



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

ASTRAZENECA CSA Ltda

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

08-24014

21. EXPEDIENTE N° _____
54. TÍTULO "DERIVADOS DE 7-(2-AMINO-1-HIDROXI-ETIL)-4-HIDROXIBENZOTIAZOL-2(3H)-ONA ,
COMO AGONISTAS DEL ADRENOCEPTOR β_2 "
51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/428
71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB
- DOMICILIO SODERTALJE, SUECIA
74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215
22. BOGOTÁ, D.C. _____

5/5

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-024014- -00000-0000

Fecha: 2008-03-06 16:08:02 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASE NACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 156

FORMULARIO ÚNICO 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: SE-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 LLORED 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: BAILEY, Andrew; BONNERT, Roger; CONNOLLY, Stephen; INGALL, Anthony; PAIRAUDEAU, Garry y STOCKS, Michael.
Dirección: AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH.
Nacionalidad o Domicilio: Reino Unido.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE2006/000981 Fecha: 28/08/06
Publicación Internacional No. WO 2007/027134 A1 Fecha: 08/03/07

6

Título (54)

"DERIVADOS DE 7-(2-AMINO-1-HIDROXI-ETIL)-4-HIDROXIBENZOTIAZOL-2(3H)-ONA COMO AGONISTAS DEL ADRENOCEPTOR β2"

7

Clasificación Internacional (51) A61K 31/428

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

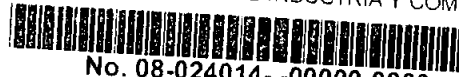
(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SE	29/08/05	0501905-4
SE	15/06/06	0601331-2

9

Comprobante de Pago No. 08-11,921

Fecha: 13 de Febrero de 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-024014-00000-0000

Fecha: 2008-03-06 16:06:02 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 156

ERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

OFICIAL DE CAJA : 08 - 11,921
: FEBRERO 13 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

INTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2660848	13/02/2008	6,651,000.00

***** CONCEPTO *****

ENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
0005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
	TOTAL :	\$ 501,000.00

QUINIENTOS UN MIL PESOS

IBLE : _____

IE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

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


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

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

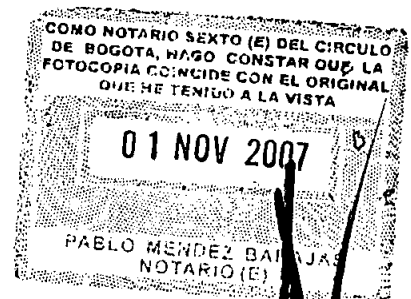
Certificación Notarial

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



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

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 es una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.



MINISTERIO DE JUSTICIA
SECRETARÍA DE LEGISLACIÓN
BOGOTÁ, D.C.
2007

250169
Marta Acosta
SECRETARÍA DE LEGISLACIÓN
BOGOTÁ, D.C.
2007

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CÍRCULO
DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

01 NOV 2007

PABLO FERNÁNDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

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

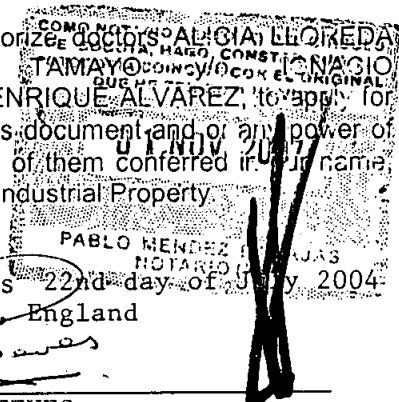
hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents,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

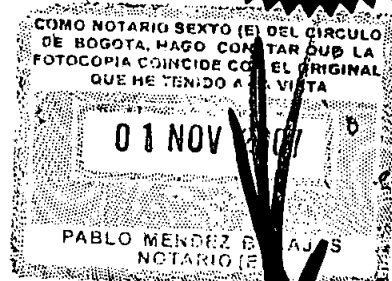
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the a
duly authorised signatory of, AstraZeneca AB,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden

, 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. Hseng
Notary Public
Wilkesbarre
Cheshire
England



LLOREDA & CIA. S.A.

ABOGADOS

CALLE 72 No. 5 - 83 5o. PISO

APARTADO AEREO 12304

TELEFAX: 606 9701 - 606 9702 - 606 9703 - 606 9704

BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

ASTRAZENECA AB

SOLICITUD DE PATENTE PCT

SOLICITUD INTERNACIONAL No. PCT/SE2006/000981

ARTE FINAL (1)

20



ACTA DE REUNIÓN

CÓDIGO: GC-FM-008
VERSIÓN: 1
FECHA: 05/09/2006

Acta de Reunión No. 001
Proyecto/Contrato: ALCALDIA DE IBAGUE

Lugar: CSA
Fecha: 20/06/2007
Hora: 4:30pm

Asistentes:

Nombre	Entidad
Pedro A López R	Gerente
Patrica Hevia	Directora Financiera
Alexander Martinez	Director Comercial
Oscar Urueña	Asesor Comercial / Responsable del Proceso

Temas o Asuntos Tratados:

1. Verificación de la participación en el proyecto
2. Verificación presupuesto y precios a ofertar

Desarrollo de la Reunión:

Se presentó el presupuesto y la estrategia comercial
Se debe verificar la calidad de los oferentes habilitados (Fudimed y Tandem)
El gerente aprueba la participación en el proyecto y los precios a cotizar

TAREAS PENDIENTES

Compromiso	Responsable	Fecha
Averiguar con las cámaras de comercio cada una de las empresas	Oscar Urueña	21/06/2007

Responsables de Reunión:

Nombre: Pedro A López R
Cargo: Gerente

Nombre: Oscar Urueña
Cargo: Asesor Comercial / Responsable del Proceso



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

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

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 06-03-08

(51) Clasificación Internacional: A61K 31/428

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

(72) Inventor(es): BAILEY, Andrew; BONNERT, Roger; CONNOLLY, Stephen; INGALL, Anthony; PAIRAUDEAU, Garry y STOCKS, Michael.

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

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	0501905-4	29-08-05	SE
	0601331-2	15-06-06	SE

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 29-03-08

(87) Publicación internacional

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

Fecha: **08-03-07**

Fecha de presentación de la solicitud: 28-08-06

N° publicación: **WO 2007/027134 A1**

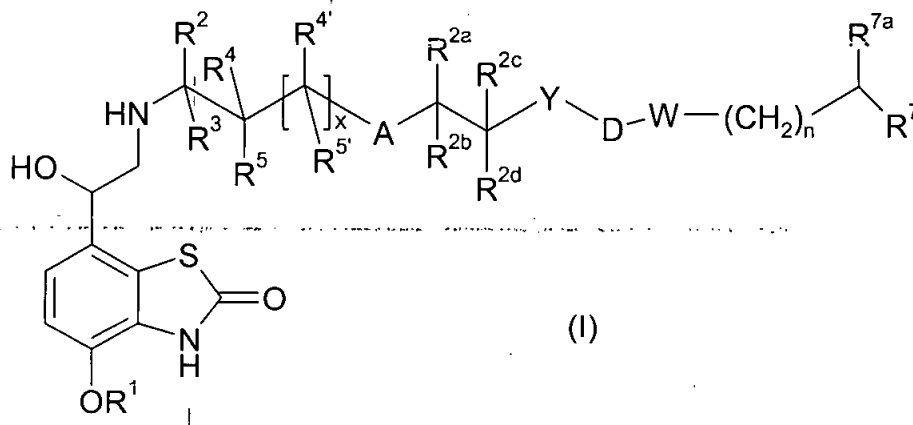
No. de solicitud: **PCT/SE2006/000981**

(54) Título: **DERIVADOS DE 7-(2-AMINO-1-HIDROXI-ETIL)-4-HIDROXIBENZOTIAZOL-2(3H)-ONA COMO AGONISTAS DEL ADRENOCEPTOR β 2**

10

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de fórmula



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 ;

x es 0 o 1;

A representa oxígeno, azufre, $S(O)$ o $S(O)_2$;

D representa oxígeno, azufre o NR^6 ;

W es un enlace o $CR^{6a}R^{6b}$;

n es un entero de 0 a 2;

R^6 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxycarbonilo C_1-C_6 o aril-alquilo C_1-C_6 ;

Y es un enlace, $CR^{2e}R^{2f}$ o $CR^{2g}R^{2h}CR^{2i}R^{2j}$;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{2e} , R^{2f} , R^{2g} , R^{2h} , R^{2i} , R^{2j} , R^{6a} y R^{6b} son, independientemente, hidrógeno, o alquilo C_1-C_6 ;

R^{7a} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o NHR^{7b} ;

R^{7b} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxycarbonilo C_1-C_6 o aril-alquilo C_1-C_6 ;

R^7 representa un sistema de anillo aromático o heteroaromático de 5- a 14-miembros opcionalmente sustituido con halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, carboxilo, alquilo C_1-C_6 (opcionalmente sustituido con $-NR^{10}R^{11}$), alcoxi C_1-C_6 (opcionalmente sustituido con $-NR^{12}R^{13}$), alcoxycarbonilo C_1-C_6 , $-NR^{14}R^{15}$, alquilcarbonilamino C_1-C_6 , alquilsulfonilamino C_1-C_6 , fenilsulfonilamino, $-C(O)NHR^{16}$, $-SO_2NHR^{17}$, alquilo C_0-C_6 $-R^{18}$, o un fenilo o anillo heteroaromático de 5- a 6-miembros (cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o $-NR^{21}R^{22}$);

