H), 4.63 & 4.44 (t, 1H), 3.83 – 3.62 (m, 10H), 2.88 – 2.86 (m, 2H), 2.76 & 2.61 (t, 2H), 1.22 – 1.16 (m, 6H).

b) N-bencil-N-(2-oxoetil)-3-fenetiloxi-propanamida

Se disolvió N-bencil-N-(2,2-dietoxietil)-3-fenetiloxi-propanamida (Ejemplo 4a), 0.3 g) en dioxano anhidro (7 mL) y se trató con ácido clorhídrico concentrado (2 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 2.5 horas. La mezcla de reacción se vertió en diclorometano (20 mL) y se lavó con agua (2 x 20 mL) y salmuera (20 mL). La capa orgánica fue aislada, secada sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrada y concentrada para dar el compuesto del subtítulo (0.19 g) como un aceite viscoso.

m/e 326 (M+H)⁺

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 7.38 - 7.17 (m, 10H), 4.59 & 4.65 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.70 (bajo pico de solvente, m, 2H), 2.92 – 2.84 (m, 2H), 2.75 & 2.62 (t, 2H),

c) N-bencil-N-[2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-benzotiazol-7-il)etilamino]etil]-3-fenetiloxi-propanamida

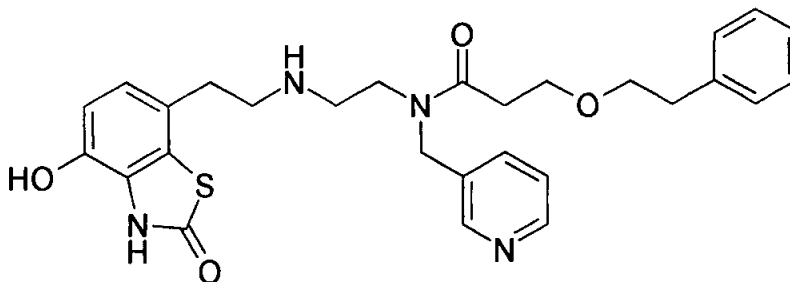
Se disolvió *N*-bencil-*N*-(2-oxoetil)-3-fenetiloxi-propanamida (Ejemplo 4b), 0.19 g) en metanol (8 mL) y se trató con bromhidrato de 7-(2-aminoetil)-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona (0.14 g), cianoborohidruro de sodio (0.022 g), ácido acético (5 gotas) y agua (20 gotas) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Entonces se agregó amoníaco (7N en metanol, 5 gotas) y la mezcla fue concentrada. El residuo recolectado se disolvió en metanol (2 mL) y se purificó mediante HPLC de fase reversa (gradiente de elución de 0.2% de ácido trifluoroacético:acetonitrilo 75:05 en una columna "Xterra" (marca comercial)) para dar el compuesto del título (120 mg) como un sólido blanco.

m/e 534 ($M+H$)⁺

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 7.42 – 7.15 (m, 10H), 6.92 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.85 – 3.62 (m, 6H), 3.26 – 3.12 (m, 4H), 2.96 – 2.84 (m, 4H), 2.71 & 2.54 (t, 2H).

Ejemplo 5

***N*-[2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-benzotiazol-7-il)etilamino]etil]-3-fenetiloxi-*N*-(3-piridilmetil)propanamida**



a) *N*-(2,2-dietoxietil)-3-fenetiloxi-*N*-(3-piridilmetil)propanamida

Se disolvió ácido 3-fenetiloxipropanóico (0.15 g) en diclorometano (4 mL) y se trató con cloruro de oxalilo (0.13 g) y una gota de dimetilformamida a

temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La solución fue entonces concentrada y azeotropada con diclorometano (3 x 4 mL). El residuo recolectado se disolvió en diclorometano (4 mL) y se agregó a una solución agitada de 2,2-dietoxi-N-(3-piridilmetil)etanamina (0.17 g) y *N*-etil-*N*-isopropil-propan-2-amina (0.25 mL), disuelta en diclorometano (3 mL), a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla fue entonces vertida en acetato de etilo (15 mL), lavada con agua (2 x 15 mL), lavada con salmuera (15 mL), secada sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrada y concentrada para dar el compuesto del subtítulo (0.2 g) como un aceite viscoso.

m/e 401.2 ($M+H$)⁺

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 8.55 – 8.46 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.26 – 7.18 (m, 6H), 4.72 (s, 2H), 4.62 & 4.50 (t, 1H), 3.84 – 3.34 (m, 10H), 2.90 – 2.84 (m, 2H), 2.76 – 2.72 & 2.62 – 2.58 (m, 2H), 1.24 – 1.19 (m, 6H).

b) *N*-(2-oxoetil)-3-fenetiloxi-*N*-(3-piridilmetil)propanamida

Se disolvió *N*-(2,2-dietoxietil)-3-fenetiloxi-*N*-(3-piridilmetil)propanamida (Ejemplo 5a), 0.086 g) en dioxano anhidro (3 mL) y se trató con ácido clorhídrico concentrado (0.6 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 2.5 horas. La mezcla de reacción fue entonces vertida en diclorometano (10 mL) y basificada con bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica fue aislada, lavada con agua (2 x 10 mL), lavada con salmuera (10 mL), secada sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrada y concentrada para dar el compuesto del subtítulo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

m/e 327.3 ($M+H$)⁺

c) *N*-[2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-benzotiazol-7-il)etilamino]etil]-3-fenetiloxi-*N*-(3-piridilmetil)propanamida

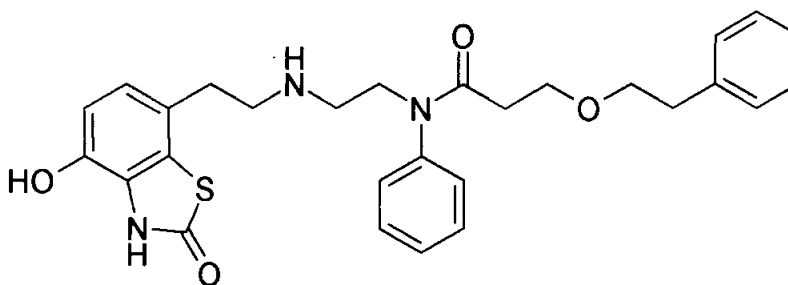
Se disolvió *N*-(2-oxoetil)-3-fenetiloxi-*N*-(3-piridilmetil)propanamida (Ejemplo 5b), 0.04 g) en metanol (3 mL) y se trató con bromhidrato de 7-(2-aminoetil)-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona (0.03 g), cianoborohidruro de sodio (0.005 g), ácido acético (3 gotas) y agua (8 gotas) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Entonces se agregó amoníaco (7N en metanol, 5 gotas) y la mezcla fue concentrada. El residuo recolectado fue purificado mediante HPLC de fase reversa (elución de gradiente de 0.2% de ácido trifluoroacético:acetonitrilo 75:05 en una columna "Xterra" (marca comercial)) para dar el compuesto del título (4 mg) como un sólido blanco.

m/e 521.2 (M+H)⁺

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 8.53 (bs, 2H), 7.66 (bs, 1H), 7.38 (bs, 1H), 7.24 – 7.22 (m, 5H), 6.87 – 6.85 (m, 1H), 6.79 – 6.76 (m, 1H), 4.64 (bs, 2H), 3.72 – 3.63 (4H, bajo pico de H₂O), 3.22 – 3.14 (m, 6H), 2.87 – 2.81 (m, 4H), 2.67 (bs, 2H).

Ejemplo 6

***N*-[2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-benzotiazol-7-il)etilamino]etil]-3-fenetiloxi-*N*-fenil-propanamida**



a) *N*-(2,2-dietoxietil)-3-fenetiloxi-*N*-fenil-propanamida

Se disolvió ácido 3-fenetiloxipropanóico (0.25 g) en diclorometano (8 mL) y se trató con cloruro de oxalilo (0.22 g) y una gota de dimetilformamida a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La solución fue entonces concentrada y azeotropada con diclorometano (3 x 8 mL). El residuo recolectado se disolvió en diclorometano (8 mL) y se agregó a una solución agitada de *N*-(2,2-dietoxietil)anilina (0.27 g) y *N*-etil-*N*-isopropil-propan-2-amina (0.4 mL), disuelta en diclorometano (4 mL), a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla fue entonces vertida en acetato de etilo (25 mL), lavada con agua (2 x 25 mL), lavada con salmuera (25 mL), secada sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrada y concentrada. El residuo recolectado fue purificado mediante cromatografía flash eluyendo con etilacetato:iso-hexano 1:6 para dar el compuesto del subtítulo (0.18 g) como un aceite.

m/e 386.4 ($M+H$)⁺

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 7.38 – 7.17 (m, 10H), 4.79 (t, 1H), 3.78 (d, 2H), 3.70 (t, 2H), 3.67 – 3.53 (m, 4H), 3.52 – 3.48 (m, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.33 (t, 2H), 1.16 (t, 6H).

b) *N*-(2-oxoetil)-3-fenetiloxi-*N*-fenil-propanamida

Se disolvió *N*-(2,2-dietoxietil)-3-fenetiloxi-*N*-fenil-propanamida (Ejemplo 6a), 0.11 g) en dioxano anhidro (5 mL) y se enfrió hasta 0°C. Se agregó ácido clorhídrico concentrado (0.3 mL) por gotas a la solución agitada a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C por 2 horas. La mezcla de reacción fue entonces vertida en diclorometano (10 mL) y se lavó con agua (2 x 10 mL) y salmuera (10 mL). La capa orgánica fue aislada, secada sobre sulfato

de magnesio anhidro, filtrada y concentrada para dar el compuesto del subtítulo (0.07 g) como un aceite viscoso.

m/e 312.5 (M+H)⁺

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 9.62 (s, 1H), 7.42 – 7.18 (m, 10H), 4.40 (s, 2H), 3.69 (t, 2H), 3.61 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.43 (t, 2H).

c) N-[2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-benzotiazol-7-il)etilamino]etil]-3-fenetiloxi-N-fenil-propanamida

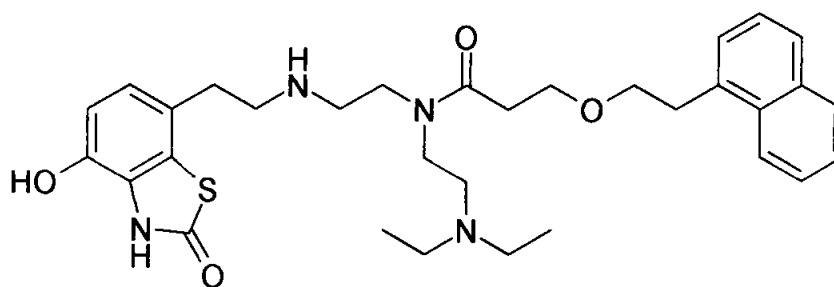
Se disolvió *N*-(2-oxoetil)-3-fenetiloxi-*N*-fenil-propanamida (Ejemplo 6b), 0.06 g) en metanol (3 mL) y se trató con bromhidrato de 7-(2-aminoetil)-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona (0.047 g), cianoborohidruro de sodio (0.005 g), ácido acético (3 gotas) y agua (15 gotas) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Entonces se agregó amoníaco (7N en metanol, 5 gotas) y la mezcla fue concentrada. El residuo recolectado fue purificado mediante HPLC de fase reversa (elución de gradiente de 0.2% de amoníaco:acetonitrilo 95:05 en una columna "Xterra" (marca comercial)) para dar el compuesto del título (20 mg) como un sólido.

m/e 506.5 (M+H)⁺

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 7.40 – 7.36 (m, 3H), 7.26 – 7.07 (m, 7H), 6.81(d, 1H), 6.70 (d, 1H), 3.81 (t, 2H), 3.62 – 3.54 (m, 4H), 2.82 – 2.78 (m, 4H), 2.72 – 2.69 (m, 4H), 2.22 (t, 2H).

Ejemplo 7

***N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida**



a) 3-[2-(1-naftil)etoxi]propanoato de *ter*-butilo

Se trató 1-naftalen etanol (10g) con hidróxido de benciltrimetilammonio (Triton B[®]; 0.9 mL de una solución al 40% en metanol) y la mezcla resultante se agitó *al vacío* por 30 minutos. La mezcla fue entonces enfriada hasta 0°C y se trató con *ter*-butil acrilato (8.19g). La mezcla resultante se tibió lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla cruda fue posteriormente absorbida sobre óxido de aluminio (30 g) y eluída con dietiléter (200 mL). Los orgánicos fueron concentrados para dar un material crudo (16.6 g) que fue purificado mediante comatografía flash de sílice eluyendo con dietiléter:hexano 1:8, para dar el compuesto del subtítulo (12.83 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.54-7.34 (m, 4H), 3.81-3.69 (m, 4H), 3.35 (t, 2H), 2.52-2.47 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

b) ácido 3-[2-(1-naftil)etoxi]propanóico

Se recuperó 3-[2-(1-naftil)etoxi]propanoato de *ter*-butilo (Ejemplo 7a), 6.19 g) en diclorometano (30 mL) y se trató con ácido trifluoroacético (5 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 horas, y se agregó un adicional de 1 mL de ácido trifluoroacético y la solución se agitó durante la noche. La mezcla fue concentrada, recuperada en solución de hidróxido de sodio 2M (30 mL) y lavada con éter (2 x 20mL). La capa acuosa fue posteriormente acidificada (usando ácido clorhídrico 1M) y se extrajo con éter

(2 x 30 mL). Los orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (20 mL), secados sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrados y concentrados *al vacío* para dar el compuesto del subtítulo (5.66 g) como un aceite claro.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (bs, 1H), 7.85 (bs, 1H), 7.74 (bs, 1H), 7.50-7.38 (m, 4H), 3.84-3.75 (bm, 4H), 3.39 (bs, 2H), 2.65 (bs, 2H).

c) *N*-(2-dietilaminoetil)-*N*-(2-hidroxietil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida

Se agregó cloruro de oxalilo (0.33 g) por gotas a una solución de ácido 3-[2-(1-naftil)etoxi]propanóico (Ejemplo 7b), 0.53 g) en diclorometano (10 mL), se agregó dimetilformamida (1 gota) y la agitación continuó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla fue posteriormente concentrada, re-disuelta en diclorometano (10 mL) y se agregó por gotas a una solución de 2-(2-dietilaminoetilamino)etanol (0.35 g) y diisopropiletilamina (0.56 g) en diclorometano (10 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 hora, se diluyó (diclorometano, 50mL), se lavó con agua (2 x 20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el producto crudo (0.91 g) que fue purificado mediante cromatografía flash de columna (eluyendo con 5-7% de metanol en diclorometano) para dar 0.63 g del compuesto del subtítulo.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 2H), 3.84-3.78 (m, 6H), 3.72-3.70 (m, 1/2H), 3.45-3.35 (m, 6H), 2.79-2.77 (m, 1+1/2H), 2.62-2.58 (m, 2H), 2.54-2.49 (m, 4H), 1.04-1.01 (m, 6H).

d) *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida

Una solución de dimetilsulfóxido (0.097 g) en diclorometano (1 mL) se agregó a una solución de cloruro de oxalilo (0.079 g) en diclorometano (10 mL) a -78°C . La reacción se agitó por 15 minutos y luego se agregó una solución de *N*-(2-dietilaminoetil)-*N*-(2-hidroxietil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida (0.22 g) en diclorometano (lavado de 1 mL + 1 mL) y la mezcla de reacción se agitó por un adicional de 15 minutos. Se adicionó trietilamina (0.29 g) y la reacción se dejó tibia hasta temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla fue posteriormente diluída (diclorometano 30 mL), los orgánicos fueron lavados con bicarbonato de sodio (20 mL), salmuera (20 mL), secados sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrados y concentrados *al vacío* para dar el compuesto del subtítulo (0.21 g).

El producto crudo se disolvió en metanol (10 mL) y se agregó clorhidrato de 7-(2-aminoetil)-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona (preparada de acuerdo con el procedimiento indicado en Organic Process Research & Development **2004**, 8(4), 628-642; 0.131 g) junto con ácido acético (0.1 mL) y agua (0.1 mL). Después de agitación a temperatura ambiente por 30 minutos, se agregó cianoborohidruro de sodio (0.020 g) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Se adicionó amoníaco (7N en metanol, 1 mL) y la mezcla fue concentrada. El residuo crudo fue purificado mediante cromatografía flash de columna eluyendo con 1% de amoníaco; 5%-7% de metanol en diclorometano. El producto aislado se disolvió en diclorometano y se trató con cloruro de hidrógeno 4N en 1,4-dioxano (0.5 mL) y se concentró. El residuo oleoso obtenido fue triturado con éter y luego concentrado una vez el éter había sido decantado para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0.089 g).

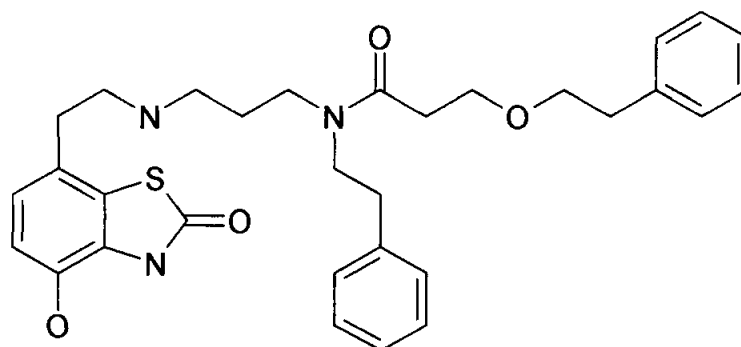
m/e 579 ($M+H$)⁺

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , mezcla de rotámetros) δ 8.03 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.49-7.45 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 2H), 6.74-6.69 (m, 1H), 6.47 (d, 1/2H), 6.40 (d, 1/2H), 3.84-3.78 (m, 4H), 3.51-3.49 (m, 2H), 3.39-3.31 (m, 4H),

2.97-2.92 (m, 2H), 2.79 y 2.73 (2xt, 2H), 2.68-2.57 (m, 6H), 2.52-2.47 (m, 4H), 0.98 y 1.02 (2xt, 6H).

Ejemplo 8

***N*-(3-([2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)propil)-3-(2-feniletoxi)-*N*-(2-feniletil)propanamida**



a) **3,3-dietoxi-*N*-fenetil-propan-1-amina.**

Se trató 3,3-dietoxipropan-1-amina (0.20 g) disuelta en etanol (10 mL) con 2-fenilacetaldehído (0.163 g) y ácido acético (0.02 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 15 minutos y se trató con cianoborohidruro de sodio (0.051 g). Después de 14 horas la mezcla fue concentrada, recuperada en acetato de etilo (30 mL), lavada con bicarbonato de sodio saturado (20 mL), salmuera (20 mL), secada sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrada y concentrada bajo presión reducida para dar una muestra cruda del compuesto del subtítulo (0.33 g).

b) ***N*-(3,3-dietoxipropil)-*N*-fenetil-3-feniloxi-propanamida**

Se agregó cloruro de oxalilo (0.078 g) por gotas a una solución de ácido 3-fenetiloxipropanóico (0.10 g) en diclorometano (10 mL), se adicionó dimetil formamida (1 gota) y la agitación continuó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla fue posteriormente concentrada, redissuelta en diclorometano (10

mL) y se agregó por gotas a una solución de la 3,3-dietoxi-*N*-fenetil-propan-1-amina cruda, preparada como se describe en el Ejemplo 8a) (0.33 g), y diisopropiletilamina (0.37 g) en diclorometano (10 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 hora, se diluyó (diclorometano, 50 mL), se lavó con agua (2 x 20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar un producto crudo (0.32 g). Este último fue purificado pasando a través de un tapón de resina de SCX, eluyendo con metanol (100 mL) para dar el compuesto del subtítulo como un aceite claro (0.127 g).

c) *N*-(3-oxopropil)-*N*-fenetil-3-fenetiloxi-propanamida

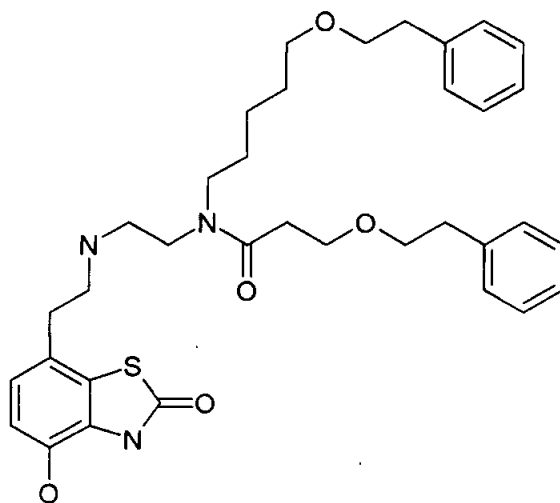
Una solución de *N*-(3,3-dietoxipropil)-*N*-fenetil-3-fenetiloxi-propanamida (Ejemplo 8b), 0.127 g) en dioxano (10 mL) se trató con ácido clorhídrico concentrado (1 mL) y se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Después de este tiempo, la solución se diluyó (diclorometano 30 mL), se lavó con agua (2x20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el producto de aldehído crudo (0.13 g) que se usó inmediatamente. El aldehído crudo se disolvió en metanol (20 mL) y se agregó clorhidrato de 7-(2-aminoetil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona (0.078 g) junto con ácido acético (0.1 mL) y agua (0.1 mL). Después de agitación a temperatura ambiente por 30 minutos, se adicionó cianoborohidruro de sodio (0.012 g) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Se agregó amoníaco (7N en metanol, 1 mL) y la mezcla fue concentrada. El residuo resultante fue recuperado en acetato de etilo (50 mL), lavado con agua (2 x 20 mL), salmuera (20 mL), secado sobre sulfato de magnesio y concentrado para dar el producto crudo que fue purificado mediante cromatografía flash de columna eluyendo con 1% de amoníaco; 5% de metanol en diclorometano para producir el compuesto del título como un sólido blanco (0.078 g).

m/e 548 ($M+H^+$, 100%)

RMN 1H (400 MHz, mezcla de rotámeros, $CDCl_3$) δ 7.30 - 7.10 (m, 10H), 6.75 (d, 1/3H), 6.69 (d, 2/3H), 6.61 (d, 1/3H), 6.48 (d, 2/3H), 3.79 - 3.39 (m, 10H), 3.16 (t, 1/2H), 2.93-2.79 (m, 4H), 2.75-2.68 (m, 2H), 2.61-2.55 (m, 2H), 2.41 (t, 1+1/2H), 1.74 (t, 1+1/2H), 1.64 (t, 1/2H).