R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} representan cada uno independientemente hidrógeno, o alquilo C_1-C_6 ;

R^{16} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , fenil- alquilo C_0-C_6 o alquilenos C_2-C_6 $-NR^{19}R^{20}$;

R^{19} y R^{20} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , o R^{19} y R^{20} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4- a 6-miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional de anillo seleccionado de nitrógeno y oxígeno;

R^{17} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , fenil- alquilo C_0-C_6 o alquilenos C_2-C_6 $-NR^{23}R^{24}$;

R^{23} y R^{24} representan cada uno independientemente hidrógeno, o alquilo C_1-C_6 , o R^{23} y R^{24} junto con el átomo de nitrógeno al que 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^{18} representa un anillo saturado, de 5- o 6-miembros que contiene nitrógeno; y,

R^{21} y R^{22} representan cada uno independientemente hidrógeno, o alquilo C_1-C_6 ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

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

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 06-03-08

(51) Clasificación Internacional: A61K 31/428

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

(72) Inventor(es): BAILEY, Andrew; BONNERT, Roger; CONNOLLY, Stephen; INGALL, Anthony;
PAIRAUDEAU, Garry y STOCKS, Michael.

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

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	0501905-4	29-08-05	SE
	0601331-2	15-06-06	SE

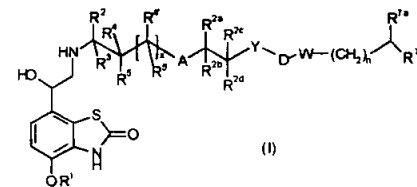
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 29-03-08

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 28-08-06
No. de solicitud: **PCT/SE2006/000981**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **08-03-07**

No. Publicación : **WO 2007/027134 A1**



REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2006/000981

Casilla No. II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del ítem 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.: 23-25

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
Las reivindicaciones 23-25 se refieren a un método de tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o por terapia /Regla 39.1 (iv). Sin embargo, una búsqueda ha sido hecha para estas reivindicaciones, basada en los efectos alegados de los compuestos.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:
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:

3. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla No. III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del ítem 3 de la primera hoja)

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

Dos invenciones, cada una cae bajo su propio concepto inventivo (ver Regla 13 PCT):

- 1) Reivindicaciones 1-15 y 18-26 relativas a compuestos de fórmula I
- 2) Reivindicaciones 16-17 relativas a intermediarios de fórmula III' y 7-[2-Azido-1-hidroxietil]-4-(benziloxi)-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona

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** ☐ Las tarifas adicionales de búsqueda estaban acompañadas de la protesta del solicitante y, donde aplique, del pago de una tarifa de protesta.
- ☐ Las tarifas adicionales de búsqueda estaban acompañadas de la protesta del solicitante, pero la tarifa de protesta aplicable no fue pagada dentro del tiempo límite especificado en la invitación.
- ☐ Ninguna protesta acompañaba el pago de tarifas adicionales de búsqueda.

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
 PCT/SE2006/000981

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO

IPC: ver hoja adicional

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

B. CAMPOS BUSCADOS

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

IPC: C07D, A61K

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-INTERNACIONAL, WPI DATO, PAJ, CHEM ABS DATO

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 9723470 A1 (ASTRA PHARMACEUTICALS LTD.), 3 de Julio de 1997 (03.07.1997), página 7, línea 4 – línea 6, las reivindicaciones	1-26
	--	
X	RUPERT P. AUSTIN y col, “QSAR y el Diseño Racional de Agonista Dual de Larga Acción del Adrenoceptor D2-Receptor/Beta 2” J. Med. Chem. 2003, vol. 46, páginas 3210-3220, página 3210, columna izquierda, líneas 1-2, tabla 1 y 3, compuestos 21-23, 27, 30, 32-33, 35, 37-39, 41, 43, 45-46, 48, 51-52, 55-59, 61-66, 72-74, 80-81, 83, 85, 89, 91, 93 y 100	1-15, 18-26
	--	

☒ 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 25 de Enero de 2007	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 01-02-2007
Nombre y dirección de correo de la ISA/ Oficina de Patentes Sueca Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86	Funcionario autorizado Solveig Gustavsson/Eö Teléfono No. +46 8 782 25 00

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
 PCT/SE2006/000981

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 9324473 A1 (FISONS PLC), 9 de Diciembre de 1993 (09.12.1993), página 7, línea 22 - línea 29, las reivindicaciones, los ejemplos --	1-26
X	WO 2004016578 A2 (GLAXO GROUP LIMITED), 26 de Febrero de 2004 (26.02.2004), las reivindicaciones, ejemplos 5, 6 --	1-15, 18-26
X	US 5648370 A (ROGER V. BONNERT Y COL), 15 de Julio de 1997 (15.07.1997), columna 6, línea 23 - línea 24; columna 6, línea 46 - línea 52, reivindicación 1, los ejemplos --	1-15, 18-26
A	WO 2005074924 A1 (NOVARTIS AG), 18 de Agosto de 2005 (18.08.2005), reivindicación 1, resumen --	1-15, 18-26
A	WO 2004016601 A1 (NOVARTIS AG), 26 de Febrero de 2004 (26.02.2004), reivindicación 1, resumen -- -----	1-26

Clasificación internacional de patentes (IPC)**C07D 277/68** (2006.01)**A61K 31/428** (2006.01)**A61P 11/00** (2006.01)**A61P 11/06** (2006.01)**Descargue sus documentos de patentes en www.prv.se**

Los documentos de patente citados pueden ser descargados de www.prv.se siguiendo los links:

- In English/Searches y advisory sevices/Cited documents (servicio en Inglés) o
- e-tjänster/anförda dokument (servicio en sueco)

Use el número de aplicación como nombre de usuario.

La contraseña es **XMSKIIIVK**.

Copias en papel pueden ser ordenadas a un costo de 50 SEK por copia desde PVR InterPat (número telefónico 08-782 28 85).

La literatura citada, si es que la hay, se anexará en papel.

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2006/000981

WO	9723470	A1	03/07/1997	AT	209638	T	15/12/2001
				AU	704506	B	22/04/1999
				AU	1402597	A	17/07/1997
				BR	9612234	A	13/07/1999
				CA	2238877	A	03/07/1997
				CN	1072214	B,C	03/10/2001
				CN	1211242	A	17/03/1999
				CZ	288704	B	15/08/2001
				CZ	9801684	A	16/09/1998
				DE	69617472	D	00/00/0000
				EE	3440	B	15/06/2001
				EE	9800193	A	15/12/1998
				EP	0918760	A,B	02/06/1999
				GB	9526511	D	00/00/0000
				HU	9900100	A	28/05/1999
				IL	124998	D	00/00/0000
				IL	142502	D	00/00/0000
				IS	4759	A	27/05/1998
				JP	2000502681	T	07/03/2000
				NO	982927	A	23/06/1998
				NZ	325500	A	28/01/1999
				PL	327475	A	07/12/1998
				RU	2177476	C	27/12/2001
				SK	82098	A	04/11/1998
				TR	9801196	T	00/00/0000
				TW	401411	B	00/00/0000
				US	5929100	A	27/07/1999
				ZA	9610354	A	23/06/1997

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2006/000981

WO	9324473	A1	09/12/1993	AT	172726	T	15/11/1998
				AU	675649	B	13/02/1997
				AU	4334393	A	30/12/1993
				CA	2136553	A,C	09/12/1993
				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
				DE	69321835	D,T	12/05/1999
				DK	649418	T	12/07/1999
				DZ	1694	A	17/02/2002
				EP	0649418	A,B	26/04/1995
				SE	0649418	T3	
				ES	2123652	T	16/01/1999
				FI	945538	A	25/11/1994
				GB	9211172	D	00/00/0000
				HU	71124	A	28/11/1995
				HU	211947	B	29/01/1996
				HU	9403387	D	00/00/0000
				HU	9500462	A	29/01/1996
				IL	105801	A	10/01/1997
				JP	3094452	B	03/10/2000
				JP	8503923	T	30/04/1996
				LV	12443	A,B	20/03/2000
				MA	22895	A	00/00/0000
				MX	9303145	A	30/06/1994
				NO	304739	B	08/02/1999
				NO	944509	A	24/11/1994
				NZ	253190	A	21/12/1995
				PH	31453	A	03/11/1998
				PL	172807	B	28/11/1997
				PL	172904	B	31/12/1997
				RU	2114108	C	27/06/1998
				SG	48068	A	17/04/1998
				SK	143394	A	07/06/1995
				SK	281282	B	12/02/2001
				US	5648370	A	15/07/1997
				US	5763465	A	09/06/1998
				ZA	9303648	A	25/11/1993
WO	2004016578	A2	26/02/2004	AU	2003244650	A	03/03/2004
				EP	1525180	A	27/04/2005
				GB	0217225	D	00/00/0000
				JP	2005533868	T	10/11/2005
				US	20060111344	A	25/05/2006

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2006/000981

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

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2006/000981

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	2005074924	A1	18/08/2005	AR	047962	A	15/03/2006
				AU	2005210140	A	18/08/2005
				CA	2552938	A	18/08/2005
				EP	1715860	A	02/11/2006
				GB	0402797	D	00/00/0000
WO	2004016601	A1	26/02/2004	AU	2003255400	A	00/00/0000
				BR	0313723	A	02/08/2005
				CA	2493765	A	26/02/2004
				CN	1701064	A	23/11/2005
				EP	1529038	A	11/05/2005
				GB	0218629	D	00/00/0000
				IL	166334	D	00/00/0000
				JP	2005539027	T	22/12/2005
				MX	PA05001613	A	19/08/2005
				NO	20051165	A	04/03/2005
				PL	374314	A	03/10/2005
				RU	2005106846	A	10/01/2006
				US	20060106075	A	18/05/2006
				GB	0220955	D	00/00/0000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2006/000981

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.: 23-25

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 23-25 relate to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy /Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been made for these claims, based on the alleged effects of the compounds.

- 2.
- ☐
- Claims Nos.:

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:

- 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:

Two inventions each falling under its own inventive concept (see Rule 13 PCT):

1) Claims 1-15 and 18-26 concerning compounds of formula I

2) Claims 16-17 concerning intermediates of formula III' and 7- [2-Azido-1-hydrxyethyl]-4-(benzyloxy)-1,3-benzothiazol-2(3H)-one

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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2006/000981

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

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, CHEM ABS DATA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 9723470 A1 (ASTRA PHARMACEUTICALS LTD.), 3 July 1997 (03.07.1997), page 7, line 4 - line 6, the claims	1-26
	--	
X	RUPERT P. AUSTIN et al, "QSAR and the Rational Design of Long-Acting Dual D2-Receptor/Beta 2- Adrenoceptor Agonists", J. Med. Chem. 2003, vol. 46, pages 3210-3220, page 3210, left column, lines 1-2, table 1 and 3; compounds 21-23,27,30,32-33,35,37-39,41,43,45-46,48, 51-52,55-59,61-66,72-74,80-81,83,85,89,91, 93 and 100	1-15,18-26
	--	

☒ 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

25 January 2007

Date of mailing of the international search report

01-02-2007

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

Solveig Gustavsson/EÖ

Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2006/000981

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 9324473 A1 (FISONS PLC), 9 December 1993 (09.12.1993), page 7, line 22 - line 29, the claims, the examples --	1-26
X	WO 2004016578 A2 (GLAXO GROUP LIMITED), 26 February 2004 (26.02.2004), the claims, examples 5,6 --	1-15,18-26
X	US 5648370 A (ROGER V. BONNERT ET AL), 15 July 1997 (15.07.1997), column 6, line 23 - line 24; column 6, line 46 - line 52, claim 1, the examples --	1-15,18-26
A	WO 2005074924 A1 (NOVARTIS AG), 18 August 2005 (18.08.2005), claim 1, abstract --	1-15,18-26
A	WO 2004016601 A1 (NOVARTIS AG), 26 February 2004 (26.02.2004), claim 1, abstract -- -----	1-26

International patent classification (IPC)**C07D 277/68 (2006.01)****A61K 31/428 (2006.01)****A61P 11/00 (2006.01)****A61P 11/06 (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 **XMSKIIUIVK**.

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

International application No.
PCT/SE2006/000981

WO	9723470	A1	03/07/1997	AT	209638	T	15/12/2001
				AU	704506	B	22/04/1999
				AU	1402597	A	17/07/1997
				BR	9612234	A	13/07/1999
				CA	2238877	A	03/07/1997
				CN	1072214	B,C	03/10/2001
				CN	1211242	A	17/03/1999
				CZ	288704	B	15/08/2001
				CZ	9801684	A	16/09/1998
				DE	69617472	D	00/00/0000
				EE	3440	B	15/06/2001
				EE	9800193	A	15/12/1998
				EP	0918760	A,B	02/06/1999
				GB	9526511	D	00/00/0000
				HU	9900100	A	28/05/1999
				IL	124998	D	00/00/0000
				IL	142502	D	00/00/0000
				IS	4759	A	27/05/1998
				JP	2000502681	T	07/03/2000
				NO	982927	A	23/06/1998
				NZ	325500	A	28/01/1999
				PL	327475	A	07/12/1998
				RU	2177476	C	27/12/2001
				SK	82098	A	04/11/1998
				TR	9801196	T	00/00/0000
				TW	401411	B	00/00/0000
				US	5929100	A	27/07/1999
				ZA	9610354	A	23/06/1997

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/SE2006/000981

WO	9324473	A1	09/12/1993	AT	172726	T	15/11/1998
				AU	675649	B	13/02/1997
				AU	4334393	A	30/12/1993
				CA	2136553	A,C	09/12/1993
				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
				DE	69321835	D,T	12/05/1999
				DK	649418	T	12/07/1999
				DZ	1694	A	17/02/2002
				EP	0649418	A,B	26/04/1995
				SE	0649418	T3	
				ES	2123652	T	16/01/1999
				FI	945538	A	25/11/1994
				GB	9211172	D	00/00/0000
				HU	71124	A	28/11/1995
				HU	211947	B	29/01/1996
				HU	9403387	D	00/00/0000
				HU	9500462	A	29/01/1996
				IL	105801	A	10/01/1997
				JP	3094452	B	03/10/2000
				JP	8503923	T	30/04/1996
				LV	12443	A,B	20/03/2000
				MA	22895	A	00/00/0000
				MX	9303145	A	30/06/1994
				NO	304739	B	08/02/1999
				NO	944509	A	24/11/1994
				NZ	253190	A	21/12/1995
				PH	31453	A	03/11/1998
				PL	172807	B	28/11/1997
				PL	172904	B	31/12/1997
				RU	2114108	C	27/06/1998
				SG	48068	A	17/04/1998
				SK	143394	A	07/06/1995
				SK	281282	B	12/02/2001
				US	5648370	A	15/07/1997
				US	5763465	A	09/06/1998
				ZA	9303648	A	25/11/1993

WO	2004016578	A2	26/02/2004	AU	2003244650	A	03/03/2004
				EP	1525180	A	27/04/2005
				GB	0217225	D	00/00/0000
				JP	2005533868	T	10/11/2005
				US	20060111344	A	25/05/2006

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/SE2006/000981

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

International application No.
PCT/SE2006/000981

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	2005074924	A1	18/08/2005	AR	047962	A	15/03/2006
				AU	2005210140	A	18/08/2005
				CA	2552938	A	18/08/2005
				EP	1715860	A	02/11/2006
				GB	0402797	D	00/00/0000
WO	2004016601	A1	26/02/2004	AU	2003255400	A	00/00/0000
				BR	0313723	A	02/08/2005
				CA	2493765	A	26/02/2004
				CN	1701064	A	23/11/2005
				EP	1529038	A	11/05/2005
				GB	0218629	D	00/00/0000
				IL	166334	D	00/00/0000
				JP	2005539027	T	22/12/2005
				MX	PA05001613	A	19/08/2005
				NO	20051165	A	04/03/2005
				PL	374314	A	03/10/2005
				RU	2005106846	A	10/01/2006
				US	20060106075	A	18/05/2006
				GB	0220955	D	00/00/0000

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 March 2007 (08.03.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/027134 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 277/68 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01) A61P 11/06 (2006.01)

AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough Leicestershire LE11 5RH (GB).

(21) International Application Number:
PCT/SE2006/000981

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

(22) International Filing Date: 28 August 2006 (28.08.2006)

(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, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0501905-4 29 August 2005 (29.08.2005) SE
0601331-2 15 June 2006 (15.06.2006) 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): BAILEY, Andrew [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough Leicestershire LE11 5RH (GB). BONNERT, Roger [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough Leicestershire LE11 5RH (GB). CONNOLLY, Stephen. [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough Leicestershire LE11 5RH (GB). INGALL, Anthony [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough Leicestershire LE11 5RH (GB). PAIRAUDEAU, Garry [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough Leicestershire LE11 5RH (GB). STOCKS, Michael. [GB/GB];

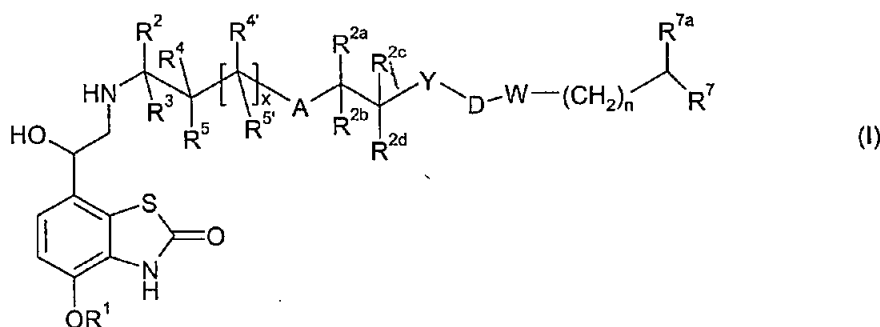
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, 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
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

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

(54) Title: 7-(2-AMINO-1-HYDROXY-ETHYL)-4-HYDROXYBENZOTHAZOL-2(3H)-ONE-DERIVATIVES AS β 2 ADRENOCEPTOR AGONISTS



(57) Abstract: The present invention provides compounds of formula (I) wherein the variables are as defined in the specification, processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use in therapy.