Ejemplo 9

***N*-[2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-benzotiazol-7-il)etilamino]etil]-3-fenetiloxi-*N*-(5-fenetiloxipentil)propanamida**



a) ***N*-(2,2-dietoxietil)-5-fenetiloxi-pentan-1-amina**

Se disolvió 2-(5-bromopentoxi)etilbenceno (1.5 g) en etanol (30 mL) y se trató con 2,2-dietoxietilamina (0.86 g) y diisopropiletilamina (1.8 mL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a 78 °C por 48 horas y fue entonces vertida en acetato de etilo (10 mL), lavada con agua (10 mL) y salmuera (10 mL). La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrada y concentrada *al vacío* para dar el compuesto del subtítulo (0.2 g) como un aceite.

m/e 324.5 [$M+H$] $^+$

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ 7.31 – 7.18 (m, 5H), 4.60 (t, 1H), 3.73 – 3.67 (m, 2H), 3.64 – 3.53 (m, 4H), 3.44 (t, 2H), 2.88 (t, 2H), 2.73 (d, 2H), 2.61 (t, 2H), 1.62 – 1.55 (m, 2H), 1.53 – 1.45 (m, 2H), 1.39 – 1.33 (m, 2H), 1.22 (t, 6H).

b) *N*-(2,2-dietoxietil)-3-fenetiloxi-*N*-(5-fenetiloxipentil)propanamida

Se disolvió ácido 3-fenetiloxipropanóico (0.1 g) en diclorometano (3 mL) y se trató con cloruro de oxalilo (0.09 g) y una gota de dimetilformamida a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 1.5 horas. La solución fue entonces concentrada y azeotropada con diclorometano (2 x 3 mL). El residuo recolectado fue disuelto en diclorometano (3 mL) y se agregó por gotas a una solución agitada de *N*-(2,2-dietoxietil)-5-fenetiloxi-pentan-1-amina (Ejemplo 9a), 0.17 g) y diisopropilamina (0.16 mL) disuelta en diclorometano (2 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 2.5 horas y fue entonces concentrada, recuperada en acetato de etilo (15 mL), lavada con agua (2 x 15 mL), salmuera (15 mL), secada sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrada y concentrada para dar el compuesto del subtítulo (0.2 g) como un aceite.

m/e 500.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3 , rotámetros presentes) δ 7.28 – 7.19 (m, 10H), 4.65 & 4.55 (t, 1H), 3.80 – 3.35 (m, 16H), 2.90 – 2.86 (m, 4H), 2.67 & 2.59 (t, 2H), 1.62 – 1.55 (m, 4H), 1.28 – 1.18 (m, 8H).

c) *N*-(2-oxoetil)-3-fenetiloxi-*N*-(5-fenetiloxipentil)propanamida

Se disolvió *N*-(2,2-dietoxietil)-3-fenetiloxi-*N*-(5-fenetiloxipentil)propanamida (Ejemplo 9b), 0.18 g) en dioxano anhidro (5 mL) y se trató con ácido clorhídrico concentrado (5 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó por 1 hora y luego se vertió en diclorometano (10 mL), se lavó con agua (2 x 10

mL) y salmuera (10 mL). La capa orgánica fue aislada, secada sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrada y concentrada para dar el compuesto del subtítulo (0.12 g) como un aceite viscoso.

m/e 424.5 [M-H]⁺

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃, rotámeros presentes) δ 9.46 (s, 1H), 7.30 – 7.27 (m, 5H), 7.22 – 7.18 (m, 5H), 3.98 (s, 2H), 3.80 – 3.60 (m, 6H), 3.42 (t, 2H), 3.29 (t, 2H), 2.89 – 2.85 (t, 4H), 2.65 & 2.40 (t, 2H), 1.60 – 1.50 (m, 4H), 1.34 – 1.25 (m, 2H).

d) N-[2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-benzotiazol-7-il)etilamino]etil]-3-fenetiloxi-N-(5-fenetiloxipentil)propanamida

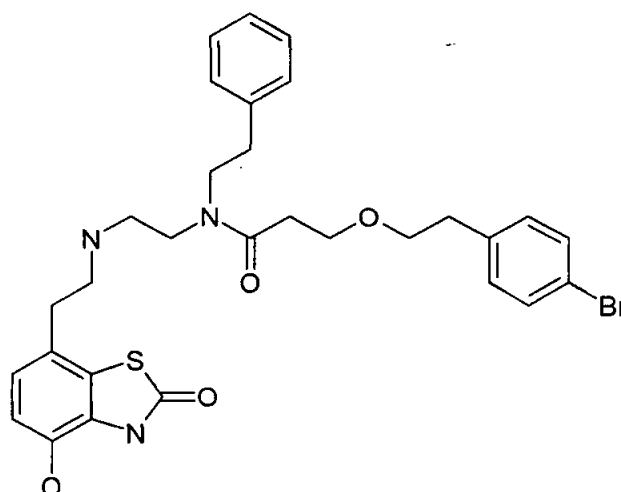
Se disolvió N-(2-oxoetil)-3-fenetiloxi-N-(5-fenetiloxipentil)propanamida (Ejemplo 9c), 0.12g en metanol (5 mL) y se trató con clorhidrato de 7-(2-aminoetil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona (0.32 g), ácido acético (0.1 mL) y agua (0.3 mL). La mezcla resultante se agitó por 2 horas y entonces se agregó cianoborohidruro de sodio (0.01 g) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla fue concentrada *al vacío* y el residuo fue recuperado en metanol (5 mL) y adsorbido en gel de sílice. El producto fue purificado mediante cromatografía flash eluyendo con 5% de metanol, 1% de amoníaco en diclorometano. Las fracciones recolectadas fueron concentradas y el residuo resultante fue recuperado en diclorometano (5 mL) y se trató con cloruro de hidrógeno 4N en dioxano (0.2 mL). La mezcla se agitó vigorosamente y se concentró. La goma resultante fue azeotropada con diclorometano (3 x 5 mL) para dar el compuesto del título (0.13 g) como un sólido blanco.

m/e 620.5 [M+H]⁺

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ 7.24 – 7.17 (m, 10H), 6.94 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 3.69 (t, 2H), 3.64 – 3.60 (m, 6H), 3.44 (t, 2H), 3.32 – 3.29 (m, 2H), 3.21 – 3.15 (m, 4H), 2.90 – 2.85 (m, 2H), 2.83 – 2.81 (m, 4H), 2.59 (t, 2H), 1.60 – 1.52 (m, 4H), 1.37 – 1.26 (m, 2H).

Ejemplo 10

3-[2-(4-bromofenil)etoxi]-N-[2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-benzotiazol-7-il)etilamino]etil]-N-fenetil-propanamida



a) 3-[2-(4-bromofenil)etoxi]propanoato de *ter*-butilo

Se trató 2-(4-bromofenil)etanol (5 g) con hidróxido de benciltrimetilamonio (Triton B[®]) (0.3 mL) y la mezcla resultante se agitó *al vacío* por 30 minutos. La mezcla fue entonces enfriada hasta 0°C y se trató con t-butil acrilato (3.5 g). La reacción se tibió hasta temperatura ambiente y se agitó por 5 horas. La mezcla fue filtrada a través de óxido de aluminio (15 g) eluyendo con éter (75 mL). El filtrado recolectado fue concentrado y purificado mediante cromatografía flash eluyendo con etilacetato : *iso*-hexano (1:8) para dar el compuesto del subtítulo (5.42 g) como un aceite.

m/e 271.3 [M+H-tBu]⁺

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 7.39 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 3.68 – 3.61 (m, 4H), 2.82 (t, 2H), 2.47 (t, 2H), 1.43 (s, 9H).

b) ácido 3-[2-(4-bromofenil)etoxi]propanóico

Se disolvió 3-[2-(4-bromofenil)etoxi]propanoato de *ter*-butilo (Ejemplo 10a), 1.0 g) en diclorometano (10 mL) y se trató con ácido trifluoroacético (2.5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 horas, luego se concentró *al vacío* y se azeotropó con diclorometano (2 x 10 mL). El residuo fue recuperado en diclorometano (10 mL) y se extrajo con hidróxido de sodio 1M (20 mL). La capa básica se lavó con diclorometano (20 mL) luego se acidificó con ácido clorhídrico 2M. La capa ácido se extrajo con diclorometano (2 x 20 mL). Las capas orgánicas fueron combinadas, lavadas con salmuera, secadas sobre sulfato de magnesio anhidro, filtradas y concentradas para producir el compuesto del subtítulo (0.81 g) como un aceite.

m/e 271.6 [M-H]⁺

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 7.41 – 7.38 (m, 2H), 7.10 – 7.07 (m, 2H), 3.76 – 3.70 (m, 2H), 3.66 (t, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.61 (t, 2H).

c) 3-[2-(4-bromofenil)etoxi]-N-(2,2-dietoxietil)-N-fenetil-propanamida

Se disolvió ácido 3-[2-(4-bromofenil)etoxi]propanóico (Ejemplo 10b), 0.46 g) en diclorometano (10 mL) y se trató con cloruro de oxalilo (0.28 g) y una gota de dimetilformamida. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 1.5 horas. La solución fue entonces concentrada y azeotropada con diclorometano (2 x 10 mL). El residuo se disolvió en diclorometano (10 mL) y se agregó, por porciones, a una solución agitada de 2,2-dietoxi-N-fenetil-etanamina (0.40 g) y diisopropilamina (0.5 mL), disuelta en diclorometano (5

mL). La solución resultante se agitó por 2 horas, se concentró y se recuperó en acetato de etilo (30 mL). El lavado con agua (2 x 30 mL), y salmuera (30 mL) seguido por secado sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrado y concentración produjo el compuesto del subtítulo (0.72 g) como un aceite.

m/e 494.2 $[M+H]^+$

RMN 1H (400MHz, $CDCl_3$, rotámetros presentes) δ 7.40 – 7.36 (m, 2H), 7.30 – 7.26 (m, 2H), 7.22 – 7.15 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.08 – 7.05 (m, 2H), 4.65 & 4.45 (t, 1H), 3.77 – 3.51 (m, 10H), 3.40 & 3.26 (d, 2H), 2.85 – 2.79 (m, 4H), 2.66 & 2.43 (t, 2H), 1.20 – 1.17 (m, 6H).

d) 3-[2-(4-bromofenil)etoxi]-N-(2-oxoetil)-N-fenetil-propanamida

Se disolvió 3-[2-(4-bromofenil)etoxi]-N-(2,2-dietoxietil)-N-fenetil-propanamida (Ejemplo 10c) 0.72 g en dioxano anhidro (15 mL) y se trató con ácido clorhídrico concentrado (10 mL) y se agitó por 1 hora. La mezcla de reacción fue entonces vertida en diclorometano (15 mL), se lavó con agua (2 x 30 mL) y salmuera (30 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró para dar el compuesto del subtítulo (0.54 g) como un aceite viscoso.

m/e 418.2 $[M+H]^+$

RMN 1H (400MHz, $CDCl_3$, rotámetros presentes) δ 9.45 (s, 1H), 7.41 – 7.22 (m, 5H), 7.16 – 7.13 (d, 2H), 7.08 – 7.05 (d, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.75 – 3.58 (m, 6H), 2.85 – 2.79 (m, 4H), 2.51 & 2.39 (t, 2H),

e) 3-[2-(4-bromofenil)etoxi]-N-[2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-benzotiazol-7-il)etilamino]etil]-N-fenetil-propanamida

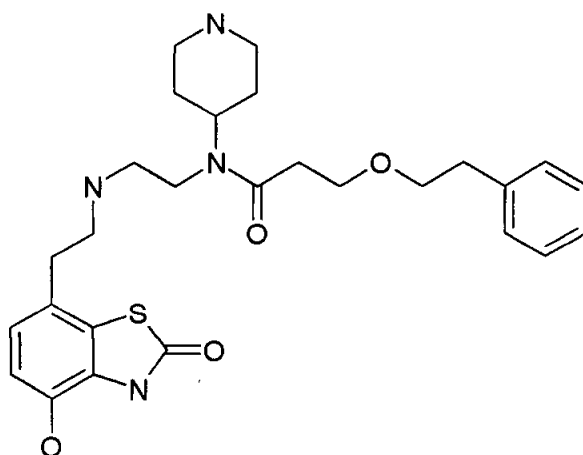
Se disolvió 3-[2-(4-bromofenil)etoxi]-*N*-(2-oxoetil)-*N*-fenetil-propanamida (Ejemplo 10d), 0.54 g) en metanol (25 mL) y se trató con clorhidrato de 7-(2-aminoetil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona (0.32 g), ácido acético (0.5 mL) y agua (1.5 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 horas y luego se agregó cianoborohidruro de sodio (0.05 g) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla fue concentrada *al vacío* y el residuo fue recuperado en metanol (25 mL) y adsorbido sobre gel de sílice. La mezcla adsorbida fue purificada mediante cromatografía flash para dar el compuesto del título (0.51 g) como un sólido amarillo cristalino.

m/e 610.4 $[M+H]^+$

RMN 1H (400MHz, $CDCl_3$, rotámetros presentes) δ 7.31 – 7.00 (m, 9H), 6.73 – 6.69 (m, 1H), 6.59 & 6.46 (d, 1H), 3.75 – 3.58 (m, 4H), 3.50 – 3.47 (m, 4H), 2.97 & 2.91 (t, 2H), 2.83 – 2.68 (m, 8H), 2.60 & 2.42 (t, 2H).

Ejemplo 11

***N*-(2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-7-il)-etilamino]-etil)-3-fenetiloxi-*N*-piperidin-4-il propanamida**



a) 4-[(2-hidroxietil)amino]piperidin-1-carboxilato de *ter*-butilo

Una suspensión de 10% de paladio sobre carbón (catalítico) en etanol seco (3 mL) y ácido acético (5 gotas) se agregó a una solución de etanolamina (0.24 mL) y 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (0.80 g) en etanol seco (10 mL) y se hidrogenó a 2 bar (2×10^5 Pa) por 26 horas. La solución fue filtrada a través de un filtro de dibra de vidrio y el filtrado fue concentrado *al vacío* para dar el compuesto del subtítulo (0.98 g) como un aceite amarillo pálido.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) δ 4.05 (d, 1H), 3.61 y 3.18 (2 x t, 3H), 3.64 – 3.56 y 3.45 – 3.36 (2 x m, 1H), 2.84 – 2.74 (m, 3H), 2.69 – 2.60 y 2.46 – 2.42 (2 x m, 1H), 2.42 (br. s, 4H), 1.90 – 1.86 y 1.65 – 1.62 (2 x m, 2H), 1.49 (9H, s).

b) 4-[(2-hidroxietil)[3-(2-feniletoksi)propanoil]amino]piperidin-1-carboxilato de *ter*-butilo

Se disolvió ácido 3-fenetiloxipropanóico (0.779 g) en diclorometano (10 mL) y se trató con cloruro de oxalilo (0.69 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La solución fue entonces concentrada y azeotropada con diclorometano (3 x 4 mL). El residuo se disolvió en diclorometano (4 mL) y se agregó por porciones, a una solución agitada de 4-[(2-hidroxietil)amino]piperidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo 11a), 0.95 g) y trietilamina (1.39 mL) disuelta en diclorometano (30 mL). La solución resultante se agitó por 20 horas. La mezcla fue lavada con ácido clorhídrico 2M (2 x 10 mL) y luego con salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró para dar un aceite amarillo pálido. La purificación mediante cromatografía flash de sílice eluyendo con un gradiente de 0-4% de metanol en diclorometano produjo el compuesto del subtítulo (0.93 g) como un aceite incoloro.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) δ 7.31 – 7.19 (m, 5H), 4.52 – 4.43 (m, 1H), 4.18 – 4.05 (br.m, 2H), 4.05 – 3.95 (m, 2H), 3.86 (q, 3H), 3.73 – 3.61 (m, 4H), 3.47 –

3.37 (m, 2H), 2.91 – 2.86 (m, 2H), 2.69 – 2.59 (m, 4H), 1.67 – 1.59 (m, 4H), 1.57 (s, 9H).

c) 4-((2-((2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil)amino)etil)[3-(2-feniletoksi)propanoil]amino)piperidin-1-carboxilato de *ter*-butilo

Una solución de sulfóxido de dimetilo (0.090 mL) en diclorometano (10 mL) fue enfriada hasta -78°C y se agregó cloruro de oxalilo (0.12 mL). La reacción se agitó por 15 minutos y luego se adicionó una solución de 4-((2-hidroxi)etil)[3-(2-feniletoksi)propanoil]amino)piperidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo 11b), 0.50 g) en diclorometano (10 mL) y la mezcla de reacción se agitó por un adicional de 15 minutos. Se adicionó trietilamina (0.34 mL) y se agitó a -78°C por 15 minutos. La mezcla de reacción se dejó tibia hasta temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 mL), luego con salmuera (2 x 20 mL), se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró *al vacío*. El producto crudo se disolvió en metanol (20 mL) y se agregó clorhidrato de 7-(2-amino-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona (0.27g) junto con ácido acético (0.1 mL) y agua (0.15 mL). Después de agitación a temperatura ambiente por 45 minutos, se adicionó cianoborohidruro de sodio (0.045g) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Se añadió amoníaco (7N en metanol, 1mL) y la mezcla de reacción fue concentrada sobre gel de sílice. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash de columna eluyendo con amoníaco 0.7N en metanol (1-6%) en diclorometano para dar el compuesto del subtítulo (0.21 g) como un aceite amarillo pálido.

m/e 613 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) δ 7.23 – 7.19 (m, 5H), 7.17 – 7.14 (m, 2H), 6.80 (dd, 1H), 6.60 (dd, 1H), 4.15 – 4.05 (m, 2H), 3.72 (quinteto, 2H), 3.66 (cuarteto, 2H),

3.39 (brs, 2H), 3.20 (brs, 1H), 3.04 – 2.56 (m, 15H), 1.59 – 1.58 (m, 3H), 1.47 (s, 9H).

d) *N*-{2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-7-il)-etilamino]-etil}-3-fenetiloxi-*N*-piperidin-4-il propanamida

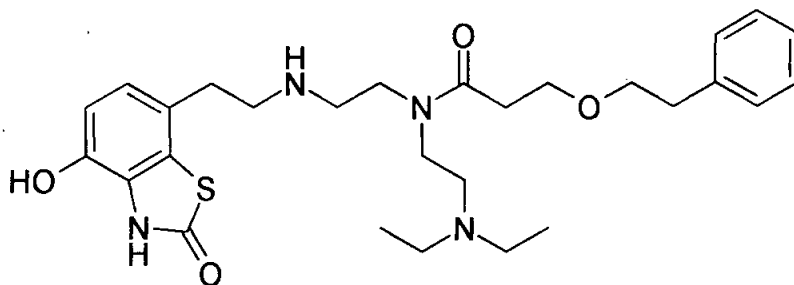
Se agitó 4-{{2-[[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil][3-(2-feniletoxi)propanoil]amino}piperidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (Ejemplo 11c), 0.050 g) con cloruro de hidrógeno 4N en dioxano (1.3 mL). Después de 15 minutos, se agregó metanol (1 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se adicionó éter (5 mL) para dar un precipitado blanco. El precipitado se dejó sentar, antes de decantar el líquido. El residuo fue concentrado *al vacío*, azeotropando con éter para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0.030 g).

m/e 513 [M+H]⁺

RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO, 90 °C) δ 9.75 (br.s, 1H), 9.06 (br.s, 1H), 7.28 – 7.13 (m, 5H), 6.89 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.08 (t, 2H), 3.65 (quinteto, 4H), 3.61 – 3.53 (m, 2H), 3.32 – 3.28 (m, 2H), 3.15 – 3.10 (m, 5H), 3.01– 2.88 (m, 4H), 2.79 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.09 – 2.05 (m, 2H), 1.80 – 1.76 (m, 2H).