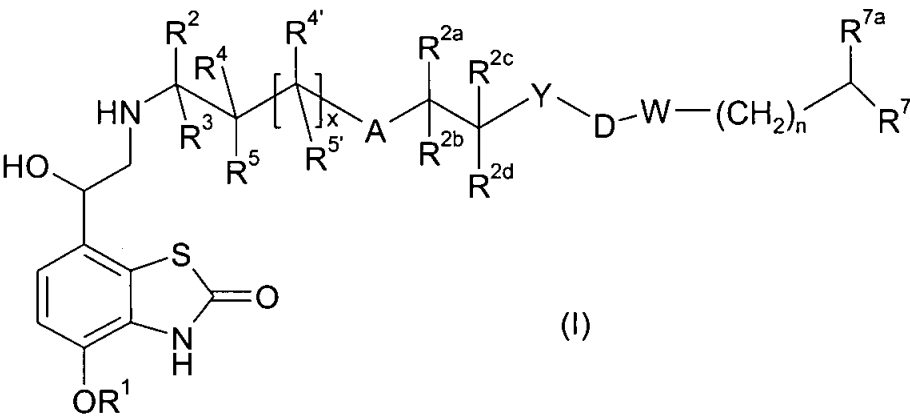
WO 2007/027134 A1

DERIVADOS DE 7-(2-AMINO-1-HIDROXI-ETIL)-4-HIDROXIBENZOTIAZOL-
2(3H)-ONA COMO AGONISTAS DEL ADRENOCEPTOR β_2

RESUMEN – OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

La presente invención provee compuestos de fórmula (I)



10 en donde las variables son como se definen en la descripción, procesos para su
preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia.

DERIVADOS DE 7-(2-AMINO-1-HIDROXI-ETIL)-4-HIDROXIBENZOTIAZOL-2(3H)-ONA COMO AGONISTAS DEL ADRENOCEPTOR $\beta 2$

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

Los adrenoreceptores son un grupo de receptores acoplados a proteínas G
divididos en dos sub-familias principales, α y β . Estas sub-familias se dividen
10 adicionalmente en sub-tipos de los cuales la sub-familia β tiene al menos 3 miembros: $\beta 1$, $\beta 2$ y $\beta 3$. Los adrenoreceptores $\beta 2$ (a los que de aquí en adelante se hace referencia como receptores $\beta 2$) son expresados principalmente en células del músculo liso.

15 El agonismo del receptor $\beta 2$ sobre el músculo liso de la vía aérea 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 que existe en la naturaleza y la acetilcolina así como las sustancias experimentales metacolina y carbacol. Los
20 agonistas $\beta 2$ son ampliamente utilizados 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 normas nacionales para el tratamiento de estas enfermedades (Norma Británica sobre el Manejo del Asma, Norma NICE No. 12 acerca del manejo de EPOC).

25 Los agonistas $\beta 2$ se clasifican como de larga acción o de corta acción. Los agonistas $\beta 2$ de corta acción (SABAs) tales como salbutamol tienen una duración de acción de 2-4 horas. Estos son adecuados para medicación de rescate durante un periodo de broncoconstricción aguda pero no son adecuados para medicación
30 continua porque el efecto benéfico de estos fármacos pasa durante la noche. Los agonistas $\beta 2$ de larga acción (LABAs) actualmente tienen una duración de acción de alrededor de 12 horas y se administran dos veces diariamente para proveer broncodilatación continua. Estos son particularmente efectivos cuando se administran en combinación con corticoesteroides inhalados. Este beneficio no es
35 visto cuando los corticoesteroides inhalados se combinan con SABAs (Kips y Pauwels, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001, 164, 923-932). Los LABAs son recomendados como terapia adicional para pacientes que ya están recibiendo

corticoesteroides inhalados para el asma para reducir el despertar nocturno y reducir la incidencia de exacerbaciones de la enfermedad.

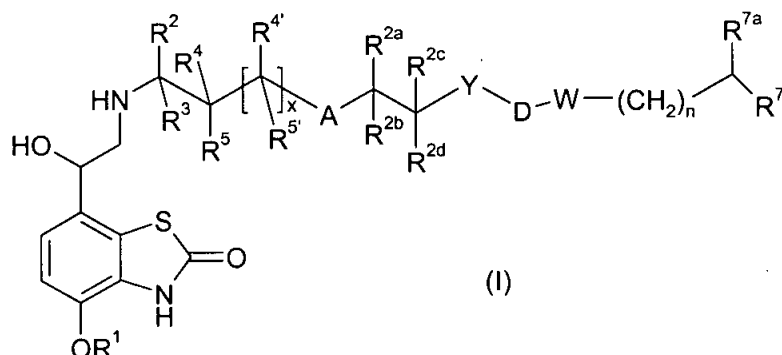
Los corticoesteroides y los LABAs son convenientemente co-administrados en un solo inhalador para mejorar la conformidad del paciente.

5

Existen defectos en los LABAs existentes y existe la necesidad de un nuevo fármaco de esta clase. El salmeterol, un LABA comúnmente utilizado, tiene un estrecho margen de seguridad y son comunes los efectos laterales relacionados con el agonismo sistémico de los receptores β_2 (tales como temblor, hipocalcemia, taquicardia e hipertensión). El salmeterol también tiene un largo inicio de acción que impide su uso tanto como terapia de rescate como de mantenimiento. Todos los LABAs actuales se administran dos veces al día y existe una necesidad médica de tratamientos de una vez diaria para mejorar el cumplimiento del paciente y del tratamiento. Dichos compuestos de una vez al día, co-administrados con corticoesteroides, se convertirán en el sostén del tratamiento contra el asma (Barnes, *Nature Reviews*, 2004, 3, 831-844). Las ventajas del tratamiento broncodilatador de una vez al día en EPOC han sido demostradas con tiotropio, un antagonista muscarínico no selectivo (Koumis y Samuel, *Clin. Ther.* 2005, 27(4), 377-92). Sin embargo, existe la necesidad de un LABA de una vez al día para el tratamiento de EPOC para evitar los efectos colaterales de anti-muscarínicos tales como el tiotropio.

Los derivados de benzotiazolona que tienen propiedades duales de receptor β_2 y un agonista receptor de dopamina (D2), son conocidos de WO 92/08708, WO 93/23385, WO 93/24473, WO 97/10227 y WO 97/23470. Los agonistas del receptor β_2 son revelados en WO 2004/071388.

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



30 En donde

R¹ representa hidrógeno;

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^4 y R^5 representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

x es 0 o 1;

A representa oxígeno, azufre, $S(O)$ o $S(O)_2$;

5 D representa oxígeno, azufre o NR^6 ;

W es un enlace o $CR^{6a}R^{6b}$;

n es un entero de 0 a 2;

R^6 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alcóxicarbonilo C_1-C_6 o aril-alquilo C_1-C_6 ;

10 Y es un enlace, $CR^{2e}R^{2f}$ o $CR^{2g}R^{2h}CR^{2k}R^{2m}$,

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{2e} , R^{2f} , R^{2g} , R^{2h} , R^{2k} , R^{2m} , R^{6a} y R^{6b} son, independientemente, hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R^{7a} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o NHR^{7b} ;

R^{7b} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alcóxicarbonilo C_1-C_6 o aril-alquilo C_1-C_6 ;

15

R^7 representa un sistema de anillo aromático o heteroaromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, carboxilo, alquilo C_1-C_6 (opcionalmente sustituido con $-NR^{10}R^{11}$), alcoxi C_1-C_6 (opcionalmente sustituido con $-NR^{12}R^{13}$), alcóxicarbonilo C_1-C_6 , $-NR^{14}R^{15}$, alquilcarbonilamino C_1-C_6 , alquilsulfonilamino C_1-C_6 , fenilsulfonilamino, $-C(O)NHR^{16}$, $-SO_2NHR^{17}$, alquilo $C_0-C_6-R^{18}$, o un fenilo o anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros (cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o $-NR^{21}R^{22}$);

20

25 R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R^{16} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , fenil-alquilo C_0-C_6 o alquilenos C_2-C_6 $-NR^{19}R^{20}$;

30 R^{19} y R^{20} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , o R^{19} y R^{20} junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo de anillo adicional seleccionado de nitrógeno y oxígeno;

35 R^{17} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , fenil-alquilo C_0-C_6 o alquilenos C_2-C_6 $-NR^{23}R^{24}$;

R^{23} y R^{24} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , o R^{23} y R^{24} junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un

anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo de anillo adicional seleccionado de nitrógeno y oxígeno;

R^{18} representa un anillo saturado de 5 a 6 miembros que contiene nitrógeno;

y

5 R^{21} y R^{22} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

De esta manera, la invención provee un compuesto de Fórmula (I) en donde R^7 es
 10 un sistema de anillo aromático o heteroaromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, carboxilo, alquilo C_1-C_6 (opcionalmente sustituido con $-NR^{10}R^{11}$), alcoxi C_1-C_6 (opcionalmente sustituido con $-NR^{12}R^{13}$), alcoxycarbonilo C_1-C_6 , $-NR^{14}R^{15}$, alquilcarbonilamino C_1-C_6 ,
 15 alquilsulfonilamino C_1-C_6 , fenilsulfonilamino, $-C(O)NHR^{16}$, $-SO_2NHR^{17}$, alquilo C_0-C_6 , $-R^{18}$, y un fenilo o anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 y $-NR^{21}R^{22}$).

20

Para evitar cualquier duda, cuando un grupo se describe como 'opcionalmente sustituido con' o como 'puede estar opcionalmente sustituido con', y aún si dicha frase está o no seguida de una calificación numérica, dicho grupo puede estar o no sustituido. Cuando hay más de un sustituyente en la lista de sustituyentes
 25 mencionados y dicho grupo está sustituido, dicho grupo puede estar sustituido con el mismo o con diferentes sustituyentes.

En el contexto de la presente descripción, a menos que se indique de otra manera, un grupo alquilo sustituyente o un fragmento alquilo en un grupo
 30 sustituyente puede ser lineal o ramificado. Ejemplos de grupos/fragmentos alquilo C_1-C_6 incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo y n-hexilo. De manera similar, un grupo alquilenos o un fragmento alquilenos en un grupo sustituyente puede ser lineal o ramificado. Ejemplos de grupos/fragmentos alquilenos C_1-C_6 incluyen metileno, etileno, n-propileno, n-butileno, n-pentileno, n-hexileno, 1-metiletileno, 2-metiletileno, 1,2-dimetiletileno,
 35 1-etiletileno, 2-etiletileno, 1-, 2- o 3-metilpropileno y 1-, 2- o 3-etilpropileno.

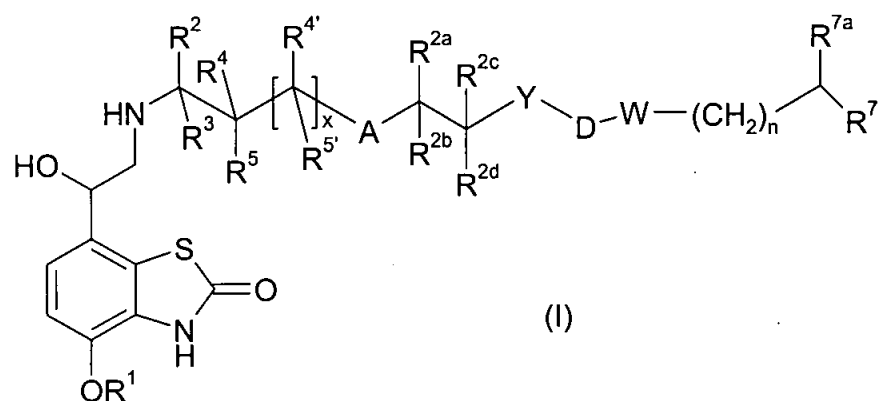
Un grupo arilo o un fragmento arilo en un grupo sustituyente se refiere a un anillo aromático mono o bicíclico fusionado que tiene de 6 a 10 átomos de carbono. Los anillos monocíclicos tienen preferiblemente 6 miembros y los anillos bicíclicos tienen preferiblemente estructuras de anillo de 8, 9 o 10 miembros.

5 Grupos/fragmentos arilo ejemplares incluyen fenilo y naftilo.

Cuando R^{19} y R^{20} (o R^{23} y R^{24}) representan juntos un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros, debe entenderse que el anillo contendrá no más de 2 heteroátomos de anillo: el átomo de nitrógeno del anillo al cual están enlazados R^{19} y R^{20} (o R^{23} y R^{24}) y opcionalmente un átomo de de nitrógeno u oxígeno del anillo.

Los compuestos de la invención son agonistas selectivos del receptor $\beta 2$ y poseen propiedades que los hacen más adecuados para administración una vez
15 al día. Los compuestos han sido optimizados para tener una duración apropiada en un modelo *in vitro* de tráquea de conejillo de indias, o un modelo mamífero tal como el de desafío con histamina a un conejillo de indias. Los compuestos también tienen una vida farmacocinética media ventajosa en sistemas mamíferos. En particular, los compuestos de la invención son al menos 10 veces más
20 potentes en el receptor $\beta 2$ en comparación con los receptores, $\alpha 1$, $\beta 1$, o de dopamina (D2). También se considera que los compuestos tienen un rápido inicio de acción que es el intervalo de tiempo entre la administración de un compuesto de la invención a un paciente y que el compuesto provea alivio sintomático. El inicio de la acción puede predecirse *in vitro* usando tráquea aislada de conejillo de
25 indias o humano.

En un aspecto, la presente invención provee un compuesto de Fórmula (I):



30

En donde

R^1 representa hidrógeno;

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

x es 0 o 1;

5 A representa oxígeno, azufre, $S(O)$ o $S(O)_2$;

D representa oxígeno, azufre o NR^6 ;

W es un enlace o $CR^{6a}R^{6b}$;

n es un entero de 0 a 2;

R^6 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxicarbonilo C_1-C_6 o aril-alquilo C_1-C_6 ;

10 Y es un enlace, $CR^{2e}R^{2f}$ o $CR^{2g}R^{2h}CR^{2k}R^{2m}$;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{2e} , R^{2f} , R^{2g} , R^{2h} , R^{2k} , R^{2m} , R^{6a} y R^{6b} son todos hidrógeno;

R^{7a} es hidrógeno;

R^7 representa un sistema de anillo aromático o heteroaromático de 6 a 14

15 miembros opcionalmente sustituido con uno o mas sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, carboxilo, alquilo C_1-C_6 (opcionalmente sustituido con al menos un $-NR^{10}R^{11}$), alcoxi C_1-C_6 (opcionalmente sustituido con al menos un $-NR^{12}R^{13}$), alcoxicarbonilo C_1-C_6 , $-NR^{14}R^{15}$, alquilcarbonilamino C_1-C_6 , alquilsulfonilamino C_1-C_6 , fenilsulfonilamino, $-C(O)NHR^{16}$, $-SO_2NHR^{17}$, alquilo C_0-C_6 $-R^{18}$, o un

20 fenilo o anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o $-NR^{21}R^{22}$);

25

R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R^{16} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , fenil- alquilo C_0-C_6 o alquilenos C_2-C_6 $-NR^{19}R^{20}$;

30

R^{19} y R^{20} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , o R^{19} y R^{20} junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo de anillo adicional seleccionado de nitrógeno y oxígeno;

R^{17} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , fenil- alquilo C_0-C_6 o alquilenos C_2-

35

C_6 $-NR^{23}R^{24}$;

R^{23} y R^{24} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , o R^{23} y R^{24} junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional de anillo seleccionado de nitrógeno y oxígeno;

5 R^{18} representa un anillo saturado de 5 a 6 miembros que contiene nitrógeno;
y

R^{21} y R^{22} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

En una realización de la invención, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y, si están presentes, $R^{4'}$ y $R^{5'}$ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 (por ejemplo C_1-C_4 (tal como C_1-C_2)).

15 En otra realización, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y, si están presentes, $R^{4'}$ y $R^{5'}$ representan cada uno hidrógeno.

La variable n es 0, 1 o 2 y es, por ejemplo, 1 o 2.

En una realización adicional A es oxígeno, azufre o $S(O)_2$.

20 En una realización de la invención, A representa oxígeno.

En otra realización de la invención, A representa azufre.

Incluso en otra realización de la invención, A representa $S(O)_2$.

En una realización de la invención, D representa oxígeno.

25 En otra realización de la invención, cuando W es un enlace y n es 0 entonces D no es oxígeno.

En una realización adicional de la invención, D representa NR^6 .

30 Incluso en una realización adicional de la invención, D es NR^6 y A es azufre; en donde R^6 es como se definió anteriormente (por ejemplo R^6 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6).

En otra realización de la invención, D y A no son oxígeno.

En una realización de la invención, Y es un enlace o $CR^{2e}R^{2f}$, en donde R^{2e} y R^{2f} son ambos hidrógeno.

35 En otra realización de la invención, n es 0 y W es $CR^{6a}R^{6b}$, en donde R^{6a} y R^{6b} son, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-4} (por ejemplo metilo). Por ejemplo R^{6a} y R^{6b} son ambos hidrógeno.

En una realización adicional de la invención, n es 1 o 2 y W es $CR^{6a}R^{6b}$, en donde R^{6a} y R^{6b} son, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-4} (por ejemplo metilo). Por ejemplo R^{6a} y R^{6b} son ambos hidrógeno.

Incluso en otra realización, R^6 representa hidrógeno; alquilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 ; alcoxycarbonilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 ; o aril- alquilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 .

En una realización, R^6 representa hidrógeno; alquilo C_1-C_4 o C_1-C_2 ; alcoxycarbonilo C_1-C_4 o C_1-C_2 ; fenil-alquilo C_1-C_4 o C_1-C_2 ; o naftil-alquilo C_1-C_4 o C_1-C_2 .

En otra realización, R^6 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_2 o alcoxycarbonilo C_1-C_4 .