Ejemplo 12

***N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-(2-feniletoxi)propanamida**



a) *N*-(2-Dietilaminoetil)-*N*-(2-hidroxietil)-3-fenetiloxi-propanamida

Se agregó cloruro de oxalilo (0.23 g) por gotas a una solución de ácido 3-fenetiloxipropanóico (0.32 g) en diclorometano (10 mL), se adicionó dimetilformamida (1 gota) y la agitación continuó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla fue posteriormente concentrada, redisuelta en diclorometano (10 mL) y se agregó por gotas a una solución de 2-(2-dietilaminoetilamino)etanol (0.26 g) y diisopropiletilamina (0.42 g) en diclorometano (10 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 hora, se diluyó (diclorometano, 50 mL), los orgánicos fueron lavados con agua (2 x 20 mL), salmuera (20 mL), secados sobre sulfato de magnesio y concentrados para dar el producto del subtítulo crudo (0.39 g).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.19 (m, 5H), 3.80-3.64 (m, 6H), 3.47-3.40 (m, 4H), 2.89-2.77 (m, 4H), 2.64-2.49 (m, 6H), 1.04 (s, 6H)

b) *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-(2-feniletoxi)propanamida

Una solución de sulfóxido de dimetilo (0.10 g) en diclorometano (1 mL) se agregó a cloruro de oxalilo (0.083 g) en diclorometano (10 mL) a -78°C . La reacción se agitó por 15 minutos y luego se agregó una solución de *N*-(2-dietilaminoetil)-*N*-(2-hidroxietil)-3-fenetiloxi-propanamida (Ejemplo 12a), 0.20 g) en diclorometano (lavado de 1 mL + 1 mL) y la mezcla de reacción se agitó por un adicional de 15 minutos. Se adicionó trietilamina (0.30 g) y la mezcla de reacción se dejó tibia hasta temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla fue posteriormente diluida (diclorometano, 30 mL), los orgánicos fueron lavados con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 mL) y luego con salmuera (20 mL), secados sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrados y concentrados

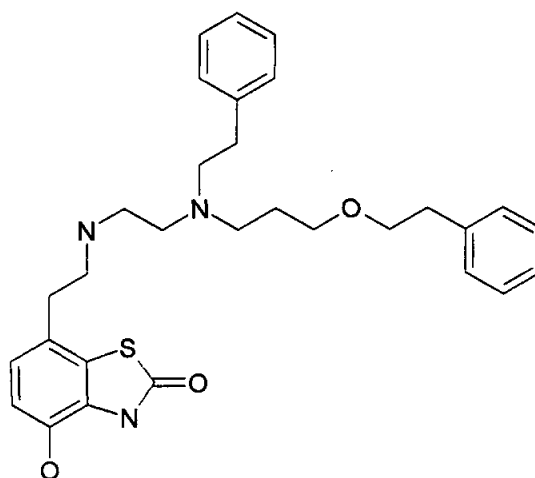
al vacío para dar un producto de aldehído crudo que se usó inmediatamente. El producto crudo se disolvió en metanol (10 mL) y se adicionó clorhidrato de 7-(2-aminoetil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona (0.15 g) junto con ácido acético (0.1 mL) y agua (0.1 mL). Después de agitación a temperatura ambiente por 30 minutos, se adicionó cianoborohidruro de sodio (0.022 g) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Se agregó amoníaco (7N en metanol, 1 mL) y la mezcla fue concentrada. El residuo crudo fue purificado mediante cromatografía flash de columna de sílice eluyendo con 1% de amoníaco; 5%-7% de metanol en diclorometano. El producto asilado se disolvió en diclorometano y se trató con cloruro de hidrógeno 4 N en 1,4-dioxano (0.5 mL) y se concentró. El residuo oleoso fue triturado con éter, decantando el éter y concentrando para producir el compuesto del título como un sólido blanco (0.032 g).

m/e 529 (M+H)⁺

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 7.32-7.17 (m, 5H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.81-6.77 (m, 1H), 3.81-3.68 (m, 6H), 3.37-3.26 (m, 12H), 3.04-2.97 (bm, 2H), 2.90-2.85 (m, 2H), 2.71-2.68 (m, 2H), 1.38-1.31 (m, 6H).

Ejemplo 13

4-hidroxi-7-[2-({2-[[3-(2-feniletoksi)propil](2-feniletil)amino]etil}amino)etil]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona



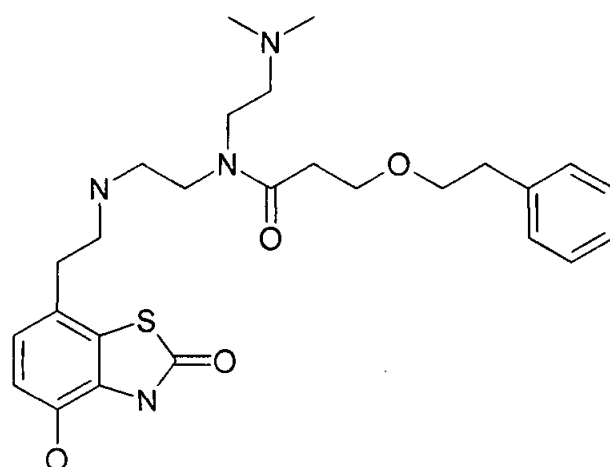
Se disolvió *N*-bencil-*N*-[2-{2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-benzotiazol-7-il)etilamino]etil}-3-feniletoksi]propanamida (Ejemplo 4, 0.1 g) en tetrahidrofurano (6 mL) y se trató con borano (1M en tetrahidrofurano, 1 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante se calentó a 50°C por 3 horas. La reacción fue entonces enfriada hasta 0°C y se agregó metanol (6 mL) por gotas. Siguiendo esto, la mezcla fue concentrada y el residuo recolectado se disolvió en metanol (6 mL) y se trató con ácido clorhídrico concentrado (1.6 mL). La solución ácida se calentó a 60°C por 14 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo resultante fue purificado mediante HPLC preparativa (95:05, amoníaco (0.2%) : acetonitrilo) para dar el compuesto del título (0.035 g) como un sólido tipo vidrio.

m/e 518.3 (M-H)⁺

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 7.25 – 7.11 (m, 10H), 6.79 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 3.57 (t, 2H), 3.32 – 3.30 (m, 2H – bajo pico de MeOH), 2.82 (t, 2H), 2.74 (t, 2H), 2.67 (t, 2H), 2.57 – 2.55 (m, 8H), 2.45 (t, 2H), 1.55 (quinteto, 2H).

Ejemplo 14

***N*-[2-(dimetilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-(2-feniletoksi)propanamida**



a) *N*-(2-dimetilaminoetil)-*N*-(2-hidroxietil)-3-fenetiloxi-propanamida

Se agregó cloruro de oxalilo (0.12 g) por gotas a una solución de ácido 3-fenetiloxipropanóico (0.15 g) en diclorometano (10 mL), se añadió dimetilformamida (1 gota) y la agitación continuó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla fue posteriormente concentrada, redisuelta en diclorometano (10 mL) y agregada por gotas a una solución de 2-(2-dimetilaminoetilamino)etanol (0.10 g) y diisopropiletilamina (0.29 g) en diclorometano (10 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 hora y se diluyó (diclorometano, 50 mL). Los orgánicos fueron lavados con agua (2 x 20 mL) y luego con salmuera (20 mL), secados sobre sulfato de magnesio y concentrados para dar el producto crudo (0.17 g) que fue purificado mediante cromatografía flash de columna de sílice (eluyendo con 1% de amoníaco, 7% de metanol en diclorometano) para dar 0.068 g del compuesto del subtítulo.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.18 (m, 5H), 3.81-3.65 (m, 6H), 3.55-3.41 (m, 4H), 2.87 (t, 2H), 2.67-2.26 (m, 4H), 1.26 (s, 6H)

b) *N*-[2-(dimetilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-(2-feniletoksi)propanamida

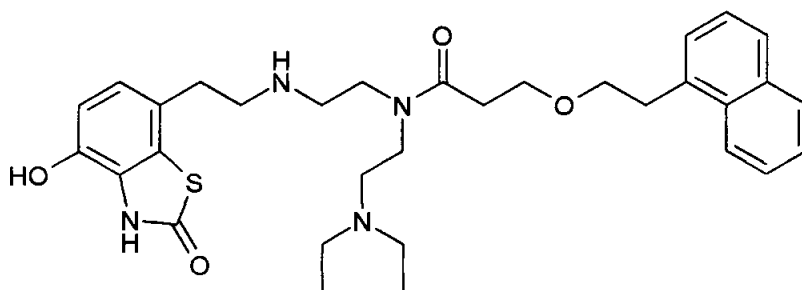
Una solución de sulfóxido de dimetilo (0.037 g) en diclorometano (1 mL) se agregó a una solución de cloruro de oxalilo (0.030 g) en diclorometano (10 mL) a -78°C . La reacción se agitó por 15 minutos y luego se adicionó una solución de *N*-(2-dimetilaminoetil)-*N*-(2-hidroxietil)-3-fenetiloxi-propanamida (Ejemplo 14a), 0.067 g) en diclorometano (lavado 1 mL + 1 mL) y la reacción se agitó por un adicional de 15 minutos. Se añadió trietilamina (0.11 g) y la mezcla de reacción se dejó tibia hasta temperatura ambiente durante un período de 1 hora. La mezcla fue posteriormente diluida (diclorometano, 30 mL), los orgánicos lavados con solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio (20 mL) y luego con salmuera (20 mL), secados sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrados y concentrados *al vacío* para dar un producto de aldehído crudo que se usó inmediatamente. El producto crudo se disolvió en metanol (10 mL) y se agregó clorhidrato de 7-(2-aminoetil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona (0.054 g) junto con ácido acético (0.1 mL) y agua (0.1 mL). Después de agitación a temperatura ambiente por 30 minutos, se adicionó cianoborohidruro de sodio (0.014 g) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Se agregó amoníaco (7N en metanol, 1 mL) y la mezcla fue concentrada. El residuo crudo fue purificado mediante cromatografía flash de columna de sílice eluyendo con 1% de amoníaco; 5%-7% de metanol en diclorometano para producir el compuesto del título como un sólido blanco (0.012 g).

m/e 501 ($M+H$)⁺

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7.24-7.18 (m, 5H), 6.85-6.81 (m, 1H), 6.70 (d, 1H), 3.71 (t, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.45-3.39 (m, 4H), 2.86-2.80 (m, 4H), 2.77-2.72 (m, 4H), 2.59-2.56 (m, 2H), 2.46-2.40 (m, 2H), 2.25 (d, 6H).

Ejemplo 15

Dibromhidrato de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida



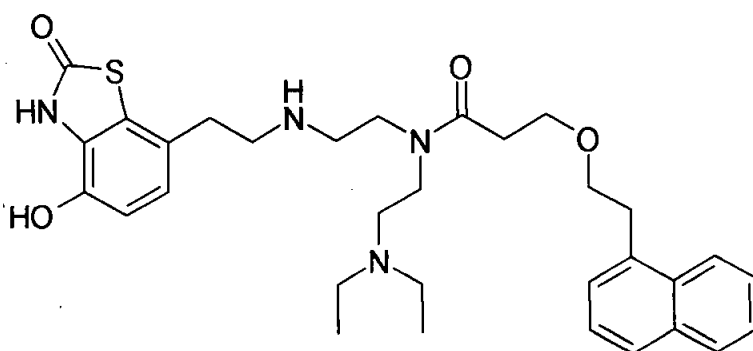
Se disolvió *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida, preparada como se describe en el Ejemplo 7 (52mg), en etanol (1.5 ml) y se trató con 48 % de ácido bromhídrico (21 μ l). La sal de dibromhidrato blanca fue recolectada por filtración. Rendimiento 58mg.

MS: APCI(+ve) 579 (M+1)

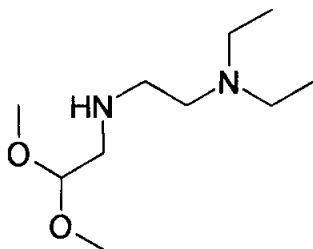
RMN ^1H $\delta_{(\text{DMSO})}$ 11.78 - 11.71 (1H, m), 10.11 - 10.06 (1H, m), 9.51 - 9.43 (0.33H, m), 9.21 - 9.13 (0.66H, m), 8.75 - 8.66 (1H, m), 8.59 - 8.51 (1H, m), 8.06 (1H, d), 7.95 - 7.90 (1H, m), 7.79 (1H, d), 7.60 - 7.48 (2H, m), 7.47 - 7.39 (2H, m), 6.87 (1H, t), 6.76 (1H, dd), 3.78 - 3.53 (10H, m), 3.25 - 3.09 (10H, m), 2.91 - 2.80 (2H, m), 2.73 - 2.61 (2H, m), 1.26 - 1.15 (6H, m). RMN indica mezcla de rotámeros aprox 2:1 a 298K.

Ejemplo 16

Dibromhidrato de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida.



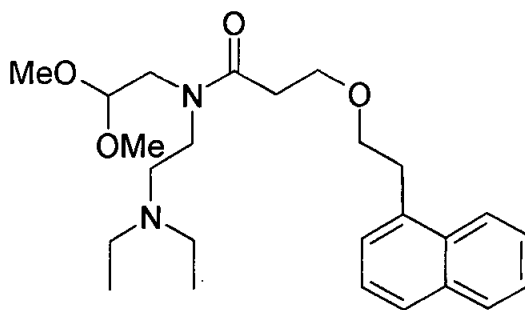
a) *N*-(2,2-dimetoxietil)-*N,N*-dietil-etan-1,2-diamina.



Una solución de *N,N*-dietil-etilendiamina (150g) en metanol (500mL) se trató por gotas rápidamente con glicoxal dimetilacetal (solución al 60p% en agua, 225g) a 10-15°C. Después de la adición estaba completa, la solución se tibió hasta 15°C, luego hasta 22°C y se dejó a esta temperatura por 16hr. La mezcla de reacción se trató con 5% de paladio sobre carbono (Johnson-Matthey pasta tipo 38H, 15g) y se hidrogenó a 6 bar (6×10^5 Pa) hasta que la reacción estaba completa por juicio de GC/MS. El catalizador fue removido por filtración y el filtrado fue evaporado hasta sequedad (azeótropo de tolueno, 2.5L), produciendo 196.2g del compuesto del subtítulo.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3): 4.48 (t, 1H), 3.39 (s, 6H), 2.75 (d, 2H), 2.69 (t, 2H), 2.57-2.48 (m, 6H), 1.01 (ts, 6H).

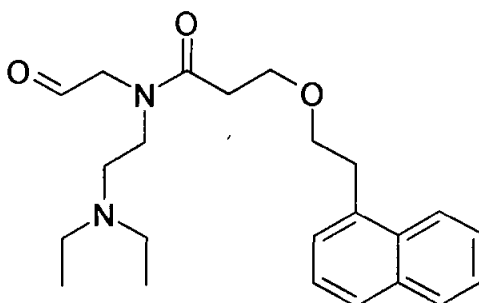
b) *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2,2-dimetoxietil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida.



Se agregó cloruro de oxalilo (151 mL) por gotas durante 45 minutos a una solución de ácido 3-[2-(1-naftil)etoxi]propanóico (389 g) (Ejemplo 7 etapa b)) en diclorometano (2.1 L) y DMF (0.5 mL). La mezcla de reacción se agitó por un adicional de 16 horas. La mezcla fue posteriormente concentrada, redisuelta en DCM (1.7 L) y se agregó por gotas durante 1.75 horas a 0°C a una solución de *N*-(2,2-dimetoxietil)-*N,N*-dietiletan-1,2-diamina (325 g) e isopropildietilamina (551 mL) en DCM (1.7 L). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 3 horas, se lavó con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio (5x1 L), agua (1.5 L) y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se produjeron 650g del compuesto del subtítulo.

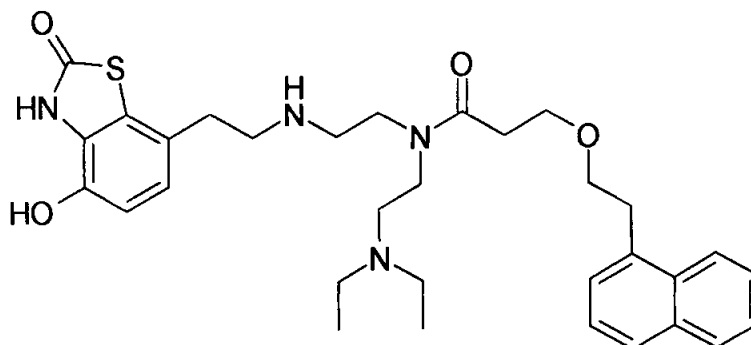
m/e 431 (M+H⁺, 100%)

c) *N*-[2-(dietilamino)etil]-3-[2-(1-naftil)etoxi]-*N*-(2-oxoetil)propanamida.



Una solución de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2,2-dimetoxietil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida (93g) en DCM (270 mL) se trató por gotas a 0°C con ácido trifluoroacético (270 mL) durante 1.5 horas. Después de la adición, la mezcla de reacción se dejó tibia hasta temperatura ambiente y se agitó por un adicional de 1 hora. La mezcla de reacción fue concentrada y el residuo se vertió en solución saturada de bicarbonato de sodio (1800 mL, *cuidado*). La mezcla acuosa se extrajo con DCM (4x400 mL) y los extractos combinados fueron secados sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se usó directamente en la siguiente reacción.

d) Dibromhidrato de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida.

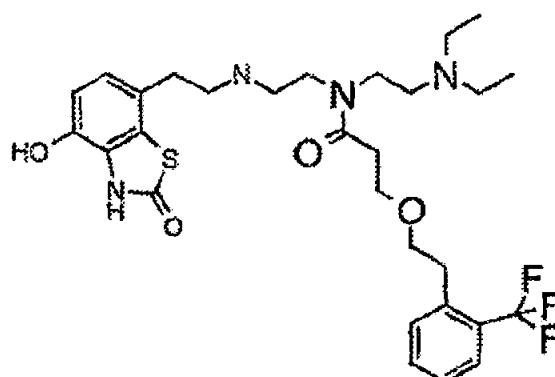


Una suspensión de clorhidrato de 7-(2-amino-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona (53g) en NMP seco (216 mL) se calentó hasta 60°C y se trató en una porción con una solución de NaOH (8.2g) en metanol (102 mL). La suspensión naranja resultante fue enfriada hasta temperatura ambiente y se trató con una solución de *N*-[2-(dietilamino)etil]-3-[2-(1-naftil)etoxi]-*N*-(2-oxoetil)propanamida en diclorometano (475 mL) durante 20 minutos. La reacción se dejó agitar por 25 minutos. Entonces se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (91.5g) en porciones durante 20 minutos y la mezcla entonces se agitó por un adicional de 50 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua (1.8 L) y la solución ácido (pH5) se lavó con ter butil metil éter (TBME) (3x500 mL). La fase acuosa fue basificada hasta pH8 mediante la adición de carbonato de potasio sólido y se extrajo con diclorometano (3x750 mL); los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre sulfato de magnesio y se concentraron para dar un aceite oscuro. Esto se disolvió en etanol (200 mL) y se agregó solución de ácido bromhídrico al 48% (73 mL). La solución fue desgastada por 30 minutos, entonces se evaporó hasta sequedad. El residuo fue triturado con etanol (560 mL); el sólido resultante fue recolectado por filtración y se secó al vacío a 50. El sólido pegajoso fue suspendido en etanol en ebullición (100 mL) y se filtró en caliente; el sólido recolectado fue secado al vacío a 50°C. Este material fue recrystalizado de etanol/agua (3:1, 500 mL); después de permanecer durante la

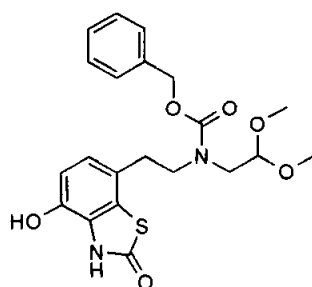
noche, el sólido resultante fue recolectado por filtración y se lavó con etanol enfriado con hielo (75 mL). El secado al vacío a 50°C por 24 hr produjo 57 g del compuesto del título.

Ejemplo 17

Ditrifluoroacetato de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-{2-[2-(trifluorometil)fenil]etoxi}propanamida



a) Bencil *N*-(2,2-dimetoxietil)-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbamato



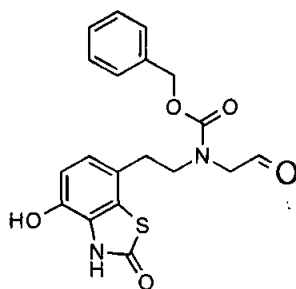
Se disolvió clorhidrato de 7-(2-aminoetil)-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona (5.0 g, 20.2 mmol) en una mezcla de MeOH (50 ml) y agua (25 ml), se agregó NaHCO₃ (1.7g, 20.2 mmol), seguido por dimetoxiacetaldehído acuoso al 60% (3.5 ml, 20.2 mmol) y la mezcla se agitó por 20 min, se agregó cianoborohidruro de sodio (91 mg, 1.6 mmol) y la mezcla se agitó por 20 h. Se

agregaron EtOAc (125 ml) y agua (75 ml), seguido por NaHCO_3 (1.7 g, 20.2 mmol) y clorocarbonato de bencilo (3.0 ml, 20.2 mmol). La mezcla se agitó por 2 h, se ajustó hasta pH7 con HCl 2M, se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), filtró y evaporó *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre sílice con 10% (0.1% de $\text{NH}_3\text{ac}/\text{MeOH}$)/DCM como eluyente para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro. Rendimiento (6.0 g).

MS: APCI (+ve): 433 (M+1).

RMN ^1H DMSO- d_6 , δ 7.33 (m, 5H), 6.74 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.40 (t, 1H), 3.45 (t, 2H), 3.26 (s, 6H), 3.21 (d, 2H), 2.71 (t, 2H).

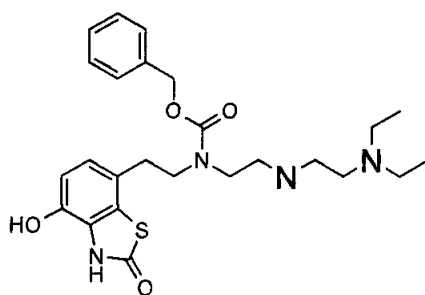
b) bencil [2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil] (2-oxoetil) carbamato



El producto de la parte a) (1.5 g, 3 mmol) se disolvió en acetona (15 ml), se agregó HCl 4M/dioxano (1.5 ml) y la mezcla se agitó por 30 min. Se adicionó tolueno (20 ml) y la mezcla se evaporó para dar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo pálido. Rendimiento (1.5 g).

MS: APCI (+ve): 387 (M+1).

c) Bencil (2-([2-(dietilamino)etil]amino)etil)[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbamato

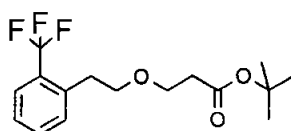


Una solución del producto de la parte b) (5.5 g, 13 mmol) en THF (10 ml) se agregó a una solución de *N,N*-dietiletan-1,2-diamina (540 μ l, 3.8 mmol) en THF (30ml) y se agitó por 30 min. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (1.47 g, 6.9 mmol) y se agitó por un adicional de 20 h. La reacción fue extinguida con agua, ajustada hasta pH7 con HCl 2M, extraída con EtOAc (3 x 50 ml), la cual fue lavada con salmuera, secada (MgSO_4), filtrada y evaporada *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre sílice con 30% de (0.1% de $\text{NH}_3\text{ac}/\text{MeOH}$)/DCM como eluyente para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro. Rendimiento (500 mg).

MS: APCI (+ve): 487 ($\text{M}+1$).

RMN ^1H DMSO- d_6 , 90°C, δ 8.21 - 8.09 (m, 2H), 7.32 (m, 5H), 6.79 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 5.07 (s, 2H), 1.26 (m, 6H), 3.28 (t, 4H), 3.55 - 3.36 (m, 6H), 3.20 - 3.08 (m, 6H)

d) *ter*-butil 3-[2-(2-(trifluorometil)fenil)etoxi]propanoato

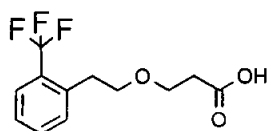


Se trató 2-(2-trifluorometilfenil)etanol (4.88 g) con Triton B (290 μ l) (40p% en metanol). El metanol fue removido mediante evaporación y el residuo fue azeotropado con tolueno (x2). La mezcla fue enfriada en un baño de hielo y se agregó lentamente *ter*-butil acrilato (4.13 ml). La mezcla se agitó por 4 días y luego se evaporó. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre sílice

con 5% de acetato de etilo/isohexano para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro, claro (7.88 g).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.41 (s, 9H), 2.43 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.62 (q, J = 6.5 Hz, 4H), 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 6.5, 2.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 6.5, 2.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 6.5 Hz, 1H).

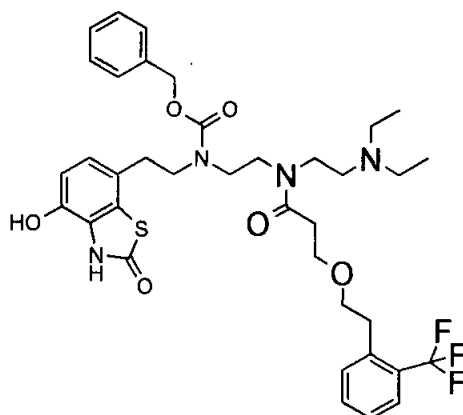
e) ácido 3-[2-(2-(trifluorometil)fenil)etoxi]propanóico



El producto de la parte a) (7.88 g) se disolvió en DCM (100 ml), y se adicionó TFA (40 ml). Después de agitación por 2 hr el solvente fue removido al vacío para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro claro (7.55 g).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.46 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.63 (q, J = 6.7 Hz, 4H), 7.44 (dd, J = 7.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.2 Hz, 1H).

f) bencil {2-[[2-(dietilamino)etil](3-{2-[2-(trifluorometil)fenil]etoxi}propanoil)amino]etil}[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbamato



El producto de la parte e) (260 mg, 1.0 mmol) se disolvió en DCM (10 ml) y se agregó cloruro de oxalilo (260 μ l, 3.0 mmol), seguido por DMF (1 gota). La mezcla se agitó por 1 hora, se adicionó tolueno (20 ml) y entonces la evaporación produjo el cloruro ácido. El producto de la parte c) (500 mg, 1.0 mmol) se disolvió en una mezcla de DCM (10 ml) y THF (10 ml), se añadió Et₃N (420 μ l, 3 mmol), seguido por el cloruro ácido (anterior). La mezcla se agitó por 3 h, se extinguió con agua, y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml), que fue lavado con salmuera, secado (MgSO₄), filtrado y evaporado *al vacío*. El residuo fue purificado mediante HPLC de fase reversa con eluyente de MeCN/(0.2% de TFA acuoso) para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro (310 mg).

MS: APCI (+ve): 731 (M+1).

RMN ¹H CDCl₃, δ 7.62 (m, 1H), 7.43 - 7.29 (m, 5H), 7.33 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.76 - 2.74 (m, 20H), 2.61 (m, 4H), 1.30 (t, 6H).

g) Ditrifluoroacetato de N-[2-(dietilamino)etil]-N-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-{2-[2-(trifluorometil)fenil]etoxi}propanamida

El producto de la parte f) (300 mg, 0.4 mmol) se disolvió en DCM (2 ml). Se agregó solución al 30% p de bromuro de hidrógeno en ácido acético (1.0

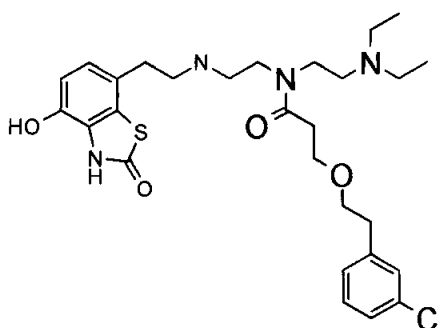
ml) y la mezcla se agitó por 2 hr. Se adicionó tolueno (10 ml) y la mezcla fue evaporada *al vacío*; el residuo fue purificado mediante HPLC de fase reversa con MeCN/(0.2% de TFA acuoso) como eluyente, para dar el compuesto del título como una goma incolora (90 mg).

MS: APCI (+ve): 597 (M+1).

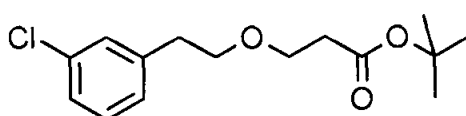
RMN ^1H DMSO- d_6 , 90°C , δ 7.65 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 3.70 (t, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.60 (m, 6H), 3.11 (m, 8H), 3.00 (t, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.63 (t, 2H), 1.21 (t, 6H)

Ejemplo 18

Ditrifluoroacetato de 3-[2-(3-clorofenil)etoxi]-N-[2-(dietilamino)etil]-N-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)propanamida



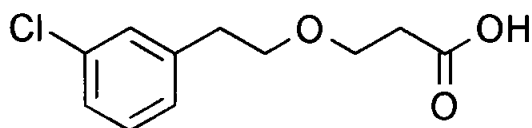
a) *ter*-butil 3-[2-(3-clorofenil)etoxi]propanoato



El 2-(3-clorofenil)etanol (3.0 g, 19.2 mmol) reaccionó usando el método según el Ejemplo 17 parte d) para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro (5.25 g).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.39 (s, 9H), 2.42 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.82 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.58 (m, 4H), 7.20 – 7.34 (m, 4H).

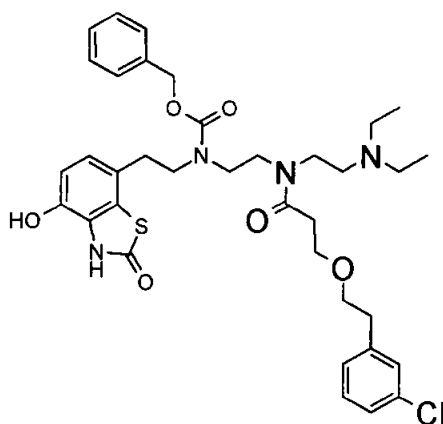
b) ácido 3-[2-(3-clorofenil)etoxi]propanóico



El producto de la parte a) (5.25 g) reaccionó usando el método según el ejemplo 17 parte e) para dar el compuesto del subtítulo como un aceite púrpura (4.81 g).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.42 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.58 (q, J = 6.5 Hz, 4H), 7.19 – 7.31 (m, 4H).

c) Bencil (2-{{3-[2-(3-clorofenil)etoxi]propanoil}[2-(dietilamino)etil]amino}etil)[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbamato



El producto de la parte b) (240 mg, 1.0 mmol) y el producto del ejemplo 17 parte c) (500 mg, 1.0 mmol) reaccionaron usando el método según el ejemplo 17 parte f) para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro (340 mg).

MS: APCI (+ve): 698 (M+1).

RMN ^1H DMSO- d_6 , 90°C , δ 11.21 (s, 1H), 7.37 - 7.13 (m, 8H), 6.75 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.64 - 3.49 (m, 8H), 3.43 (t, 2H), 3.39 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 3.13 (m, 6H), 2.77 (t, 2H), 2.71 (t, 2H), 1.19 (t, 6H)

d) Ditrifluoroacetato de 3-[2-(3-clorofenil)etoxi]-*N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)propanamida

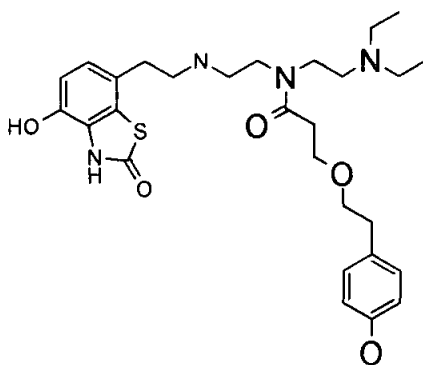
El producto de la parte d) (330 mg, 0.47 mmol) reaccionó usando el método según el Ejemplo 17 parte g) para dar el compuesto del título como una goma incolora (340 mg).

MS: APCI (+ve): 563 (M+1).

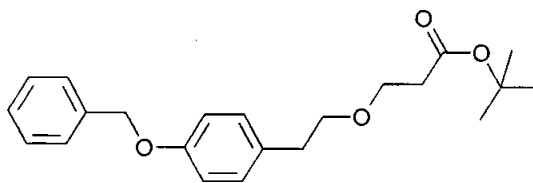
RMN ^1H DMSO- d_6 , 90°C , δ 7.30 - 7.16 (m, 4H), 6.85 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 3.68 (t, 2H), 3.64 (t, 2H), 3.59 (m, 6H), 3.19 - 3.05 (m, 8H), 2.84 (t, 2H), 2.81 (t, 2H), 2.61 (t, 2H), 1.20 (t, 6H)

Ejemplo 19

Ditrifluoroacetato de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(4-hidroxifenil)etoxi]propanamida



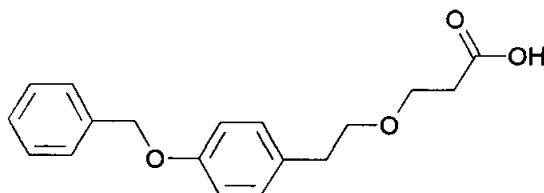
a) *ter*-butil 3-{2-[4-(benciloxi)fenil]etoxi}propanoato



El 2-[4-(benciloxi)fenil]etanol (3.4 g, 14.8 mmol) reaccionó usando el método según el ejemplo 17 parte d) para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro (3.86 g).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.38 (s, 9H), 2.40 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.50 – 3.65 (m, 4H), 5.06 (s, 2H), 6.90 (d, J = 10 Hz, 2H), 7.31 – 7.45 (m, 5H)

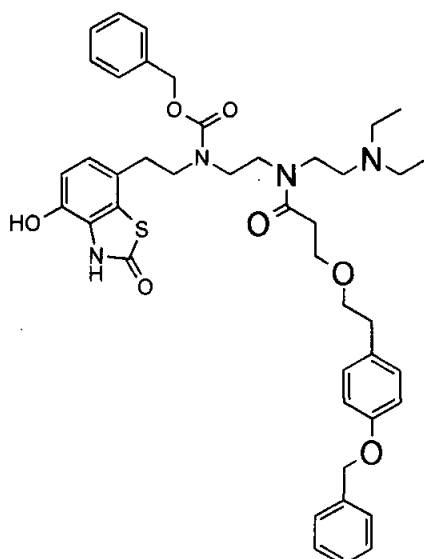
b) ácido 3-{2-[4-(benciloxi)fenil]etoxi}propanóico



El producto de la parte a) (3.86 g, 10.8 mmol) reaccionó usando el método según el Ejemplo 17 parte e) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido carmelito (3.81 g).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.43 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.52 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 6.91 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.30 – 7.45 (m, 5H)

c) Bencil (2-{(3-{2-[4-(benciloxi)fenil]etoxi}propanoil)[2-(dietilamino)etil]amino}etil)[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbamato



El producto de la parte b) (300 mg, 1.0 mmol) y el producto del Ejemplo 17 parte c) (500 mg, 1.0 mmol) reaccionaron usando el método según el ejemplo 17 parte f) para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro (360 mg).

MS: APCI (+ve): 769 (M+1).

d) Ditrifluoroacetato de *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(4-hidroxifenil)etoxi]propanamida

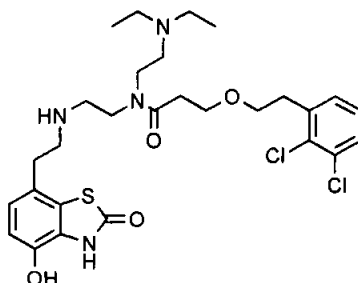
El producto de la parte c) (350 mg, 0.45 mmol) reaccionó usando el método según el Ejemplo 17 parte f) para dar el compuesto del título como una goma incolora (80 mg).

MS: APCI (+ve): 545 (M+1).

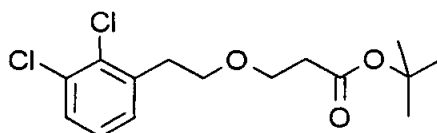
RMN ¹H DMSO-d₆, 90°C, δ 6.98 (d, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.66 (m, 2H), 3.67 (t, 2H), 3.57 (m, 8H), 3.17 - 3.02 (m, 8H), 2.84 (t, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.61 (t, 2H), 1.20 (t, 6H).

Ejemplo 20

Ditrifluoroacetato de 3-[2-(2,3-diclorofenil)etoxi]-N-(2-dietilaminoetil)-N-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)propanamida



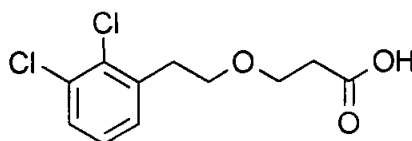
a) *ter*-butil 3-[2-(2,3-diclorofenil)etoxi]propanoato



El 2-(3,4-diclorofenil)etanol (4.90 g) reaccionó usando el método según el ejemplo 17 parte d) para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro (7.42 g).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.36 (s, 9H), 2.39 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.60 (q, J = 6.8 Hz, 4H), 7.27 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.6, 2.1 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H).

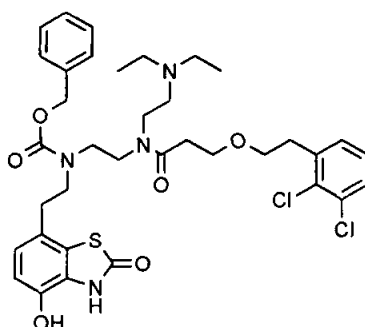
b) ácido 3-[2-(3,4-diclorofenil)etoxi]propanóico



El producto de la parte a) (7.42 g) reaccionó usando el método según el ejemplo 17 parte e) para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro (7.13 g).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.42 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.56 - 3.62 (m, 4H), 7.24 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.53 (m, 2H)

c) **Bencil {2-[[3-[2-(2,3-dicloro-fenil)etoxi]propanoil}-(2-dietilaminoetil) amino]etil}-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbamato**



El producto de la parte b) (195 mg, 0.74 mmol) se disolvió en DCM (7 ml) y se agregó cloruro de oxalilo (18 mg, 127 μl , 1.48 mmol), seguido por DMF (6 μl). La mezcla se agitó por 1 hora, se evaporó hasta sequedad y el residuo fue azeotropado con tolueno (x2) para producir el cloruro ácido. El producto del ejemplo 17 parte c) (360 mg, 0.74 mmol) se disolvió en THF (9 ml) y se adicionó N-etil-N-isopropil-2-propanamina (base de Hunig) (183 mg, 247 μl , 1.42 mmol). La mezcla fue enfriada en un baño de hielo. El cloruro ácido (anterior) se disolvió en THF (5 ml) y se agregó por gotas a la mezcla de amino. Después de agitación bajo nitrógeno durante la noche, el solvente fue removido al vacío, y el residuo fue purificado en un cartucho de sílice, eluyendo con 3% 0.7 de amoníaco metanólico : 97% de DCM para dar el compuesto del subtítulo como un aceite/goma clara (249 mg) que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

M+H=731, M-H=729.

d) Difluoroacetato de 3-[2-(2,3-diclorofenil)etoxi]-N-(2-dietilaminoetil)-N-{2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil}propanamida

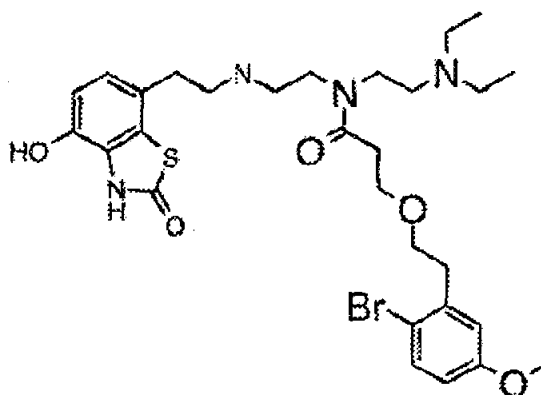
El producto de la parte c) (249 mg, 0.34 mmol) reaccionó usando el método del Ejemplo 17 parte f) para dar el compuesto del título como una goma incolora (167 mg).

MS: APCI (+ve): 597 (M+1)

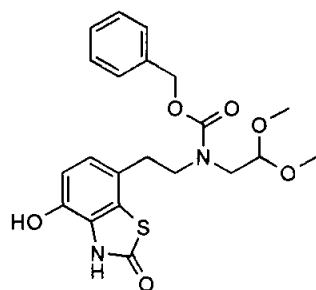
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , 90°C) δ 1.20 (t, J = 7.7 Hz, 6H), 2.62 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 3.11 - 3.17 (m, 10H), 3.55 - 3.66 (m, 8H), 6.74 - 6.77 (m, 1H), 6.85 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.25 (s, 0.5H), 9.59 (s, 0.5H), 10.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 11.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H).

Ejemplo 21

Dibromhidrato de 3-[2-(2-bromo-5-metoxifenil)etoxi]-N-[2-(dietilamino)etil]-N-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)propanamida



a) Bencil (2,2-dimetoxietil)[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbamato

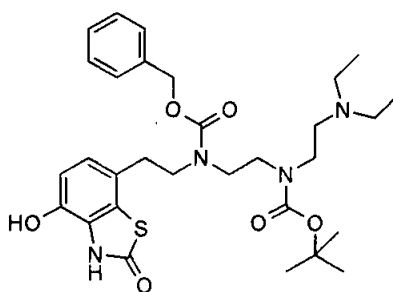


Se agregó por gotas durante 1 min dimetoxiacetaldehído acuoso al 60% (7.0 ml, 40 mmol) a una solución de clorhidrato de 7-(2-aminoetil)-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona (10.0 g, 40 mmol) en una mezcla de THF (100 ml) y agua (50 ml). La reacción se agitó por 30 min, se agregó AcOH (2.4 ml, 40 mmol), seguida por cianoborohidruro de sodio (5.1 g, 80 mmol) y se agitó por 20 h. La mezcla fue extinguida con agua (50 ml), se adicionó EtOAc (100 ml), seguido por NaHCO₃ (13.6 g, 160 mmol) y la mezcla se agitó por 15 min. Entonces se añadió clorocarbonato de bencilo (6.0 ml, 40 mmol) y la reacción se agitó por un adicional de 3 h. La mezcla se ajustó hasta pH7 con HCl 2M, se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), filtró y evaporó *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre sílice con 10% (0.1% de NH₃ac/MeOH)/DCM como eluyente para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro. Rendimiento (6.0 g).

MS: APCI (+ve): 433 (M+1).

RMN ¹H 400 MHz, DMSO-d₆, δ 7.33 (m, 5H), 6.74 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.40 (t, 1H), 3.45 (t, 2H), 3.26 (s, 6H), 3.21 (d, 2H), 2.71 (t, 2H).

b) diclorhidrato de bencil (2-{N-[2-(dietilamino)etil]-N-(ter-butoxicarbonil)amino}etil)[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbamato

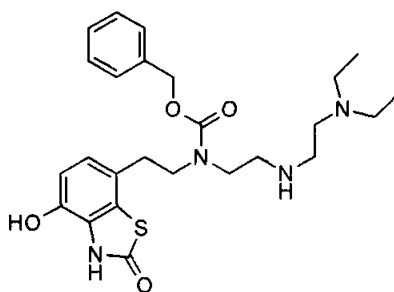


El producto de la parte a) (5.5 g, 13 mmol) se disolvió en acetona (150 ml), se agregó HCl 4M/dioxano (15 ml) y el todo se agitó por 30 min. Se adicionó tolueno (100 ml) y la mezcla se evaporó para producir el aldehído. Se disolvió *N,N*-dietiletan-1,2-diamina (3.64 ml, 26 mmol) en THF (100ml) y se agregó a esto una solución del aldehído anterior en THF (100 ml) por gotas durante 15 min. Se adicionó AcOH (3.0 ml, 52 mmol) y la mezcla se agitó por 15 min. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (5.4 g, 26 mmol) y la mezcla se agitó por un adicional de 20 h. Se agregó agua cuidadosamente (50 ml) y se agitó por 15 min, luego se añadió Et₃N (7.2 ml, 52 mmol), seguido por BOC₂O (5.5 g, 26 mmol) y se agitó por 3 h. Se adicionó agua adicional (100 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos combinados fueron lavados con agua y salmuera, secados (MgSO₄), filtrados y evaporados *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre sílice con 10% de (0.1% NH₃ac/MeOH)/DCM como eluyente para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro. Rendimiento (6.0 g).