En una realización adicional, 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) {por ejemplo de 6 a 14 miembros (6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros)} opcionalmente sustituido con halógeno (e.g. 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 con (por ejemplo con ninguno, uno o dos) $-NR^{10}R^{11}$), alcoxi C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 (opcionalmente sustituido con (por ejemplo con ninguno, uno o dos) $-NR^{12}R^{13}$), alcoxycarbonilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 , $-NR^{14}R^{15}$, 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, $-C(O)NHR^{16}$, $-SO_2NHR^{17}$, alquilo C_0-C_6 , o C_0-C_4 , o C_0-C_2 $-R^{18}$, o un fenilo o anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros (cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con (por ejemplo con uno, dos, tres o cuatro) sustituyentes independientemente seleccionados 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 o $-NR^{21}R^{22}$).

Por consiguiente, la invención provee un compuesto de Fórmula (I) en donde 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) {por ejemplo de 6 a 14 miembros (6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros)} opcionalmente sustituido con uno o más (e.g. uno, dos, tres o cuatro) sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno (e.g. 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 con (por ejemplo con ninguno, uno o dos) $-NR^{10}R^{11}$), alcoxi C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 (opcionalmente sustituido con (por ejemplo con ninguno, uno o dos) $-NR^{12}R^{13}$), alcoxycarbonilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 , $-NR^{14}R^{15}$, alquilcarbonilamino C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 ,

alquilsulfonilamino C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂, fenilsulfonilamino, -C(O)NHR¹⁶,
 -SO₂NHR¹⁷, alquilo C₀-C₆, o C₀-C₄, o C₀-C₂ -R¹⁸, y un fenilo o anillo
 heteroaromático de 5 a 6 miembros (cada uno de los cuales puede estar
 opcionalmente sustituido con uno o más, e.g. uno, dos, tres o cuatro,
 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno tal como flúor,
 cloro, bromo o yodo, trifluorometilo, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂,
 alcoxi C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂ y -NR²¹R²²).

Cuando R⁷ representa sistema de anillo heteroaromático de 5 a 14 miembros (por
 10 ejemplo de 6 a 14 miembros) opcionalmente sustituido, el sistema de anillo
 comprende de 1 a 4 heteroátomos de anillo independientemente seleccionados
 de nitrógeno, oxígeno y azufre. De manera similar, si un sustituyente en R⁷
 representa un anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido,
 el anillo comprende de 1 a 4 heteroátomos de anillo independientemente
 15 seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre.

Ejemplos de sistemas de anillo aromático o heteroaromático de 5 a 14 miembros
 (por ejemplo de 6 a 14 miembros) que pueden ser usados, los cuales pueden ser
 monocíclicos o policíclicos (e.g. bicíclico o tricíclico) en los cuales los dos o más
 20 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,
 25 quinazolinilo, quinoxalinilo y dibenzofuranilo. Los sistemas de anillo preferidos
 incluyen fenilo y naftilo.

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

30 En una realización de la invención, R⁷ representa un sistema de anillo aromático o
 heteroaromático de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido con halógeno (e.g.
 flúor, cloro, bromo o yodo), trifluorometilo, hidroxilo, carboxilo, alquilo C₁-C₄ o
 C₁-C₂ (opcionalmente sustituido con (por ejemplo con uno o dos) -NR¹⁰R¹¹),
 35 alcoxi C₁-C₄ o C₁-C₂ (opcionalmente sustituido con (por ejemplo con uno o dos)
 -NR¹²R¹³), alcoxicarbonilo C₁-C₄ o C₁-C₂, -NR¹⁴R¹⁵, alquilcarbonilamino C₁-C₄ o
 C₁-C₂, alquilsulfonilamino C₁-C₄ o C₁-C₂, fenilsulfonilamino, -C(O)NHR¹⁶,

-SO₂NHR¹⁷, alquilo C₀-C₄ o C₀-C₂ -R¹⁸, fenilo o un anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros.

Por consiguiente, la invención provee un compuesto de Fórmula (I) en donde R⁷ representa un sistema de anillo aromático o heteroaromático de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más (e.g. uno, dos, tres o cuatro) sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno (e.g. flúor, cloro, bromo o yodo), trifluorometilo, hidroxilo, carboxilo, alquilo C₁-C₄ o C₁-C₂ (opcionalmente sustituido con al menos uno, e.g. uno o dos, -NR¹⁰R¹¹), alcoxi C₁-C₄ o C₁-C₂ (opcionalmente sustituido con al menos uno, e.g. uno o dos, -NR¹²R¹³), alcóxicarbonilo C₁-C₄ o C₁-C₂, -NR¹⁴R¹⁵, alquilcarbonilamino C₁-C₄ o C₁-C₂, alquilsulfonilamino C₁-C₄ o C₁-C₂, fenilsulfonilamino, -C(O)NHR¹⁶, -SO₂NHR¹⁷, alquilo C₀-C₄ o C₀-C₂ -R¹⁸, fenilo y un anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros.

En otra realización, R⁷ representa un sistema de anillo aromático de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno (e.g. flúor, cloro, bromo o yodo), trifluorometilo, hidroxilo, carboxilo, alquilo C₁-C₄ o C₁-C₂ (opcionalmente sustituido con (por ejemplo con uno o dos) -NR¹⁰R¹¹), alcoxi C₁-C₄ o C₁-C₂ (opcionalmente sustituido con (por ejemplo con uno o dos) -NR¹²R¹³), alcóxicarbonilo C₁-C₄ o C₁-C₂, -NR¹⁴R¹⁵, alquilcarbonilamino C₁-C₄ o C₁-C₂, alquilsulfonilamino C₁-C₄ o C₁-C₂, fenilsulfonilamino, -C(O)NHR¹⁶, -SO₂NHR¹⁷, alquilo C₀-C₄ o C₀-C₂ -R¹⁸, fenilo o anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros.

Por consiguiente, la invención provee un compuesto de Fórmula (I) en donde R⁷ representa un sistema de anillo aromático de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno (e.g. flúor, cloro, bromo o yodo), trifluorometilo, hidroxilo, carboxilo, alquilo C₁-C₄ o C₁-C₂ (opcionalmente sustituido con al menos uno, e.g. uno o dos, -NR¹⁰R¹¹), alcoxi C₁-C₄ o C₁-C₂ (opcionalmente sustituido con al menos uno, e.g. uno o dos, -NR¹²R¹³), alcóxicarbonilo C₁-C₄ o C₁-C₂, -NR¹⁴R¹⁵, alquilcarbonilamino C₁-C₄ o C₁-C₂, alquilsulfonilamino C₁-C₄ o C₁-C₂, fenilsulfonilamino, -C(O)NHR¹⁶, -SO₂NHR¹⁷, alquilo C₀-C₄ o C₀-C₂ -R¹⁸, fenilo y un anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros.

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

- 5 Por consiguiente, la invención provee un compuesto de Fórmula (I) en donde R^7 representa un sistema de anillo aromático de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más (e.g. uno, dos, tres o cuatro) átomos de halógeno.

10 En otra realización R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 . Debe entenderse que si hay más de un grupo $-NR^{10}R^{11}$, los grupos pueden ser los mismos, o diferentes uno del otro. Comentarios similares aplican si hay más de un grupo $-NR^{12}R^{13}$.

15 En una realización adicional, R^{16} representa hidrógeno; alquilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 ; fenil- alquilo C_0-C_6 , o C_0-C_4 , o C_0-C_2 (e.g. fenilo o bencilo); o alquilenos C_2-C_6 o C_2-C_4 $-NR^{19}R^{20}$ y R^{19} y R^{20} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 , o R^{19} y R^{20} junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6
20 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo de anillo adicional seleccionado de nitrógeno y oxígeno tal como azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino.

25 En incluso una realización adicional, R^{17} representa hidrógeno; alquilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 ; fenil- alquilo C_0-C_6 , o C_0-C_4 , o C_0-C_2 (e.g. fenilo o bencilo); o alquilenos C_2-C_6 o C_2-C_4 $-NR^{23}R^{24}$ y R^{23} y R^{24} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 , o R^{23} y R^{24} junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo de
30 anillo adicional seleccionado de nitrógeno y oxígeno tal como azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino.

35 En otra realización, R^{18} representa un anillo saturado de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno, e.g. un anillo que contiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo tales como hidantoína.

En incluso otra realización, R^{21} y R^{22} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 .

En una realización adicional R^{7a} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .

En otra realización R^{7a} es NHR^{7b} en donde R^{7b} es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o alcóxicarbonilo C_1-C_6 (por ejemplo hidrógeno o alcóxicarbonilo C_1-C_6).

- 5 En una realización adicional de la invención, D es oxígeno o azufre (por ejemplo oxígeno) y R^{7a} es NHR^{7b} , en donde R^{7b} es como se definió anteriormente (por ejemplo es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o alcóxicarbonilo C_1-C_6).