MS: APCI (+ve): 587 (M+1).

RMN ¹H DMSO-d₆, 90°C, δ 7.32 (m, 5H), 6.73 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.40 (t, 2H), 3.09 (m, 6H), 2.98 (m, 4H), 2.70 (t, 2H), 2.46 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 0.96 (t, 6H)

c) Diclorhidrato de bencil (2-[[2-(dietilamino)etil]amino]etil)[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbamato

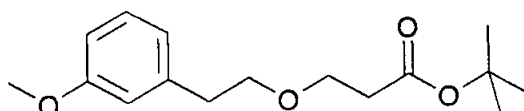


El producto de la parte b) (6.0 g, 10 mmol) se disolvió en una emzcla de DCM (100 ml) y MeOH (10 ml), entonces se agregó HCl 4M/dioxano (20 ml) y el todo se agitó por 3 h. Se agregó tolueno (50 ml) y la mezcla se evaporó al vacío dejando el compuesto del subtítulo como una goma (7.0 g).

MS: APCI (+ve): 487 (M+1).

RMN ^1H DMSO- d_6 , 90°C, δ 8.21 - 8.09 (m, 2H), 7.32 (m, 5H), 6.79 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 5.07 (s, 2H), 1.26 (m, 6H), 3.28 (t, 4H), 3.55 - 3.36 (m, 6H), 3.20 - 3.08 (m, 6H)

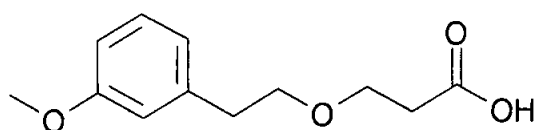
d) *ter*-butil 3-[2-(3-metoxifenil)etoxi]propanoato



El 2-[3-metoxifenil]etanol (1.0 g, 6.57 mmol) reaccionó usando el método del Ejemplo 17 parte d) para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro (1.7 g).

RMN ^1H DMSO- d_6 δ 1.38 (s, 9H), 2.40 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 6.73 - 6.76 (m, 1H), 6.78 - 6.80 (m, 2H), 7.17 (t, J = 8.0 Hz, 1H)

e) ácido 3-[2-(3-metoxifenil)etoxi]propanóico

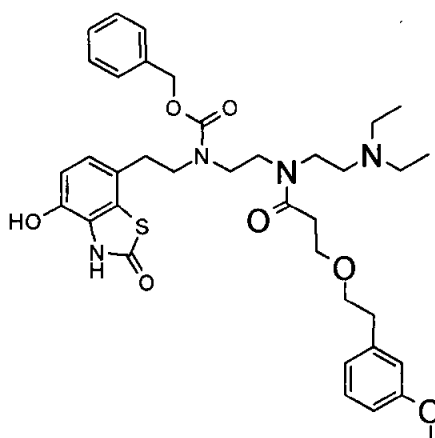


El producto de la parte d) (1.7 g, 6.0 mmol) reaccionó usando el método del Ejemplo 17 parte e) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido carmelito (1.5 g).

RMN ^1H DMSO- d_6 δ 7.17 (m, 1H), 6.77 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.59 (m, 4H), 2.76 (t, 2H), 2.43 (t, 2H).

f) bencil

[2-([2-(dietilamino)etil]{3-[2-(3-(metoxifenil)etoxi]propanoil}amino) etil][2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbamato



El producto de la parte e) (120 mg, 0.52 mmol) se disolvió en DCM (5ml), se agregó cloruro de oxalilo (260 μl , 3.0 mmol), seguido por DMF (1 gota). La mezcla se agitó por 1.25 h, se evaporó hasta sequedad y el residuo fue azeotropado con tolueno (10 ml) para dar el cloruro ácido. El producto de la parte c) (290 mg, 0.52 mmol) se disolvió en una mezcla de agua (10 ml) y DCM (10 ml), se agregó NaHCO_3 sólido (260 mg, 3.1 mmol) y la mezcla se agitó vigorosamente. A esto se le agregó el cloruro ácido anterior disuelto en DCM (10 ml), por gotas durante 5 min y el todo se agitó por 20 h. La mezcla se

extrajo con DCM (2 x 50 ml), los extractos combinados fueron lavados con salmuera, secados (Na_2SO_4), filtrados y evaporados para dar una goma cristalina. La purificación mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con 10% de amoníaco metanólico 0.7M en DCM produjo el compuesto del subtítulo como una película incolora clara (140 mg).

MS: APCI (+ve): 693 (M+1).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 7.32 (m, 5H), 7.13 (m, 1H), 6.74 (m, 4H), 6.67 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.59 (m, 4H), 3.41 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.25 (m, 4H), 2.71 (m, 6H), 2.50 - 2.37 (m, 6H), 0.93 (m, 6H)

g) dibromhidrato de 3-[2-(2-bromo-5-metoxifenil)etoxi]-N-[2-(dietilamino)etil]-N-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)propanamida

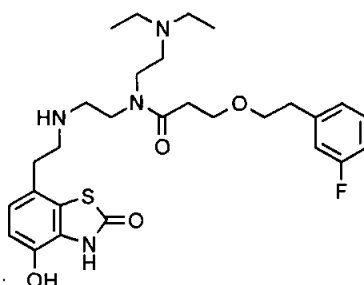
El producto de la parte f) (130 mg, 0.18 mmol) se disolvió en DCM (5 ml). Se agregó una solución al 30% p de bromuro de hidrógeno en ácido acético (2.0 ml) y la solución se agitó por 3 h. Se agregó tolueno (10 ml), los volátiles fueron evaporados *al vacío* y el residuo fue purificado mediante HPLC de fase reversa con MeCN/(0.2% de TFA acuoso) como eluyente. Las fracciones de producto fueron combinadas y evaporadas *al vacío*, y el residuo se disolvió en EtOH acuoso al 50%, se agregó HBr acuoso al 48% (200 μl) y se evaporó de nuevo *al vacío*. El residuo fue ezaotropado con EtOH (x2) y entonces triturado con EtOH para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (80 mg).

MS: APCI (+ve): 637 (M+1).

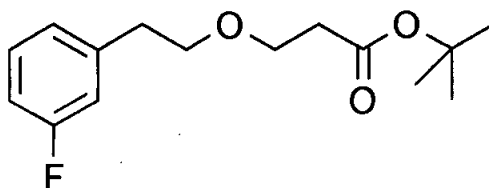
RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 9.64 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.76 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (m, 4H), 3.68 - 3.59 (m, 4H), 3.24 - 3.10 (m, 6H), 2.88 (m, 4H), 2.65 (t, 2H), 1.24 (t, 6H).

Ejemplo 22

Dibromhidrato de *N*-(2-dietilaminoetil)-3-[2-(3-fluorofenil)etoxi]-*N*-(2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil}propanamida



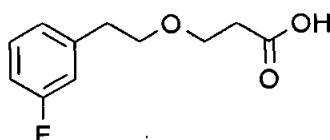
a) *ter*-butil 3-[2-(3-fluorofenil)etoxi]propionato



El 1-(3-fluorofenil)etanol (850 mg) reaccionó usando el método según el Ejemplo 17 parte d) para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro claro (1.55g).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.36 (s, 9H), 2.39 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.58 (q, J = 6.0 Hz, 4H), 6.99 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 7.26 - 7.32 (m, 1H)

b) ácido 3-[2-(3-fluorofenil)etoxi]propanóico

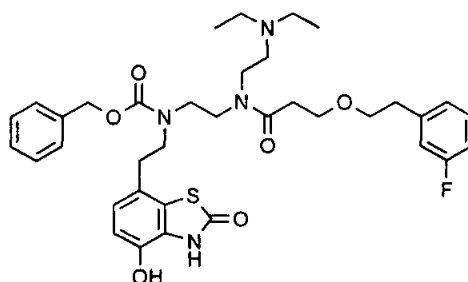


El producto de la parte a) (1.55 g) reaccionó usando el método según el Ejemplo 17 parte e) para dar el compuesto del subtítulo como un aceite púrpura (1.5 g).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.45 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.59 - 3.64 (m, 4H), 7.02 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (q, J = 7.6 Hz, 1H)

c) **Bencil**

[2-((2-dietilaminoetil)-{3-[2-(3-fluorofenil)etoxi]propanoil}amino)etil]-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbamato



El producto de la parte b) (104 mg) se disolvió en DCM (5 ml), y se agregó cloruro de oxalilo (84 μl), seguido por DMF (4 μl). La solución fue entonces agitada por 1.25 h. La mezcla fue evaporada hasta sequedad, y el residuo fue azeotropado dos veces con tolueno para producir el cloruro ácido. Redisuelto en THF (5 ml) se agregó por gotas a una solución preparada de la siguiente manera: una solución del producto del ejemplo 17 parte c) (5.14 ml; 0.1M en metanol) se trató con trietilamina (217 μl). Los solventes fueron removidos al vacío para dar un sólido pegajoso blanco (una mezcla de HCl trietilamina y base libre de amina). Esta mezcla fue suspendida en THF (7 ml) y enfriada en un baño de hielo, se agregó la solución del cloruro ácido y se agregó la base de Hunig (334 μl). Después de agitación por 3 días, se agregó agua para disolver el clorhidrato de trietilamina y se añadió HCl 2N hasta que la solución estaba a pH 7. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (x3), y los orgánicos combinados fueron secados (Na_2SO_4), filtrados y evaporados para dar un aceite naranja (140 mg). Este material fue purificado mediante

cromatografía sobre sílice eluyendo con 10% de amoníaco metanólico 0.7N en DCM para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo (78 mg).

MS: APCI (+ve): 681 (M+1)

d) Dibromhidrato de *N*-(2-dietilaminoetil)-3-[2-(3-fluorofenil)etoxi]-*N*-[2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil]propanamida

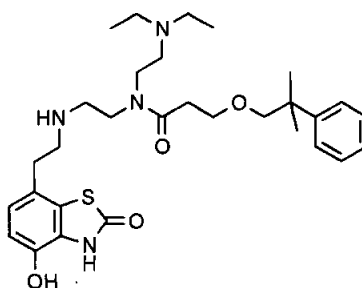
El producto de la parte c) (228 mg) reaccionó usando el método del Ejemplo 21 parte g) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (96 mg).

MS: APCI (+ve): 547 (M+1)

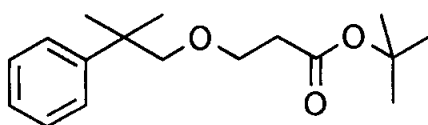
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.26 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H), 2.65 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.84 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.90 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.19 (t, $J = 7.4$ Hz, 10H), 3.65 - 3.72 (m, 8H), 6.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.98 (tt, $J = 9.1, 9.1$ Hz, 1H), 7.05 (t, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.31 (q, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 11.33 (s, 1H).

Ejemplo 23

Dibromhidrato de *N*-(2-dietilaminoetil)-*N*-[2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil]-3-(2-metil-2-fenilpropoxi)propanamida



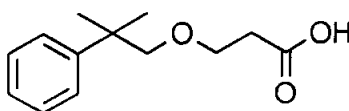
i) ácido *ter*-butil 3-(2-metil-2-fenilpropoxi)propanóico



El 2-metil-2-fenil-propan-1-ol (1g) reaccionó usando el método según el Ejemplo 17 parte d) para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro claro (305 mg).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.23 (s, 6H), 1.37 (s, 9H), 2.37 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.55 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 7.16 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 9.0 Hz, 2H)

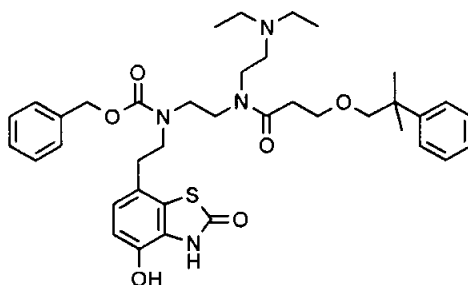
b) ácido 3-(2-metil-2-fenilpropoxi)propanóico



El producto de la parte a) (305mg) reaccionó usando el método según el Ejemplo 17 parte e) para dar el compuesto del subtítulo como un aceite carmelito (326 mg).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.25 (s, 6H), 2.42 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.59 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 7.16 - 7.21 (m, 1H), 7.29 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 9.2 Hz, 2H)

c) bencil (2-((2-dietilaminoetil)-[3-(2-metil-2-fenilpropoxi)propanoil]-amino)etil)-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbamato



El producto de la parte b) (108 mg) y el producto del Ejemplo 21 parte c) (5.14 ml; 0.1M en metanol) reaccionaron usando el método del Ejemplo 22 parte c) para dar el compuesto del subtítulo como una goma carmelita (170 mg).

MS: APCI (+ve): 691 (M+1)

d) dibromhidrato de *N*-(2-dietilaminoetil)-*N*-{2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil}-3-(2-metil-2-fenilpropoxi)propanamida

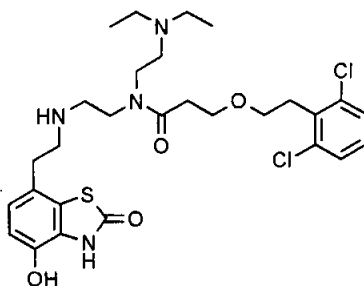
El producto de la parte c) (170 mg) reaccionó using el método del Ejemplo 21 parte g) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (56 mg).

MS: APCI (+ve): 557 (M+1)

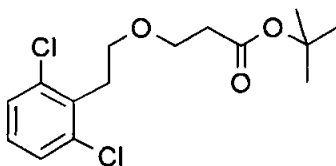
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.19 (q, $J = 6.5$ Hz, 6H), 1.24 (s, 6H), 2.57 - 2.62 (m, 2H), 2.79 - 2.85 (m, 2H), 3.04 - 3.18 (m, 10H), 3.45 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.51 - 3.57 (m, 4H), 3.59 - 3.64 (m, 2H), 6.73 - 6.77 (m, 1H), 6.84 - 6.87 (m, 1H), 7.14 - 7.19 (m, 1H), 7.25 - 7.30 (m, 2H), 7.36 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.19 (d, $J = 106.5$ Hz, 1H), 10.08 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 11.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H)

Ejemplo 24

Dibromhidrato de 3-[2-(2,6-diclorofenil)etoxi]-N-(2-dietilaminoetil)-N-{2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil}propanamida



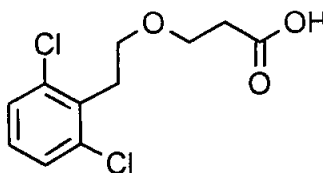
a) ácido *ter*-butil 3-[2-(2,6-diclorofenil)etoxi]propanóico



El 2,6-diclorofenetilalcohol (2.1 g) reaccionó usando el método según el Ejemplo 17 parte d) para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro claro (2.91 g).

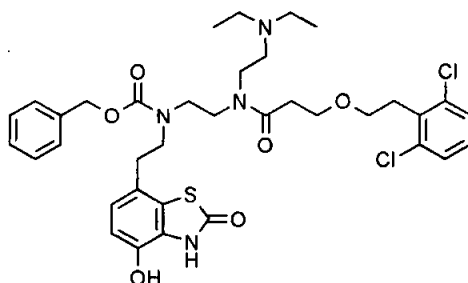
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.38 (s, 9H), 2.40 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.11 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.52 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.60 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 7.27 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H)

b) ácido 3-[2-(2,6-diclorofenil)etoxi]propanóico



El producto de la parte a) (2.17 g) reaccionó usando el método según el Ejemplo 17 parte e) para dar el compuesto del subtítulo como un aceite naranja (2.88 g).

c) Bencil {2-[[3-[2-(2,6-diclorofenil)etoxi]propanoil}{2-dietilaminoetil)amino] etil}[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbamato



El producto de la parte b) (271 mg) y el producto del Ejemplo 17 parte c) (5.14 ml; 0.1M en metanol) reaccionaron usando el método del Ejemplo 21 parte f) para dar el compuesto del subtítulo como una goma carmelita (190 mg). MS: APCI (+ve): 732 (M+1)

d) dibromhidrato de 3-[2-(2,6-dicloro-fenil)etoxi]-N-(2-dietilaminoetil)-N-{2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil}propanamida

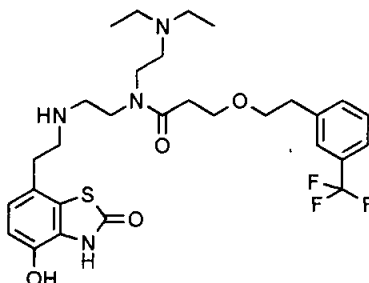
El producto del Ejemplo 17 parte c) (190 mg) reaccionó usando el método del Ejemplo 21 parte g) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (101 mg).

MS: APCI (+ve): 597 (M+1)

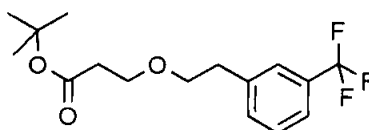
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 6H), 2.65 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.14 - 3.19 (m, 12H), 3.58 - 3.65 (m, 6H), 3.72 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 9.64 (s, 1H), 11.33 (s, 1H)

Ejemplo 25

Dibromhidrato de *N*-(2-dietilaminoetil)-*N*-(2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil}-3-[2-(3-trifluorometilfenil)etoxi]propanamida



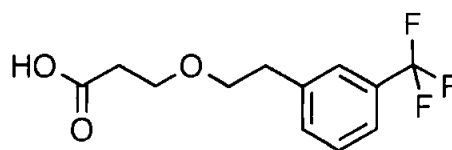
a) *ter*-butil 3-[2-(3-trifluorometilfenil)etoxi]propanoato



El 2-(3-trifluorometilfenil)etanol (1.15 g) reaccionó usando el método del Ejemplo 17 parte d) para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro claro (1.93 g).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.37 (s, 9H), 2.41 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 7.49 - 7.61 (m, 4H)

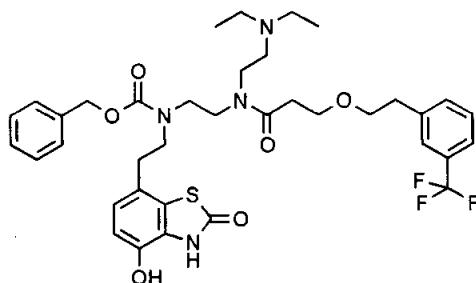
b) ácido 3-[2-(3-trifluorometilfenil)etoxi]propanóico



El producto de la parte a) (1.93 g) reaccionó usando el método según el ejemplo 17 parte e) para dar el compuesto del subtítulo como un aceite naranja (1.99 g).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.43 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.58 - 3.64 (m, 4H), 7.47 - 7.60 (m, 4H).

c) bencil [2-((2-dietilaminoetil)-{3-[2-(3-trifluorometilfenil)etoxi]-propanoil}amino)etil]-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbamato



El producto de la parte b) (197 mg) y el producto del Ejemplo 17 parte c) (5.14 ml; 0.1M en metanol) reaccionaron usando el método del Ejemplo 21 parte f) para dar el compuesto del subtítulo como un aceite naranja (162 mg).

MS: APCI (+ve): 731 (M+1)

d) dibromhidrato de *N*-(2-dietilaminoetil)-*N*-{2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil}-3-[2-(3-trifluorometilfenil)etoxi]propanamida

El producto de la parte c) (162 mg) reaccionó usando el método del Ejemplo 21 parte f) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (105 mg).

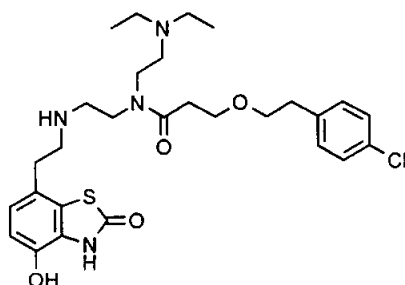
MS: APCI (+ve): 597 (M+1)

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.24 (t, J = 7.0 Hz, 6H), 2.64 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.15 - 3.19 (m, 10H),

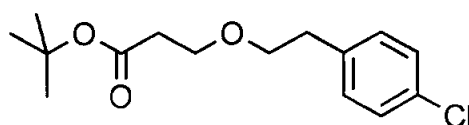
3.60 - 3.71 (m, 8H), 6.75 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.50 (s, 3H), 7.55 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 11.37 (s, 1H)

Ejemplo 26

Dibromhidrato de 3-[2-(4-clorofenil)etoxi]-*N*-(2-dietilaminoetil)-*N*-(2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil}propanamida



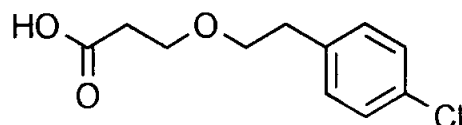
a) ter-butil 3-[2-(4-clorofenil)etoxi]propanoato



El 2-(4-clorofenil)etanol (1.0 g) reaccionó usando el método según el ejemplo 17 parte d) para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro claro (1.68 g).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.37 (s, 9H), 2.39 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.77 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.57 (t, $J = 7.3$ Hz, 4H), 7.25 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H)

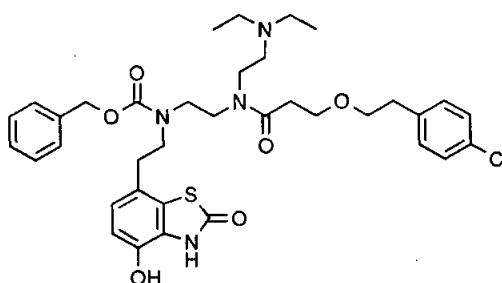
b) ácido 3-[2-(4-clorofenil)etoxi]propanóico



El producto de la parte a) (1.68g) reaccionó usando el método según el ejemplo 17 parte e) para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo (1.52 g).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.43 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 2H)

c) bencil {2-[[3-[2-(4-clorofenil)etoxi]propanoil}-(2-dietilaminoetil)-amino]etil}-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbamato



El producto de la parte b) (162 mg) y el producto del Ejemplo 17 parte c) (5.14 ml; 0.1M en metanol) reaccionaron usando el método del Ejemplo 21 parte f) para dar el compuesto del subtítulo como un aceite naranja (131 mg).

MS: APCI (+ve): 698 (M+1)

d) dibromhidrato de 3-[2-(4-clorofenil)etoxi]-N-(2-dietilaminoetil)-N-[2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil]propanamida

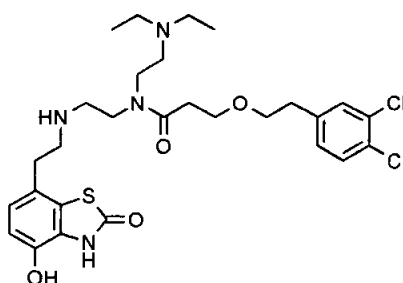
El producto de la parte c) (131 mg) reaccionó usando el método del Ejemplo 21 parte g) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (78 mg).

MS: APCI (+ve): 563 (M+1)

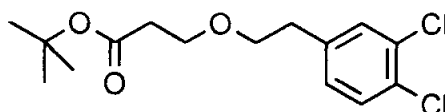
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , 90°C) δ 1.25 (t, J = 7.5 Hz, 6H), 2.63 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 3.14 - 3.20 (m, 10H), 3.61 - 3.70 (m, 8H), 6.75 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.26 (q, J = 9.7 Hz, 4H), 8.56 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 11.32 (s, 1H)

Ejemplo 27

Dibromhidrato de 3-[2-(3,4-diclorofenil)etoxi]-N-(2-dietilaminoetil)-N-{2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil}propanamida



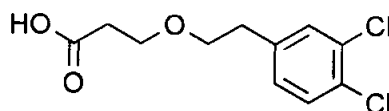
a) *ter*-butil 3-[2-(3,4-diclorofenil)etoxi]propanoato



El 2-(3,4-dicloro-fenil)etanol (5.11 g) reaccionó usando el método según el Ejemplo 17 parte d) para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro claro (5.77 g).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.35 (s, 9H), 2.38 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.58 (q, J = 6.1 Hz, 4H), 7.23 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.49 - 7.52 (m, 2H).

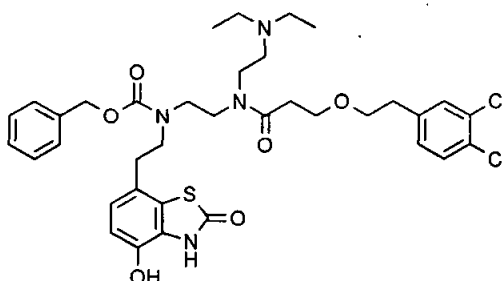
b) ácido 3-[2-(3,4-diclorofenil)etoxi]propanóico



El producto de la parte a) (5.77 g) reaccionó usando el método según el Ejemplo 17 parte e) para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo (5.89 g).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.42 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.56 - 3.62 (m, 4H), 7.24 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.53 (m, 2H)

c) bencil {2-[(3-[2-(3,4-diclorofenil)etoxi]propanoil)-(2-dietilaminoetil)amino]etil}-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbamato



El producto de la parte b) (198 mg) y el producto del Ejemplo 17 parte c) (5.14 ml; 0.1M en metanol) reaccionaron usando el método del Ejemplo 21 parte f) para dar el compuesto del subtítulo como un aceite naranja (160 mg).

MS: APCI (+ve): 732 (M+1).

d) dibromhidrato de 3-[2-(3,4-diclorofenil)etoxi]-N-(2-dietilaminoetil)-N-{2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil}propanamida

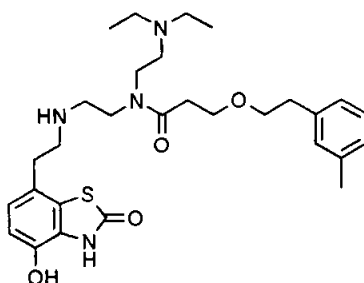
El producto de la parte c) (160 mg) reaccionó usando el método del Ejemplo 21 parte g) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (73 mg).

MS: APCI (+ve): 597 (M+1)

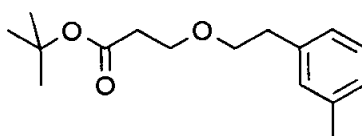
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , 90°C) δ 1.20 - 1.25 (m, 6H), 2.63 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.14 - 3.18 (m, 10H), 3.61 - 3.70 (m, 8H), 6.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.46 - 7.49 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 11.33 (s, 1H).

Ejemplo 28

***N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(3-metilfenil)etoxi]propanamida**



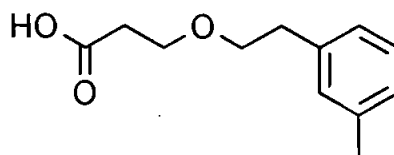
a) *ter*-butil 3-[2-(3-metilfenil)etoxi]propanoato



El 2-(3-metilfenil)etanol (1.85 g) reaccionó usando el método según el Ejemplo 17 parte d) para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro claro (1.55 g).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.37 (s, 9H), 2.26 (s, 3H), 2.40 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.54 - 3.59 (m, 4H), 6.98 - 7.03 (m, 3H), 7.14 (t, J = 7.7 Hz, 1H).

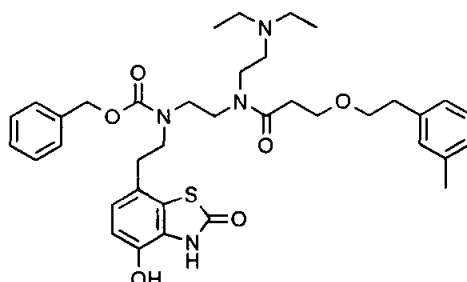
b) ácido 3-[2-(3-metilfenil)etoxi]propanóico



El producto de la parte a) (1.55 g) reaccionó usando el método según el Ejemplo 17 parte e) para dar el compuesto del subtítulo como un aceite naranja (1.32 g).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.27 (s, 3H), 2.43 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.56 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 6.98 - 7.04 (m, 3H), 7.15 (t, J = 8.1 Hz, 1H).

c) bencil [2-([2-(dietilamino)etil]{3-[2-(3-metilfenil)etoxi]propanoil}-amino)etil][2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbamato



El producto de la parte b) (125 mg) y el producto del Ejemplo 17 parte c) (5.14 ml; 0.1M en metanol) reaccionaron usando el método del Ejemplo 21 parte f) para dar el compuesto del subtítulo como un aceite naranja (102 mg).

MS: APCI (+ve): 677 (M+1)

d) *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(3-metilfenil)etoxi]propanamida

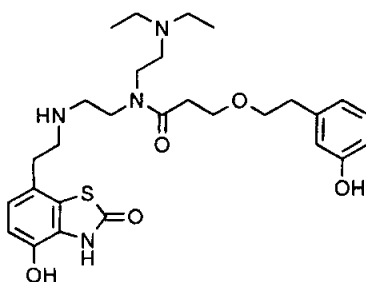
El producto de la parte c) (102 mg) reaccionó usando el método del Ejemplo 21 parte g) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (36 mg).

MS: APCI (+ve): 543 (M+1)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) (90°C) δ 1.25 (t, *J* = 6.7 Hz, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.64 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.76 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 2.88 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.10 - 3.17 (m, 10H), 3.62 (t, *J* = 6.9 Hz, 4H), 3.68 (t, *J* = 6.9 Hz, 4H), 6.75 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 67.6 Hz, 1H), 9.67 (s, 1H), 11.37 (s, 1H)

Ejemplo 29

Dibromhidrato de *N*-(2-dietilaminoetil)-*N*-(2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil)-3-[2-(3-hidroxifenil)etoxi]propanamida



El producto del Ejemplo 21 parte f) se suspendió en HBr ac al 48% (1 ml) y se calentó en un microondas a 100°C por 30 min. La solución resultante fue evaporada, azeotropada con etanol (x2) para dar un residuo que se solidificó al permanecer. El sólido fue triturado con acetonitrilo y el sólido blanco fuerecolectado mediante filtración que fue purificado adicionalmente mediante

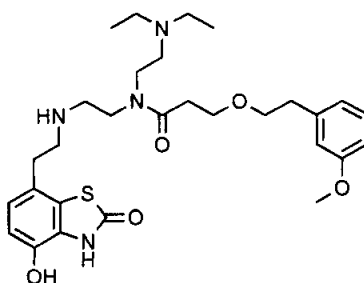
HPLC de fase reversa. Las fracciones de producto deseado fueron evaporadas *al vacío*, el residuo se disolvió en etanol y se agregó HBr ac. conc. (1 ml). Esta solución fue evaporada *al vacío* y el residuo fue ezeotropado con etanol (x5). El sólido resultante fue triturado con etanol y recolectado por filtración para dar el compuesto del título como un sólido blanco (10 mg).

MS: APCI (+ve): 545 (M+1)

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , 90°C) δ 1.26 (t, J = 7.4 Hz, 6H), 2.64 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.92 (q, J = 8.3 Hz, 2H), 3.15 - 3.22 (m, 10H), 3.61 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 3.68 (t, J = 6.6 Hz, 4H), 6.58 - 6.63 (m, 3H), 6.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 11.31 (s, 1H)

Ejemplo 30

Dibromhidrato de *N*-(2-dietilaminoetil)-*N*-{2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil}-3-[2-(3-metoxifenil)etoxi]propanamida



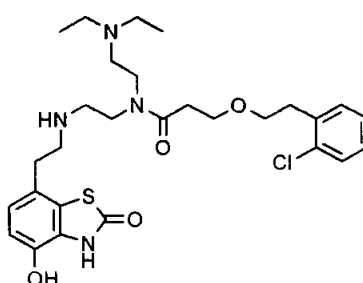
La reacción descrita en el Ejemplo 29 también produjo *N*-(2-dietilaminoetil)-*N*-{2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil}-3-[2-(3-metoxifenil)etoxi]propionamida que fue aislada y purificada mediante HPLC de fase reversa, y convertida a su sal de dibromhidrato como se describe en el Ejemplo 29. El compuesto del título se obtuvo como un sólido naranja (4 mg).

MS: APCI (+ve): 559 (M+1)

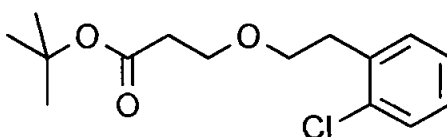
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , 90°C) δ 1.25 (t, J = 6.7 Hz, 6H), 2.64 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.86 - 2.92 (m, 4H), 3.14 - 3.20 (m, 10H), 3.61 - 3.71 (m, 6H), 3.73 (s, 3H), 6.73 - 6.79 (m, 4H), 6.88 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 11.29 (s, 1H)

Ejemplo 31

Ditrifluoroacetato de 3-[2-(2-clorofenil)etoxi]-N-(2-dietilaminoetil)-N-{2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil}propanamida



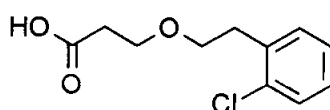
a) *ter*-butil 3-[2-(2-clorofenil)etoxi]propanoato



El 2-(2-clorofenil)etanol (2.5 g) reaccionó usando el método del Ejemplo 17 parte d) para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro claro (4.24 g).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 2.42 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.61 (q, J = 5.3 Hz, 4H), 7.24 - 7.29 (m, 2H), 7.37 - 7.44 (m, 2H).

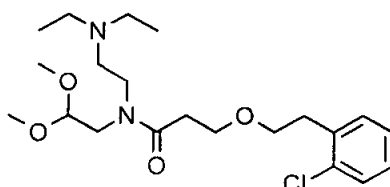
b) ácido 3-[2-(2-clorofenil)etoxi]propanóico



El producto de la parte a) (4.24 g) reaccionó usando el método del Ejemplo 17 parte e) para dar el compuesto del subtítulo como un aceite naranja (4.37 g).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 7.36 - 7.41 (m, 2H), 7.23 - 7.26 (m, 2H), 3.61 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.43 (t, J = 6.8 Hz, 2H)

c) 3-[2-(2-clorofenil)etoxi]-*N*-(2-dietilaminoetil)-*N*-(2,2-dimetoxi-etil)propanamida



El producto de la parte b) (1.0 g) reaccionó con el producto del ejemplo 16 parte a) usando el método del ejemplo 16 parte b), sustituyendo THF por DCM, y agitando solamente por 1 hora. La purificación mediante cromatografía sobre sílice con 5% de metanol en DCM produjo el compuesto del subtítulo (1.21 g).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 0.91 - 0.97 (m, 6H), 2.42 - 2.48 (m, 4H), 2.54 - 2.59 (m, 2H), 2.91 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.37 - 3.40 (m, 2H), 3.57 - 3.67 (m, 4H), 4.42 (2x t, J = 5.2, 5.2 Hz, 1H), 7.23 - 7.27 (m, 2H), 7.35 - 7.42 (m, 2H). 2x CH_2 no se representó; posiblemente bajo el pico de agua o DMSO.

d) ditrifluoroacetato de 3-[2-(2-clorofenil)etoxi]-*N*-(2-dietilaminoetil)-*N*-(2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil)propanamida

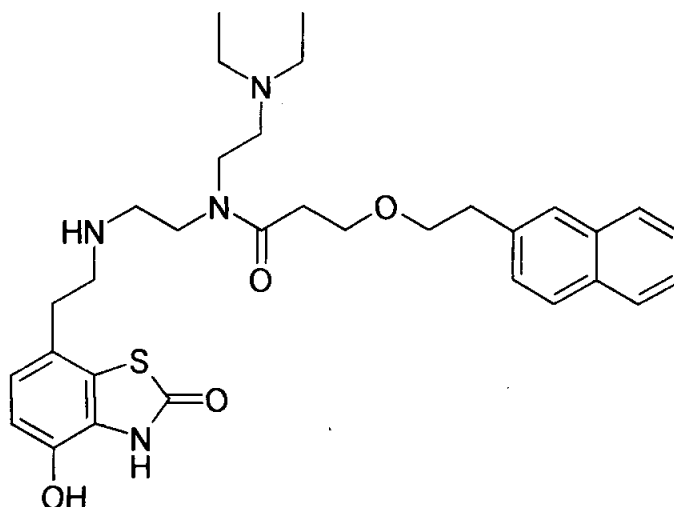
El producto de la parte c) (1.21 g) se disolvió en acetona (24 ml) y se agregaron 2 cucharadas de tamices moleculares de 4A. La mezcla fue enfriada en hielo, se agregó HCl 4M en dioxano (2.19ml), se agitó por 5 min y el baño de hielo fue removido. Después de 2 h, se agregaron HCl 4M en dioxano (2.19ml) y acetona (10ml), y la mezcla se agitó por 2 hrs, se filtró y entonces se evaporó hasta sequedad para dar 3-[2-(2-clorofenil)etoxi]-N-(2-dietilaminoetil)-N-(2-oxoetil)propanamida (539 mg). Esta se disolvió en NMP (3 ml) y se agregó a una solución del clorhidrato de 7-(2-aminoetil)-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona (396 mg) en NMP (3ml), seguido por la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (1.02 g). Después de agitación por 1.5 h, la mezcla fue enfriada en un baño de hielo, y extinguida con agua, y lavada con éter (x2). La fase acuosa fue neutralizada con bicarbonato de sodio, extraída con DCM (x5), y las soluciones orgánicas combinadas fueron secadas (Na_2SO_4) y evaporadas. El residuo fue purificado usando HPLC de fase reversa para dar el compuesto del título como una goma incolora (36 mg).

MS: APCI (+ve): 563 (M+1)

RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 2.61 - 2.68 (m, 2H), 2.83 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.25 (s, 10H), 3.54 - 3.70 (m, 8H), 6.73 - 6.78 (m, 1H), 6.84 - 6.88 (m, 1H), 7.24 - 7.30 (m, 2H), 7.35 - 7.44 (m, 2H), 10.13 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 11.75 (d, J = 5.8 Hz, 1H)

Ejemplo 32

***N*-[2-(dietilamino)etil]-N-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(2-naftil)etoxi]propanamida**



a) *ter*-butil 3-[2-(2-naftil)etoxy]propanoato

Se trató 2-naftalen etanol (3 g) con hidróxido de benciltrimetilamonio (Triton B[®]; 198 uL de una solución al 40% en metanol). El metanol fue removido por evaporación y el residuo fue azeotropado con tolueno (x2). Se agregó THF (5 ml). La mezcla fue enfriada hasta 0°C y se agregó *ter* butil acrilato (2.45 g) lentamente. La mezcla se agitó por 4 días. La mayoría del THF fue removido mediante evaporación, y el residuo fue purificado usando cromatografía de columna de sílice, eluyendo con isohexano, luego isohexano: acetato de etilo 2:1 para dar el compuesto del subtítulo (4.96 g).

RMN ¹H (299.947 MHz, DMSO) δ 1.35 (s, 9H), 2.41 (t, 2H), 2.96 (t, 2H), 3.61 (t, 2H), 3.68 (t, 2H), 7.39-7.50 (m, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.80-7.87 (m, 3H)

b) ácido 3-[2-(2-naftil)etoxy]propanóico

El *ter*-butil 3-[2-(2-naftil)etoxy]propanoato (Ejemplo 32a) (4.96 g) se disolvió en DCM (25 ml), y se agregó ácido trifluoroacético (25.5 ml). La mezcla se agitó por 1 hora. Los solventes fueron removidos al vacío, y el residuo fue recuperado en éter. El éter fue lavado con solución saturada de bicarbonato de

sodio (x3) y la capa acuosa fue acidificada con HCl 2N, luego se extrajo con éter (x3), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y evaporó para dar el compuesto del subtítulo (3.66g).

RMN ^1H (399.826 MHz, DMSO) δ 2.45 (t, 2H), 2.97 (t, 2H), 3.64 (t, 2H), 3.68 (t, 2H), 7.40-7.50 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.82-7.87 (m, 3H)

c) *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2,2-dimetoxietil)-3-[2-(2-naftil)etoxi]propanamida

Se agregó cloruro de oxalilo (1.04 g) por gotas a una solución de ácido 3-[2-(2-naftil)etoxi]propanóico (Ejemplo 32b), (1 g) en diclorometano (10 ml). Se adicionó dimetilformamida (1 gota) y la agitación continuó a temperatura ambiente por 30 minutos. La mezcla fue posteriormente concentrada, azeotropada con tolueno, re-disuelta en diclorometano (5 ml) y agragada por gotas a una solución de *N*-(2,2-dimetoxietil)-*N,N*-dietiletan-1,2-diamina (0.835 g) y *N,N*-diisopropiletilamina (1.05 g) en diclorometano (5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue lavada con solución saturada de bicarbonato de sodio (1 x 20 ml), agua (1 x 20 ml), secada sobre sulfato de sodio y concentrada para dar el compuesto del subtítulo (1.67 g).

m/e 431 ($M+H^+$)

RMN ^1H (299.947 MHz, DMSO) δ 0.89 (t, 3H), 0.93 (t, 3H), 2.37-2.46 (m, 6H), 2.57 (q, 2H), 2.96 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.27-3.39 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 3.62-3.71 (m, 4H), 4.41 (tt, 1H), 7.39-7.50 (m, 3H), 7.73 (s, 1H), 7.81-7.87 (m, 3H)

d) *N*-[2-(dietilamino)etil]-3-[2-(2-naftil)etoxi]-*N*-(2-oxoetil)propanamida

Se disolvió *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2,2-dimetoxietil)-3-[2-(2-naftil)etoxi]propanamida (Ejemplo 32c) (0.5g) en HCl 4M en dioxano (5.8 ml), y se agitó por 10mins. La mezcla de reacción fue vertida en solución saturada de bicarbonato de sodio (100ml), que fue luego extraída con DCM (x4). Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y evaporadas para dar el compuesto del subtítulo (458 mg).

m/e 385 (*M*+*H*⁺)

RMN ¹H (299.947 MHz, DMSO) δ 0.84-0.96 (m, 6H), 2.38-2.47 (m, 6H), 2.65 (t, 2H), 2.97 (t, 2H), 3.19-3.34 (m, 2H), 3.38 (t, 2H), 3.60-3.72 (m, 4H), 7.40-7.50 (m, 3H), 7.73 (s, 1H), 7.81-7.87 (m, 3H), 9.23 (s, 1H)

e) *N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil}-3-[2-(2-naftil)etoxi]propanamida

Se disolvió clorhidrato de 7-(2-aminoetil)-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona (176 mg) en NMP (2 ml) para dar una solución amarilla, clara. Se disolvió hidróxido de sodio (27 mg) en metanol (0.6 ml), y se agregó en una porción a la solución amarilla que se volvió naranja brillante. La *N*-[2-(dietilamino)etil]-3-[2-(2-naftil)etoxi]-*N*-(2-oxoetil)propanamida (Ejemplo 32d) (458 mg) se disolvió en DCM (1 ml) y se agregó por gotas. La mezcla se dejó agitar por 1 hora. Se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (303 mg) por porciones, y la mezcla se agitó por 45mins. Se añadió agua (10ml) seguida por DCM, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (x3). Se encontró que la capa acuosa restante contenía el material deseado, entonces esta se mezcló con etanol, luego se evaporó hasta sequedad, se redisolvió en mezcla de metanol agua, y se cargó en un cartucho SCX pre-lavado. El cartucho fue lavado con metanol:agua 1:1, luego metanol, entonces se eluyó con amoníaco metanólico 0.07N para dar una película amarilla (178mg). Esta se disolvió en etanol, se agregó HBr acuoso (100ul) y la solución se dejó reposar por 30mins. Los

solventes fueron removidos al vacío para dar un sólido amarillo, que fue azeotropado con etanol (x3). Se agregó etanol y la mezcla fue sonicada para dar una suspensión amarilla pálida. El sólido fue recolectado mediante filtración, y lavado con etanol para dar el compuesto del título (141mg).

m/e 579.3 (M+H⁺)

RMN ¹H (399.826 MHz, DMSO, 90°C) δ 1.19-1.23 (m, 6H), 2.67 (q, 2H), 2.85 (q, 2H), 2.98 (t, 2H), 3.13-3.17 (m, 8H), 3.55-3.65 (m, 4H), 3.67-3.75 (m, 4H), 6.77 (dd, 1H), 6.87 (t, 1H), 7.41-7.50 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.83-7.87 (m, 3H), 8.57 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.36 (d, 1H), 10.07 (d, 1H), 11.74 (d, 1H)

ENSAYOS BIOLOGICOS

Producción de cAMP mediada por adrenérgico β2

Preparación de célula

Se cultivaron células H292 en medio RPMI (Roswell Park Memorial Institute) que contiene, 10% (v/v) de FBS (suero fetal bovino) y L-glutamina 2 mM. Las células se cultivaron en frascos de 225cm² que contienen 25 mL de medio en un incubador humidificado a 37°C, 5% de CO₂. Las células fueron cosechadas del frasco y pasadas a una dilución 1 en 10 una vez por semana.