En una realización, la invención provee un compuesto de Fórmula (I) en donde:

10 x es 0 o 1;

A representa oxígeno, azufre o $S(O)_2$;

D representa oxígeno o NR^6 ;

Y es un enlace o $CR^{2e}R^{2f}$;

W es $CR^{6a}R^{6b}$;

15 n es 0;

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^{4'}, R^{5'}, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, R^{2f}, R^{6a}, R^{6b}$ y R^{7a} son todos hidrógeno;

R^6 representa hidrógeno, metilo o alcóxicarbonilo C_4 ;

R^7 representa un sistema de anillo aromático de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; por ejemplo dicho compuesto de Fórmula (I) puede estar en forma de base libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

25 En una realización adicional, la invención provee un compuesto de Fórmula (I) en donde:

x es 0 o 1;

A representa oxígeno, azufre o $S(O)_2$;

D representa oxígeno o NR^6 ;

Y es un enlace o CH_2 ;

30 W es $CR^{6a}R^{6b}$;

n es 0;

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^{4'}, R^{5'}, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}$ y R^{2d} son todos hidrógeno;

R^6 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 (por ejemplo metilo) o alcóxicarbonilo C_4 (tal como *tert*-butoxicarbonilo);

35 R^{6a} y R^{6b} son, independientemente, hidrógeno o alquilo C_1-C_4 (por ejemplo metilo);

R^7 representa un sistema de anillo aromático de 6 a 10 miembros (tal como fenilo o naftilo) opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo cloro o bromo), alquilo C_1-C_4 (por ejemplo etilo), alcoxi C_1-C_4 (por ejemplo etoxi) o CF_3 ; y,

- 5 R^{7a} es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 (por ejemplo metilo), $NH(\text{alcoxicarbonilo } C_4)$ (tal como $NH(\text{tert-butoxicarbonilo})$) o NH_2 ;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (tal como un clorhidrato, un bromhidrato o un trifluoroacetato; por ejemplo un clorhidrato o un bromhidrato).

- 10 Incluso en otra realización la invención provee un compuesto de Fórmula (I) en donde:

x es 0 o 1;

A representa oxígeno, azufre o $S(O)_2$;

D representa o NR^6 ;

- 15 Y es un enlace o CH_2 ;

W es $CR^{6a}R^{6b}$;

n es 0;

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^4', R^5', R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}$ y R^{2d} son todos hidrógeno;

- 20 R^6 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 (por ejemplo metilo) o alcoxicarbonilo C_4 (tal como *tert*-butoxicarbonilo);

R^{6a} y R^{6b} son, independientemente, hidrógeno o alquilo C_1-C_4 (por ejemplo metilo);

- 25 R^7 representa un sistema de anillo aromático de 6 a 10 miembros (tal como fenilo o naftilo) opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo cloro o bromo), alquilo C_1-C_4 (por ejemplo etilo), alcoxi C_1-C_4 (por ejemplo etoxi) o CF_3 ; y,

R^{7a} es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 (por ejemplo metilo), $NH(\text{alcoxicarbonilo } C_4)$ (tal como $NH(\text{tert-butoxicarbonilo})$) o NH_2 ;

- 30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (tal como un clorhidrato, un bromhidrato o un trifluoroacetato; por ejemplo un clorhidrato o un bromhidrato).

En una realización adicional, la invención provee un compuesto de Fórmula (I) en donde:

x es 0 o 1;

- 35 A representa oxígeno, azufre o $S(O)_2$;

D representa oxígeno o NR^6 , (por ejemplo oxígeno)

Y es un enlace o CH_2 ;

W es CR^{6a}R^{6b};

n es 0;

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R^{4'}, R^{5'}, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} y R^{2d} son todos hidrógeno;

R⁶ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄ (por ejemplo metilo) o alcoxycarbonilo C₄ (tal como *tert*-butoxicarbonilo);

R^{6a} y R^{6b} son, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁-C₄ (por ejemplo metilo);

R⁷ representa un sistema de anillo aromático de 6 a 10 miembros (tal como fenilo o naftilo) opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo cloro o bromo), alquilo C₁-C₄ (por ejemplo etilo), alcoxi C₁-C₄ (por ejemplo etoxi) o CF₃; y,

R^{7a} es NH(alcoxycarbonilo C₄) (tal como NH(*tert*-butoxicarbonilo)), NH(alquilo C₁-C₄) o NH₂;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (tal como un clorhidrato, un bromhidrato o un trifluoroacetato; por ejemplo un clorhidrato o un bromhidrato).

En otra realización de la invención, se provee un compuesto:

4-Hidroxi-7-((1R)-1-hidroxi-2-[[3-({2-[2-(1-naftil)etoxi]etil}tio)propil]amino]etil)-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,

4-Hidroxi-7-((1R)-1-hidroxi-2-[[3-({2-[2-(1-naftil)etoxi]etil}sulfonil)propil]amino]etil)-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,

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

4-Hidroxi-7-((1R)-1-hidroxi-2-[[2-({2-[2-(1-naftil)etoxi]etil}tio)etil]amino]etil)-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,

7-((1R)-2-[[3-({3-[2-(4-Bromofenil)etoxi]propil}tio)propil]amino]-1-hidroxi)etil)-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,

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

4-Hidroxi-7-[(1R)-1-hidroxi-2-[(3-({2-[2-(1-naftil)etoxi]etoxi}propil]amino)etil]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,

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

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

tert-Butil {3-[(2-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil]tio}propil}(2-feniletil)carbamato,

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

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

5 *tert*-Butil [2-(4-etilfenil)etil]{3-[(2-{{(2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil}amino}etil)tio]propil}carbamato,

7-[(1R)-2-{{2-[(3-{{2-(4-Etilfenil)etil}amino}propil)tio]etil}amino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,

10 *tert*-Butil [2-(4-etoxifenil)etil]{3-[(2-{{(2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil}amino}etil)tio]propil}carbamato,

7-[(1R)-2-{{2-[(3-{{2-(4-Etoxifenil)etil}amino}propil)tio]etil}amino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,

tert-Butil {3-[(2-{{(2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil}amino}etil)tio]propil}{2-[3-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato,

15 4-Hidroxi-7-((1R)-1-hidroxi-2-[(2-{{3-((3-((trifluorometil)fenil)etil)amino)propil}tio)etil}amino)etil]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,

tert-Butil [2-(2-clorofenil)etil]{3-[(2-{{(2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil}amino}etil)tio]propil}carbamato,

20 7-[(1R)-2-{{2-[(3-{{2-(2-Clorofenil)etil}amino}propil)tio]etil}amino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,

tert-Butil ((1S)-2-{3-[(2-{{(2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil}amino}etil)tio]propoxi}-1-feniletil)carbamato,

7-((1R)-2-{{2-({3-[(2S)-2-Amino-2-feniletoxi]propil}tio)etil}amino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,

25 *tert*-Butil ((1R)-2-{3-[(2-{{(2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil}amino}etil)tio]propoxi}-1-feniletil)carbamato,

7-((1R)-2-{{2-({3-[(2R)-2-Amino-2-feniletoxi]propil}tio)etil}amino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,

30 7-[(1R)-2-{{2-[(3-{{2-(2-Clorofenil)etil}amino}propil)tio]etil}amino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,

tert-Butil {2-[(3-{{(2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil}amino}propil)tio]etil}{(2R)-2-fenilpropil}carbamato,

4-Hidroxi-7-((1R)-1-hidroxi-2-{{3-[(2-{{(2R)-2-fenilpropil}amino}etil)tio]propil}amino)etil]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,

35 *tert*-Butil {2-[(3-{{(2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil}amino}propil)tio]etil}{(2S)-2-fenilpropil}carbamato,

- 4-Hidroxi-7-[(1*R*)-1-hidroxi-2-({3-[(2-[(2*S*)-2-fenilpropil]amino}etil)tio]propil}amino)etil]-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,
tert-Butil [2-(2-clorofenil)etil]{2-[(3-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}propil)tio]etil}carbamato,
- 5 7-[(1*R*)-2-({3-[(2-[(2-Clorofenil)etil]amino}etil)tio]propil}amino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,
tert-Butil [2-(3-clorofenil)etil]{2-[(3-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}propil)tio]etil}carbamato,
- 10 7-[(1*R*)-2-({3-[(2-[(2-Clorofenil)etil]amino}etil)tio]propil}amino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,
tert-Butil [2-(2,3-diclorofenil)etil]{2-[(3-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}propil)tio]etil}carbamato,
- 15 7-[(1*R*)-2-({2-[(3-[(2-2,3-Diclorofenil)etil]amino}propil)tio]etil}amino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,
tert-Butil [2-(2,3-diclorofenil)etil]{3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)tio]propil}carbamato,
- 20 7-[(1*R*)-2-({2-[(3-[(2-2,3-Diclorofenil)etil]amino}propil)tio]etil}amino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,
tert-Butil [2-(3-clorofenil)etil]{3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)tio]propil}carbamato,
- 25 7-[(1*R*)-2-({2-[(3-[(2-3-Clorofenil)etil]amino}propil)tio]etil}amino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,
tert-Butil [2-(3-clorofenil)etil]{3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)sulfonil]propil}carbamato,
- 30 (+/-)-*tert*-Butil [2-(fenil)propil]{3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)tio]propil}carbamato,
 (+/-)-7-[(1*R*)-2-({2-[(3-[(2-(fenil)propil]amino}propil)tio]etil}amino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,
 (R)-(+)-*tert*-Butil [2-(fenil)propil]{3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)tio]propil}carbamato,
- 35 (R)-(+)-7-[(1*R*)-2-({2-[(3-[(2-(fenil)propil]amino}propil)tio]etil}amino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,