Método Experimental

El medio de los frascos que contienen células H292 fue removido, enjuagado con 10 mL de PBS (solución salina amortiguada con fosfato) y reemplazado con 10 mL de solución de desprendimiento de célula AccutaseTM. Los frascos fueron incubados por 15 minutos en un incubador humidificado a 37°C, 5% de CO₂. La suspensión celular fue contada y las células re-suspendidas en medio

RPMI (que contiene 10% (v/v) de FBS y L-glutamina 2 mM) a 0.05×10^6 células por mL. Se agregaron 5000 células en 100 μ L a cada pozo de una placa de 96 pozos tratada con cultivo de tejido y las células se incubaron durante la noche en un incubador humidificado a 37°C, 5% de CO₂. El medio de cultivo fue removido, lavado dos veces con 100 μ L de amortiguador de ensayo y reemplazado con 50 μ L de amortiguador de ensayo. Las células reposaron a temperatura ambiente por 20 minutos, tiempo después del cual se agregaron 25 μ L de rolipram (1.2 mM preparado en amortiguador de ensayo que contiene 2.4% (v/v) de dimetilsulfóxido). Las células fueron incubadas con rolipram por 10 minutos, tiempo después del cual se agregaron los compuestos de prueba (preparados como patrones concentrados x4 en amortiguador de ensayo que contiene 4% (v/v) de dimetilsulfóxido), y las células se incubaron por 10 minutos a temperatura ambiente. La concentración de rolipram final en el ensayo fue 300 μ M y la concentración de vehículo final fue 1.6% (v/v) de dimetilsulfóxido. La reacción se detuvo removiendo los sobrenadantes, lavando una vez con 100 μ L de amortiguador de ensayo y reemplazando con 50 μ L de amortiguador de lisis. La monocapa celular fue congelada a -80°C por 30 minutos (o durante la noche).

Detección de cAMP de AlphaScreen™

La concentración de cAMP (adenosin monofosfato cíclico) en el lisado de célula se determinó usando la metodología AlphaScreen™. La placa de células congeladas fue descongelada por 20 minutos sobre un agitador de placa, entonces 10 μ L del lisado celular fueron transferidos a una placa blanca de 96 pozos. Se agregaron 40 μ L de perlas de detección AlphaScreen™ mezcladas (que contienen volúmenes iguales de perlas donadoras (pre-incubadas con cAMP biotinilada en la oscuridad por 30 minutos) y perlas aceptoras), a cada pozo y la placa fue incubada a temperatura ambiente por 10 horas en la

oscuridad. La señal de AlphaScreen™ fue medida usando un espectrofotómetro EnVision (Perkin-Elmer Inc.) con los ajustes del fabricante recomendados. Las concentraciones de cAMP se determinaron por referencia a una curva de calibración determinada en el mismo experimento usando concentraciones de cAMP estándar (preparadas en amortiguador de lisis en una placa tratada con cultivo de tejido de 96 pozos y congelada/descongelada junto con las muestras de prueba) y se detectaron usando el mismo protocolo. Se construyeron las curvas de respuesta a concentración para agonistas para determinar la el pEC₅₀ y la Actividad Intrínseca. La actividad intrínseca se expresó como una fracción relativa a la actividad máxima determinada para formoterol en cada experimento. Los resultados obtenidos para una selección representativa de los compuestos de los Ejemplos se muestran en la Tabla 1 siguiente.

Tabla 1

Compuesto del	pEC ₅₀	Actividad Intrínseca
Ejemplo 1	7.2	0.7
Ejemplo 5	7.9	0.8
Ejemplo 8	8.9	0.7
Ejemplo 10	8.3	0.6
Ejemplo 12	7.8	0.8

Producción de cAMP mediada por Adrenérgico β2 Alternativa

Preparación de célula

Se cultivaron células H292 en incubador de frascos de 225cm² a 37°C, 5% de CO₂ en medio RPMI que contiene, 10% (v/v) de FBS (suero fetal bovino) y L-glutamina 2 mM.

178

Método Experimental

Las células H292 adherentes fueron removidas de los frascos de cultivo de tejido mediante el tratamiento con solución de desprendimiento de célula Accutase™ por 15 minutos. Los frascos fueron incubados por 15 minutos en un incubador humidificado a 37°C, 5% de CO₂. Las células desprendidas fueron re-suspendidas en medio RPMI (que contiene 10% (v/v) de FBS y L-glutamina 2 mM) a 0.05×10^6 células por mL. Se agregaron 5000 células en 100 µL a cada pozo de una placa de 96 pozos tratada con cultivo de tejido y las células se incubaron durante la noche en un incubador humidificado a 37°C, 5% de CO₂. el medio de cultivo fue removido y las células fueron lavadas dos veces con 100 µL de amortiguador de ensayo y se reemplazaron con 50 µL de amortiguador de ensayo (solución de HBSS que contiene HEPES 10mM pH7.4 y glucosa 5 mM). Las células reposaron a temperatura ambiente por 20 minutos, tiempo después del cual se agregaron 25 µL de rolipram (1.2 mM preparado en amortiguador de ensayo que contiene 2.4% (v/v) de dimetilsulfóxido). Las células se incubaron con rolipram por 10 minutos, tiempo después del cual se agregaron los compuestos de prueba y las células fueron incubadas por 60 minutos a temperatura ambiente. La concentración de rolipram final en el ensayo fue 300 µM y la concentración de vehículo final fue 1.6% (v/v) dimetilsulfóxido. La reacción se detuvo removiendo los sobrenadantes, lavando una vez con 100 µL de amortiguador de ensayo y reemplazando con 50 µL de amortiguador de lisis. La monocapa celular fue congelada a -80°C por 30 minutos (o durante la noche).

Detección de cAMP de AlphaScreen™

La concentración de cAMP (adenosin monofosfato cíclico) en el lisado de célula se determinó usando la metodología AlphaScreen™. La placa de células

congeladas fue descongelada por 20 minutos sobre un agitador de placa, entonces 10 μ L del lisado celular fueron transferidos a una placa blanca de 96 pozos. Se agregaron 40 μ L de perlas de detección AlphaScreen™ mezcladas pre-incubadas con cAMP biotinilado a cada pozo y la placa fue incubada a temperatura ambiente por 10 horas en la oscuridad. La señal de AlphaScreen™ fue medida usando un espectrofotómetro EnVision (Perkin-Elmer Inc.) con los ajustes del fabricante recomendados. Las concentraciones de cAMP se determinaron por referencia a una curva de calibración determinada en el mismo experimento usando concentraciones de cAMP estándar. Se construyeron las curvas de respuesta a concentración para agonistas y los datos se ajustaron a una ecuación logística de cuatro parámetros para determinar el pEC₅₀ y la Actividad Intrínseca. La actividad intrínseca se expresó como una fracción relativa a la actividad máxima determinada para formoterol en cada experimento. Los resultados para los compuestos de la invención se encuentran en la Tabla 2.

Ensayos de Selectividad

α 1D Adrenérgico

Preparación de Membrana

Las membranas se prepararon a partir de células 293 de riñón embrionario humano (HEK293) que expresan el receptor α 1_D humano recombinante. Estas se diluyeron en Amortiguador de Ensayo (HEPES 50mM, EDTA 1mM, 0.1% de gelatina, pH 7.4) para proveer una concentración final de membranas que produjo una ventana clara entre la unión específica máxima y mínima.

Método Experimental

Los ensayos se realizaron en placas de polipropileno de 96 pozos en fondo en U. Se agregaron 10 μL de [^3H]-prazosin (concentración final 0.3 nM) y 10 μL de compuesto de prueba (concentración final 10x) a cada pozo de prueba. Para cada placa de ensayo se obtuvieron 8 réplicas para la unión de [^3H]-prazosin en la presencia de 10 μL de vehículo (10% (v/v) de DMSO en Amortiguador de Ensayo; que define la unión máxima) o 10 μL de BMY7378 (concentración final 10 μM ; que define la unión no específica (NSB)). Las membranas fueron entonces agregadas para alcanzar un volumen final de 100 μL . Las placas fueron incubadas por 2 horas a temperatura ambiente y entonces se filtraron en placas filtro de GF/B recubiertas con PEI, pre-mojadas por 1 hora en Amortiguador de Ensayo, usando un cosechador celular Tomtec de placa de 96 pozos. Se realizaron cinco lavados con 250 μL de amortiguador de lavado (HEPES 50mM, EDTA 1mM, pH 7.4) a 4°C para remover la radiactividad no enlazada. Las placas fueron secadas, entonces selladas por debajo usando selladores de placa Packard y se agregó MicroScint-O (50 μL) a cada pozo. Las placas fueron selladas (TopSeal A) y se midió la radiactividad enlazada a filtro con un contador de cintilación (TopCount, Packard BioScience) usando un protocolo de conteo de 3 minutos.

La unión específica total (B_0) se determinó restando la NSB media de la unión máxima media. Los valores de NSB también se restaron de los valores de todos los demás pozos. Estos datos se expresaron como porcentaje de B_0 . Se determinaron curvas de efecto a concentración de compuesto (inhibición de la unión a [^3H]-prazosin) usando diluciones seriales típicamente en el rango 0.1 nM a 10 μM . Los datos se ajustaron a una ecuación logística de cuatro parámetros para determinar la potencia del compuesto, que se expresó como pIC50 (concentración molar de log negativo que induce el 50% de inhibición de la unión a [^3H]-prazosin). Los resultados se muestran en la Tabla 2 siguiente.

Adrenérgico β 1

Preparación de Membrana

Las membranas que contienen receptores beta 1 adrenérgicos humanos recombinantes se obtuvieron en Euroscreen. Estas se diluyeron en Amortiguador de Ensayo (HEPES 50mM, EDTA 1mM, NaCl 120mM, 0.1% de gelatina, pH 7.4) para proveer una concentración final de membranas que produjo una ventana clara entre la unión específica máxima y mínima.

Método Experimental

Los ensayos se realizaron en placas de polipropileno de 96 pozos de fondo en U. Se agregaron 10 μ L de [125 I]-yodocianopindolol (concentración final 0.036 nM) y 10 μ L de compuesto de prueba (concentración final 10x) a cada pozo de prueba. Para cada ensayo se obtuvieron 8 réplicas para la unión a [125 I]-yodocianopindolol en la presencia de 10 μ L de vehículo (10% (v/v) de DMSO en Amortiguador de Prueba; que define la unión máxima) o 10 μ L de Propranolol (concentración final 10 μ M; que define la unión no específica (NSB)). Las membranas fueron entonces agregadas para alcanzar un volumen final de 100 μ L. Las placas fueron incubadas por 2 horas a temperatura ambiente y luego filtradas en placas filtro de GF/B recubiertas con PEI, pre-mojadas por 1 hora en Amortiguador de Ensayo, usando un cosechador de célula Tomtec de placa de 96 pozos. Se realizaron cinco lavados con 250 μ L de amortiguador de lavado (HEPES 50mM, EDTA 1mM, NaCl 120mM, pH 7.4) a 4°C para remover la radiactividad no enlazada. Las placas fueron secadas, entonces selladas por debajo usando selladores de placa Packard y se agregó MicroScint-O (50 μ L) a cada pozo. Las placas fueron selladas (TopSeal A) y se

midió la radiactividad unida a filtro con un contador de cintilación (TopCount, Packard BioScience) usando un protocolo de conteo de 3 minutos.

La unión específica total (B_0) se determinó restando la NSB media de la unión máxima media. Los valores de NSB también se restaron de los valores de todos los demás pozos. Estos datos se expresaron como porcentaje de B_0 . Se determinaron curvas de efecto a concentración de compuesto (inhibición de la unión a [125 I]-yodocianopindolol) usando diluciones seriales típicamente en el rango 0.1 nM a 10 μ M. Los datos se ajustaron a una ecuación logística de cuatro parámetros para determinar la potencial del compuesto, que se expresó como pIC_{50} (concentración molar en logaritmo negativo que induce el 50% de inhibición de la unión a [125 I]-yodocianopindolol). Los resultados se muestran en la Tabla 2 siguiente.

Dopamina D2

Preparación de Membrana

Las membranas que contienen receptores subtipo D2s de Dopamina human recombinante se obtuvieron en Perkin Elmer. Estos se diluyeron en Amortiguador de Ensayo (HEPES 50mM, EDTA 1mM, NaCl 120mM, 0.1% de gelatina, pH 7.4) para proveer una concentración final de membranas que produjo una ventana clara entre la unión específica máxima y mínima.

Método Experimental

Los ensayos se realizaron en placas de polipropileno de 96 pozos de fondo en U. Se agregaron 30 μ L de [3 H]-spiperona (concentración final 0.16 nM) y 30 μ L de compuesto de prueba (concentración final 10x) a cada pozo de prueba. Se obtuvieron 8 réplicas para cada ensayo para la unión a [3 H]-spiperona en la

presencia de 30 μL de vehículo (10% (v/v) de DMSO en Amortiguador de Ensayo; que define la unión máxima) o 30 μL de Haloperidol (concentración final 10 μM ; que define la unión no específica (NSB)). Las membranas fueron entonces agregadas para alcanzar un volumen final de 300 μL . Las placas fueron incubadas por 2 horas a temperatura ambiente y luego filtradas en placas filtro de GF/B recubiertas con PEI, pre-mojadas por 1 hora en Amortiguador de Ensayo, usando un cosechador de célula Tomtec de placa de 96 pozos. Se realizaron cinco lavados con 250 μL de amortiguador de lavado (HEPES 50mM, EDTA 1mM, NaCl 120mM, pH 7.4) a 4°C para remover la radiactividad no enlazada. Las placas fueron secadas, luego selladas por debajo usando selladores de placa Packard y se agregó MicroScint-O (50 μL) a cada pozo. Las placas fueron selladas (TopSeal A) y se midió la radiactividad enlazada a filtro con un contador de cintilación (TopCount, Packard BioScience) usando un protocolo de conteo de 3 minutos.

La unión específica total (B_0) se determinó restando la NSB media de la unión máxima media. Los valores de NSB también se restaron de los valores de todos los demás pozos. Estos datos se expresaron como porcentaje de B_0 . Se determinaron curvas de efecto a concentración de compuesto (inhibición de la unión a [^3H]-spiperona) usando diluciones seriales típicamente en el rango 0.1 nM a 10 μM . Los datos se ajustaron a una ecuación logística de cuatro parámetros para determinar la potencia del compuesto, que se expresó como pIC_{50} (concentración molar en logaritmo negativo que induce el 50% de inhibición de la unión a [^3H]-spiperona).

Los resultados obtenidos para una selección representativa de los compuestos de los Ejemplos se muestran en la Tabla 2 siguiente.

Ensayo de Comienzo

Conejillos de indias Dunkin-Hartley (entre 200 g y 300 g a la entrega) fueron suministrados por un establecimiento criadero designado. Los conejillos de indias fueron sacrificados mediante dislocación cervical y la tráquea fue removida. El tejido conectivo adherente fue removido y cada tráquea se cortó en cuatro anillos. Los anillos de tejido fueron entonces unidos a un transductor isométrico. Los tejidos fueron lavados y se aplicó una fuerza de 1 g a cada anillo. En todos los experimentos se usó un diseño de curva par. Se aplicó una dosis cebadora de metacolina 1 μM a los tejidos. Los tejidos fueron entonces lavados (tres veces, un minuto entre lavados), la tensión en reposo de 1g se reaplicó y los tejidos se dejaron reposar por 1 hora para equilibrarse. Los tejidos fueron entonces contraídos con metacolina 1 μM y una vez se obtuvo una respuesta estable, se construyó una curva de respuesta a concentración acumulativa a isoprenalina ($10^{-9} \text{ M} - 10^{-5} \text{ M}$). Los tejidos fueron entonces lavados (tres veces, un minuto entre lavados) y se dejaron reposar por una hora. Al final del período de reposo, los tejidos se contactaron con metacolina 1 μM y se agregó una concentración $p[A]_{50}$ de compuesto de prueba. Una vez el tejido había alcanzado relajación máxima, se agregó una concentración $30 \times p[A]_{50}$ de compuesto de prueba. Una vez la respuesta había alcanzado una meseta, se agregó sotalol 10 μM al baño para confirmar que la relajación fue mediada por β_2 .

Se recolectaron los datos usando el software ADInstruments chart4forwindows, que midió la tensión máxima generada en cada concentración de agonista.

Para cada concentración de la curva de concentración acumulativa de isoprenalina, se calculó la respuesta como el % de relajación de la contracción inducida por metacolina. Se graficó una curva de $\log_{10}[\text{agonista}] \text{ (M)}$ versus porcentaje de inhibición de la contracción inducida por metacolina. Estos datos

fueron entonces ajustados a un ajuste de curva de regresión no lineal. Para cada experimento, los datos de la curva $E/[A]$ fueron ajustados usando una función logística de 4 parámetros de la forma:

$$E = \beta + \frac{(\beta - \alpha) \cdot [A]^m}{[A]^m + [A]_{50}^m}$$

E y $[A]$ son el efecto farmacológico (% de relajación) y concentración del agonista respectivamente; α , β , $[A]_{50}$ y m son los parámetros de asíntota, línea basal, ubicación y pendiente, repectivamente. El $p[A]_{50}$ e IA de cada curva de isoprenalina se determinó a partir de este ajuste, para determinar si el tejido era viable para generar un tiempo de comienzo para los compuestos de prueba.

Para cada concentración $p[A]_{50}$ del compuesto de prueba, se calculó la respuesta como % de relajación de la contracción inducida por metacolina. Los resultados se graficaron % de relajación contra tiempo y se calculó y registró el valor de tiempo tomado para alcanzar un valor de 90% de relajación.

La adición de una concentración $30 \times p[A]_{50}$ permitió la determinación del efecto máximo del compuesto dentro del tejido individual. Así se calculó y registró el % del efecto máximo del compuesto a la concentración a $p[A]_{50}$.

Los resultados obtenidos para una selección representativa de los compuestos de los Ejemplos se muestra en la Tabla 2 siguiente.

Farmacocinética en la Rata

Se preparó una solución de dosis del compuesto de prueba usando un vehículo de dosis adecuado. La concentración del compuesto en la solución de dosis se

ensayó diluyendo una alícuota a una concentración nominal de $50\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ y calibrando contra inyecciones en duplicado de una solución estándar y un estándar de QC (control de calidad) a esta concentración. Los compuestos se administraron intravenosamente como un bolo en una vena caudal a grupos de tres ratas de 250-350g (aproximadamente $1\text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$). Para la dosis oral, un grupo separado de 2 o 3 animales fueron dosificados mediante gavaje oral ($3\text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$). Las dosis liberadas se estimaron mediante pérdida de peso. El alimento usualmente no se retiró a los animales antes de la dosificación, aunque este efecto se investigó si era necesario.

Se tomaron muestras de sangre (0.25ml) en jeringas de 1ml de la vena caudal, se transfirieron a tubos con EDTA y se preparó el plasma por centrifugación (5 min a 13000rpm) justo después de la recolección de la muestra, antes de almacenarla a -20°C . Los tiempos de muestreo típicos fueron 2, 4, 8, 15, 30, 60, 120, 180, 240, 300 (min) o hasta que se describió con certeza el $t_{1/2}$ terminal.

Se determinó la concentración de analito(s) en plasma mediante espectrometría de masa cuantitativa. Se prepararon soluciones patrón estándar y de control de calidad a una concentración de 1 mg/ml en metanol. Un rango de patrones estándar y de QC producidos mediante dilución serial se agregaron para controlar el plasma de la rata ($50\mu\text{l}$). El rango de concentraciones cubrió el rango de niveles de analito presentes en las muestras de rata. Los estándares, los QCs y las muestras fueron sometidas a extracción líquida usando $50\mu\text{l}$ de solvente orgánico y $100\mu\text{l}$ de solvente orgánico que contiene un estándar interno, elegido para simular muy íntimamente al analito. Las muestras fueron entonces mezcladas mediante inversión repetida, almacenadas a -20°C por al menos 1 h, y centrifugadas a 3500 rpm en una centrífuga por 20 minutos. Alícuotas ($120\mu\text{l}$) de cada muestra fueron transferidas para análisis usando LC-MSMS. Las muestras

estándar y de control de calidad que cubren el rango de concentraciones encontradas en las muestras de prueba estaban entre 25 % de la concentración nominal.

El análisis de datos farmacocinéticos se logró usando WinNonlin. Se usó un análisis no compartimental estándar para estimar parámetros tales como Tmax, Cmax, Lambda_z, t1/2_Lambda_z, AUCall, AUCINF(observado), Cl(observada), Vss(observado).

Los resultados obtenidos para t1/2 para una selección representativa de los compuestos de los Ejemplos se muestran en la Tabla 2 siguiente.

Tabla 2

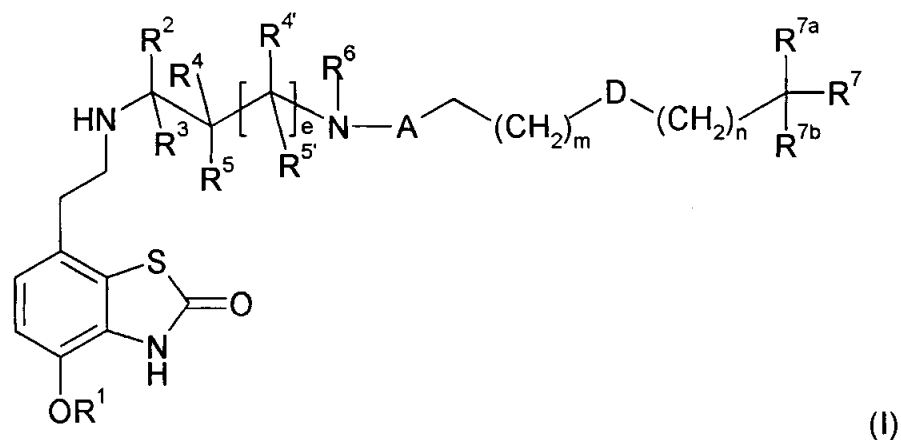
Ejemplo No.	pEC50 β2	Act Int. β2	plC50 de unión a α1	plC50 de unión a β1	plC50 de unión a D2
10	8.1	0.7			
12	8.1	0.8		5	5
13	7.2	0.5			
14	8.1	1		5	5
15	8.2	0.8	6.6	5	6.1
17	7.6	0.9	6.1		
18	8.3	0.7	6.1	5	5.6
19	7.9	0.8			
20	8	0.6	6.4	5	5.8
21	7.1	0.6			
22	8.1	0.8	5.9	5	5.3
24	7	0.9			
25	7.2	0.8			
26	7.8	0.6	5.5	6	5.9

27	7.5	0.6	6	5	5.5
28	8.5	0.6	5.9	6	6
29	8.2	0.8	5.9	5	6.6
31	7.7	0.9	6.6	5	5.3
32	8	0.5	6.2	5	6.1

Note que las casillas vacías de la Tabla 2 indican que aún no hay datos disponibles para la actividad de ese Ejemplo en la pantalla.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula (I):



en donde

R¹ representa hidrógeno;

Cada uno de R², R³, R⁴, R⁵, R⁴' y R⁵' representa independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

e es 0 o 1;

A representa CH₂, C(O) o S(O)₂;

D representa oxígeno, azufre o NR⁸;

m es un entero de 0 a 3;

n es un entero de 0 a 3;

R⁶ representa un grupo -(X)ₚ-Y-(Z)ₑ-R¹⁰;

X y Z representan cada uno independientemente un grupo alquileo C₁-C₆ sustituido opcionalmente por halógeno, trifluorometilo, amino (NH₂), (di)-alquilamino C₁-C₆, (di)-alquilamino C₁-C₆ carbonilo, alquilC₁-C₆ carbonilamino, sulfonamido (-SO₂NH₂) o (di)-alquil C₁-C₆ aminosulfonilo;

p y q cada uno representa independientemente 0 o 1;

Y representa un enlace, oxígeno, azufre, CH_2 , $\text{C}(\text{O})$ o NR^9 ; siempre que cuando p es 0 Y no es azufre;

R^{7a} y R^{7b} son, independientemente, hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

R^8 representa hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$

R^9 representa hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

R^{10} representa hidrógeno, o un sistema de anillo de 3 a 10 miembros saturado o insaturado que comprende opcionalmente al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el sistema de anillo opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometilo, ciano, carboxilo, hidroxilo, nitro, $-\text{S}(\text{O})_r\text{R}^{15}$, $-\text{NR}^{16}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{17}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{20}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilcarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxycarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o un sistema de anillo monicíclico de 4 a 7 miembros saturado o insaturado que comprende opcionalmente al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando a su vez el sistema de anillo monicíclico opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, $-\text{NR}^{21}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{22}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{23}$ o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$;

R^{16} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} y R^{23} representa cada uno independientemente hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

R^{15} , R^{17} y R^{22} representan cada uno independientemente alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;
r es 0, 1 o 2;

R^7 representa un sistema de anillo aromático o heteroaromático de 5 a 14 miembros que está opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, carboxilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ (opcionalmente sustituido por $-\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$), alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ (opcionalmente sustituido por $-\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$), alcoxycarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$,

$-\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$, alquilcarbonilamino $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilsulfonilamino $\text{C}_1\text{-C}_6$, fenilsulfonilamino, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{30}$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^{33}$, alquilo $\text{C}_0\text{-C}_6$ $-\text{R}^{34}$, o un fenilo o anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros (cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ o $-\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$);

R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} y R^{29} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

R^{30} representa hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, fenilo-alquilo $\text{C}_0\text{-C}_6$ o alquilenos $\text{C}_2\text{-C}_6$ $-\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$;

Cualquiera de R^{31} y R^{32} representa cada uno independientemente hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, o R^{31} y R^{32} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo de anillo adicional seleccionado de nitrógeno y oxígeno;

R^{33} representa hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, fenilo-alquilo $\text{C}_0\text{-C}_6$ o alquilenos $\text{C}_2\text{-C}_6$ $-\text{NR}^{37}\text{R}^{38}$;

R^{34} representa un anillo saturado que contiene nitrógeno, de 5 o 6 miembros;

R^{35} y R^{36} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; y

Cualquiera R^{37} y R^{38} representa cada uno independientemente hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, o R^{37} y R^{38} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros que comprende

opcionalmente un heteroátomo de anillo adicional seleccionado de nitrógeno y oxígeno;

con la condición que R^6 no representa hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 no sustituido;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde cada uno de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y, si está presente, R^4' y R^5' es hidrógeno.
3. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1 o 2, en donde e es 0.
4. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1, 2 o 3, en donde A es C(O).
5. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1, 2 o 3, en donde A es CH_2 .
6. Un compuesto como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde D es oxígeno.
7. Un compuesto como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde m es 1.
8. Un compuesto como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde n es 1.
9. Un compuesto como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R^6 es $-X-Y-R^{10}$.

10. Un compuesto como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R^6 es $-X-Y-Z-R^{10}$.
11. Un compuesto como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde X es un grupo alquileo C_1-C_5 .
12. Un compuesto como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde Y es un enlace, oxígeno, CH_2 o NR^9 .
13. Un compuesto como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde Y es NR^9 .
14. Un compuesto como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o 10 a 13, en donde Z es un grupo alquileo C_1-C_2 .
15. Un compuesto como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R^9 es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 .
16. Un compuesto como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R^{10} es hidrógeno.
17. Un compuesto como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R^6 es $(CH_2)_qR^{10a}$, en donde q es 0, 1, 2 o 3; R^{10a} es fenilo, piridilo, $NR^{9a}R^{9b}$ o piperidinilo (opcionalmente N-sustituido por $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-6})$); y R^{9a} y R^{9b} son, independientemente, alquilo C_{1-4} .
18. Un compuesto como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R^{7a} y R^{7b} son, independientemente, hidrógeno, metilo o etilo.

19. Un compuesto como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R^7 es un sistema de anillo aromático o heteroaromático de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido por ninguno, uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, carboxilo, alquilo C_1-C_4 (opcionalmente sustituido por $-NR^{24}R^{25}$), alcoxi C_1-C_4 (opcionalmente sustituido por $-NR^{26}R^{27}$), alcoxicarbonilo C_1-C_4 , $-NR^{28}R^{29}$, alquilcarbonilamino C_1-C_4 , alquilsulfonilamino C_1-C_4 , fenilsulfonilamino, $-C(O)NHR^{30}$, $-SO_2NHR^{33}$, alquilo $C_0-C_4-R^{34}$, fenilo y un anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros; en donde R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} y R^{33} son, independientemente, hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ; y R^{34} es un anillo saturado que contiene nitrógeno, de 5 o 6 miembros.

20. Un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1 que es:

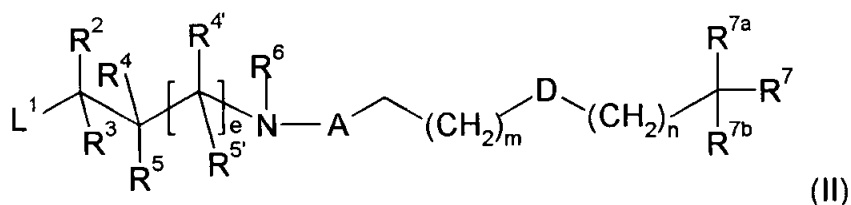
4-({(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)[3-(2-feniletoxi)propanoil]amino}metil)piperidin-1-carboxilato de *ter*-butilo;
N-{2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-7-il)-etilamino]-etil}-3-fenetiloxi-*N*-piperidin-4-ilmetil-propionamida;
N-[2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-benzotiazol-7-il)etilamino]etil]-*N*-fenetil-3-fenetiloxi-propanamida;
N-bencil-*N*-[2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-benzotiazol-7-il)etilamino]etil]-3-fenetiloxi-propanamida;
N-[2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-benzotiazol-7-il)etilamino]etil]-3-fenetiloxi-*N*-(3-piridilmetil)propanamida;
N-[2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-benzotiazol-7-il)etilamino]etil]-3-fenetiloxi-*N*-fenil-propanamida;
N-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(1-naftil)etoxi]propanamida;

N-(3-[[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}propil)-3-(2-feniletoxi)-*N*-(2-feniletil)propanamida;
N-[2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-benzotiazol-7-il)etilamino]etil]-3-fenetiloxi-*N*-(5-fenetiloxipentil)propanamida;
 3-[2-(4-bromofenil)etoxi]-*N*-[2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-benzotiazol-7-il)etilamino]etil]-*N*-fenetil-propanamida;
N-{2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-7-il)-etilamino]-etil}-3-fenetiloxi-*N*-piperidin-4-il propanamida;
N-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-(2-feniletoxi)propanamida;
 4-hidroxi-7-[2-({[3-(2-feniletoxi)propil](2-feniletil)amino]etil}amino)etil]-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona;
N-[2-(dimetilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-(2-feniletoxi)propanamida;
N-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-{2-[2-(trifluorometil)fenil]etoxi}propanamida;
 3-[2-(3-clorofenil)etoxi]-*N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)propanamida;
N-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(4-hidroxifenil)etoxi]propanamida;
 3-[2-(2,3-diclorofenil)etoxi]-*N*-(2-dietilaminoetil)-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)propanamida;
 3-[2-(2-bromo-5-metoxifenil)etoxi]-*N*-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)propanamida;
N-(2-dietilaminoetil)-3-[2-(3-fluorofenil)etoxi]-*N*-{2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil}propanamida;
N-(2-dietilaminoetil)-*N*-{2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil}-3-(2-metil-2-fenilpropoxi)propanamida;
 3-[2-(2,6-diclorofenil)etoxi]-*N*-(2-dietilaminoetil)-*N*-{2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil}propanamida;

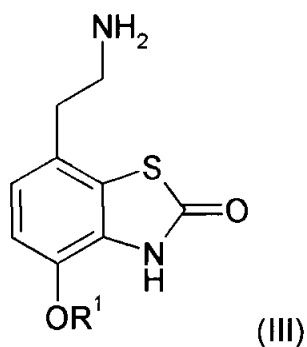
N-(2-dietilaminoetil)-*N*-{2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil}-3-[2-(3-trifluorometilfenil)etoxi]propanamida;
 3-[2-(4-clorofenil)etoxi]-*N*-(2-dietilaminoetil)-*N*-{2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil}propanamida;
 3-[2-(3,4-diclorofenil)etoxi]-*N*-(2-dietilaminoetil)-*N*-{2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil}propanamida;
N-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(3-metilfenil)etoxi]propanamida;
N-(2-dietilaminoetil)-*N*-{2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil}-3-[2-(3-hidroxifenil)etoxi]propanamida;
N-(2-dietilaminoetil)-*N*-{2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil}-3-[2-(3-metoxifenil)etoxi]propanamida;
 3-[2-(2-clorofenil)etoxi]-*N*-(2-dietilaminoetil)-*N*-{2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil}propanamida; o,
N-[2-(dietilamino)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-3-[2-(2-naftil)etoxi]propanamida;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. Un proceso para preparar un compuesto de formula (I) como se reivindicó en la reivindicación 1, el proceso comprende:

(a) la reacción de un compuesto de formula (II):

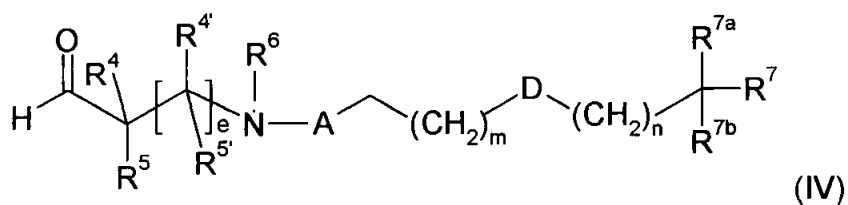


en donde L^1 representa un grupo saliente, y las otras variables son como se definieron en la formula (I), con un compuesto de formula (III) o una sal adecuada del mismo:



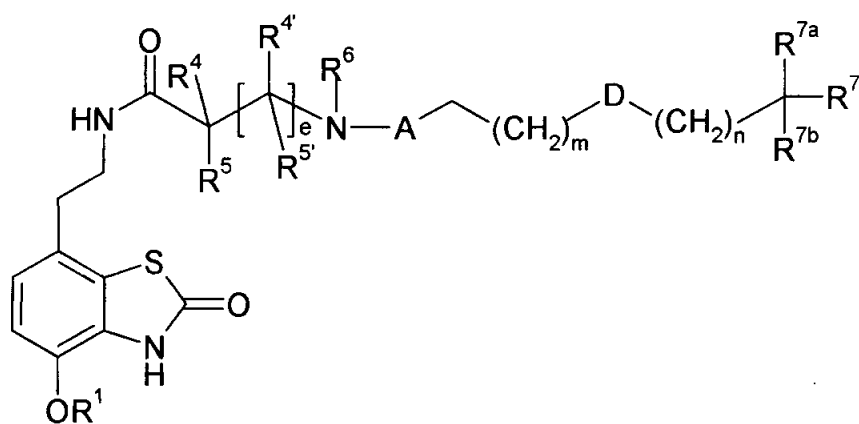
en donde R^1 es como se definió en formula (I), en la presencia de una base;

(b) cuando R^2 y R^3 representa cada uno hidrógeno, la reacción de un compuesto de formula (IV)



en donde e, R^4 , R^5 , $R^{4'}$, $R^{5'}$, R^6 , R^7 , A, D, m y n son como se definió en la formula (I), con un compuesto de formula (III) o una sal adecuada del mismo como se definió en (a) anterior, en la presencia de un agente reductor adecuado;

(c) cuando R^2 y R^3 cada uno representa hidrógeno, contactar un compuesto de formula (V)

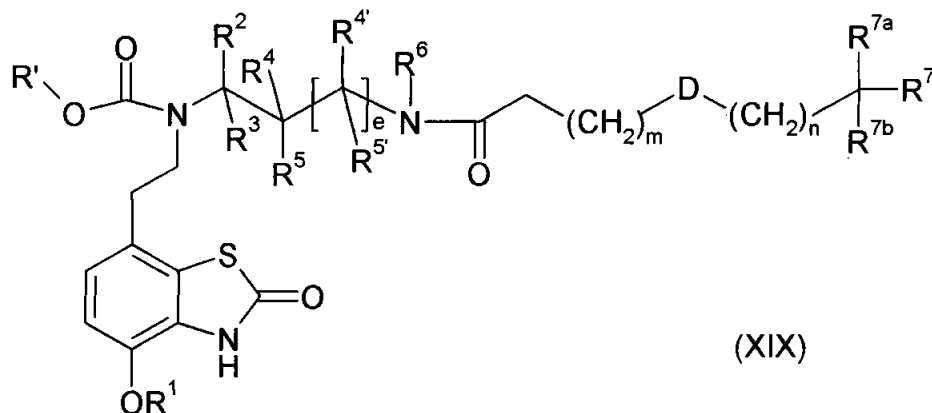


(V)

en donde e, R^1 , R^4 , R^5 , R^4' , R^5' , R^6 , R^7 , A, D, m y n son como se definió en la formula (I) con un agente reductor adecuado;

(d) cuando A es metileno, contactar un compuesto de formula (I) en la cual A es carbonilo con un agente reductor;

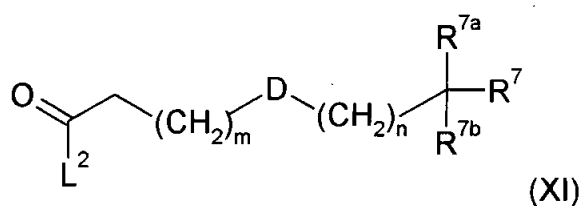
(e) cuando A es $C(O)$, e es 0, y R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son todos hidrógeno, la desprotección de un compuesto de formula (XIX):



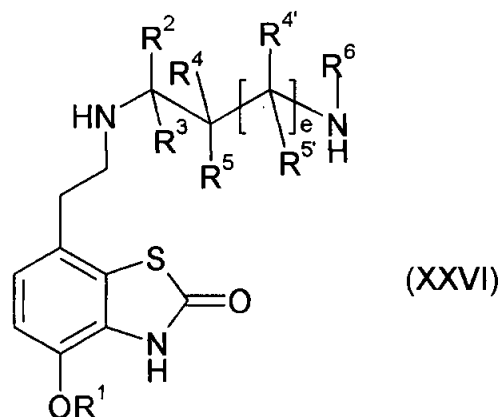
(XIX)

en donde R' es alquilo u otra parte adecuada de un grupo protector; o,

(f) cuando A es $C(O)$ y R^2 y R^3 son ambos alquilo, el acoplamiento de un compuesto de formula (XI):



con un compuesto de formula (XXVI)



en donde L^2 es un grupo saliente, bajo condiciones estándar;

y opcionalmente después de (a), (b), (c), (d), (e) o (f), realizar uno o más de los siguientes:

- convertir el compuesto obtenido a un compuesto adicional de formula (I)
- formar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

22. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindicó en una cualquiera de la reivindicación 1 en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

23. Un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindicó en la reivindicación 1 para uso en terapia.

24. Uso de un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindicó en la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o condiciones humanas en las cuales la modulación de la actividad del adrenoreceptor β_2 es benéfica.
25. Uso de un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindicó en la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento del síndrome de distrés respiratorio adulto (ARDS), enfisema pulmonar, bronquitis, bronquiectasis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma o rinitis.
26. Un método para tratar, o reducir el riesgo de una enfermedad o condición en la cual la modulación de la actividad del adrenoreceptor β_2 es benéfica, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindicó en la reivindicación 1.
27. Un método para tratar, o reducir el riesgo de una enfermedad o condición inflamatoria, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindicó en la reivindicación 1.
28. Un método de acuerdo con la reivindicación 22 o reivindicación 23, en donde la enfermedad o condición es síndrome de distrés respiratorio adulto (ARDS), enfisema pulmonar, bronquitis, bronquiectasis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma o rinitis.

29. Una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) y uno o más agentes seleccionados de la lista que comprende:

- un agonista del receptor glucocorticoide no esteroide (GR-receptor);
- un inhibidor de PDE4;
- un antagonista del receptor muscarínico;
- un modulador de la función del receptor de quimioquina; o,
- un inhibidor de la función p38 quinasa.



No. 08-008387- -00000-0000

Fecha: 2008-01-29 15:48:17 Dep. 2020 NUECREACION
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 199

Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
 PCT**

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 30
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

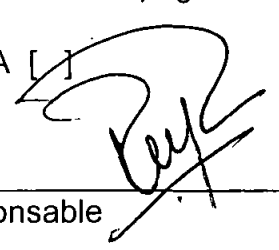
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable 

Fecha _____

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

201

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	8 8387
	Solicitud internacional	PCT/SE2006/000927
	Fecha inicio fase nacional	09/03/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	2714

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 22 FEB. 2008
adpall