(S)-(-)-*tert*-Butil [2-(fenil)propil]{3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil]tio]propil}carbamato,

(S)-(-)-7-[(1*R*)-2-[(2-[(3-[(2-(fenil)propil]amino)propil]tio)etil]amino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,

5 *tert*-Butil [2-metil-2-(fenil)propil]{3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil]tio]propil}carbamato, o

7-[(1*R*)-2-[(2-[(3-[(2-metil-2-(fenil)propil]amino)propil]tio)etil]amino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

En una realización adicional, la invención provee un compuesto:

trifluoroacetato de 4-Hidroxi-7-((1*R*)-1-hidroxi-2-[(3-[(2-[2-(1-naftil)etoxi]etil]tio)propil]amino)etil]-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,

15 trifluoroacetato de 4-Hidroxi-7-((1*R*)-1-hidroxi-2-[(3-[(2-[2-(1-naftil)etoxi]etil]sulfonil)propil]amino)etil]-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,

trifluoroacetato de 4-Hidroxi-7-[(1*R*)-1-hidroxi-2-[(3-[(2-(2-feniletoxi)etoxi]propil]amino)etil]-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,

clorhidrato de 4-Hidroxi-7-((1*R*)-1-hidroxi-2-[(2-[(2-[2-(1-naftil)etoxi]etil]tio)etil]amino)etil]-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,

20 clorhidrato de 7-((1*R*)-2-[(3-[(3-[2-(4-Bromofenil)etoxi]propil]tio)propil]amino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,

clorhidrato de 4-Hidroxi-7-[(1*R*)-1-hidroxi-2-[(3-[(3-(2-feniletoxi)propil]tio)propil]amino)etil]-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,

25 4-Hidroxi-7-[(1*R*)-1-hidroxi-2-[(3-[(2-[2-(1-naftil)etoxi]etoxi]propil]amino)etil]-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,

Clorhidrato de 4-Hidroxi-7-[(1*R*)-1-hidroxi-2-[(2-[(3-(2-feniletoxi)propil]tio)etil]amino)etil]-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,

Clorhidrato de 4-Hidroxi-7-[(1*R*)-1-hidroxi-2-[(3-[(2-(2-feniletoxi)etil]tio)propil]amino)etil]-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,

30 *tert*-Butil {3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil]tio]propil}(2-feniletil)carbamato,

Clorhidrato de 4-Hidroxi-7-((1*R*)-1-hidroxi-2-[(2-[(3-[(2-feniletil)amino]propil]tio)etil]amino)etil]-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,

35 trifluoroacetato de 4-Hidroxi-7-((1*R*)-1-hidroxi-2-[(2-[(3-[metil(2-feniletil)amino]propil]tio)etil]amino)etil]-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,

tert-Butil [2-(4-etilfenil)etil]{3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil]tio]propil}carbamato,

ditrifluoroacetato de 7-[(1*R*)-2-({2-[(3-[(2-(4-Etilfenil)etil]amino}propil)tio]etil]amino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,

tert-Butil [2-(4-etoxifenil)etil]{3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)tio]propil}carbamato,

ditrifluoroacetato de 7-[(1*R*)-2-({2-[(3-[(2-(4-Etoxifenil)etil]amino}propil)tio]etil]amino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,

tert-Butil {3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)tio]propil}{2-[3-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato,

ditrifluoroacetato de 4-Hidroxi-7-[(1*R*)-1-hidroxi-2-[(2-[(3-[(2-[3-(trifluorometil)fenil]etil]amino}propil)tio]etil]amino)etil]-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,

tert-Butil [2-(2-clorofenil)etil]{3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)tio]propil}carbamato,

ditrifluoroacetato de 7-[(1*R*)-2-({2-[(3-[(2-(2-Clorofenil)etil]amino}propil)tio]etil]amino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,

tert-Butil ((1*S*)-2-{3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)tio]propoxi}-1-feniletil)carbamato,

ditrifluoroacetato de 7-((1*R*)-2-[(2-[(3-[(2*S*)-2-Amino-2-feniletoxi]propil}tio)etil]amino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,

tert-Butil ((1*R*)-2-{3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)tio]propoxi}-1-feniletil)carbamato,

ditrifluoroacetato de 7-((1*R*)-2-[(2-[(3-[(2*R*)-2-Amino-2-feniletoxi]propil}tio)etil]amino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,

dibromhidrato de 7-[(1*R*)-2-({2-[(3-[(2-(2-Clorofenil)etil]amino}propil)tio]etil]amino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,

tert-Butil {2-[(3-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}propil)tio]etil}[(2*R*)-2-fenilpropil]carbamato,

ditrifluoroacetato de 4-Hidroxi-7-[(1*R*)-1-hidroxi-2-[(3-[(2-[(2*R*)-2-fenilpropil]amino}etil)tio]propil]amino)etil]-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,

tert-Butil {2-[(3-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}propil)tio]etil}[(2*S*)-2-fenilpropil]carbamato,

ditrifluoroacetato de 4-Hidroxi-7-[(1*R*)-1-hidroxi-2-[(3-[(2-[(2*S*)-2-fenilpropil]amino}etil)tio]propil]amino)etil]-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,

tert-Butil [2-(2-clorofenil)etil]{2-[(3-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}propil)tio]etil}carbamato,

dibromhidrato de 7-[(1*R*)-2-({3-[(2-[(2-Clorofenil)etil]amino}etil)tio]propil}amino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,

tert-Butil [2-(3-clorofenil)etil]{2-[(3-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}propil)tio]etil}carbamato,

dibromhidrato de 7-[(1*R*)-2-({3-[(2-[(3-Clorofenil)etil]amino}etil)tio]propil}amino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,

tert-Butil [2-(2,3-diclorofenil)etil]{2-[(3-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}propil)tio]etil}carbamato,

dibromhidrato de 7-[(1*R*)-2-({2-[(3-[(2,3-Diclorofenil)etil]amino}propil)tio]etil}amino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,

7-[(1*R*)-2-({2-[(3-[(2,3-Clorofenil)etil]amino}propoxi)etil]amino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,

tert-Butil [2-(2,3-diclorofenil)etil]{3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)tio]propil}carbamato,

diclorhidrato de 7-[(1*R*)-2-({2-[(3-[(2,3-Diclorofenil)etil]amino}propil)tio]etil}amino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,

tert-Butil [2-(3-clorofenil)etil]{3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)tio]propil}carbamato,

diclorhidrato de 7-[(1*R*)-2-({2-[(3-[(2,3-Clorofenil)etil]amino}propil)tio]etil}amino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,

tert-Butil [2-(3-clorofenil)etil]{3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)sulfonil]propil}carbamato,

diclorhidrato de 7-[(1*R*)-2-({2-[(3-[(2,3-Clorofenil)etil]amino}propil)sulfonil]etil}amino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,

(+/-)-*tert*-Butil [2-(fenil)propil]{3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)tio]propil}carbamato,

diclorhidrato de (+/-)-7-[(1*R*)-2-({2-[(3-[(2-(fenil)propil]amino}propil)tio]etil}amino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,

diclorhidrato de (R)-(+)-7-[(1*R*)-2-[(2-[(3-[[2-(fenil)propil]amino]propil]tio)etil]amino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,

diclorhidrato de (S)-(-)-7-[(1*R*)-2-[(2-[(3-[[2-(fenil)propil]amino}propil]tio]etil]amino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,

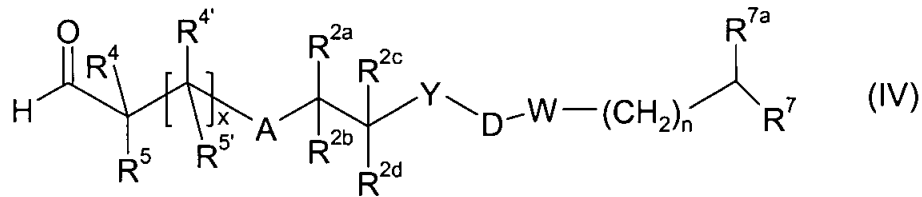
diclorhidrato de 7-[(1*R*)-2-({2-[(3-{[2-metil-2-(fenil)propil]amino}propil)tio]etil}amino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona.

20 La presente invención provee adicionalmente un procedimiento para la
preparación de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente
aceptable del mismo, como se definió anteriormente, que comprende:

$$\begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{R}^4 \quad \text{R}^{4'} \\ | \quad | \quad | \\ \text{L}^1 - \text{C} - \text{C} - [\text{C}]_x - \text{A} - \text{C} - \text{C} - \text{Y} - \text{D} - \text{W} - (\text{CH}_2)_n - \text{C} - \text{R}^7 \\ | \quad | \quad | \quad | \quad | \quad | \quad | \quad | \\ \text{R}^3 \quad \text{R}^5 \quad \text{R}^{5'} \quad \text{R}^{2a} \quad \text{R}^{2b} \quad \text{R}^{2c} \quad \text{R}^{2d} \quad \text{R}^{7a} \end{array} \quad (II)$$
NC(CO)c1ccc(OR1)c2[nH]c(=O)s12 (III)

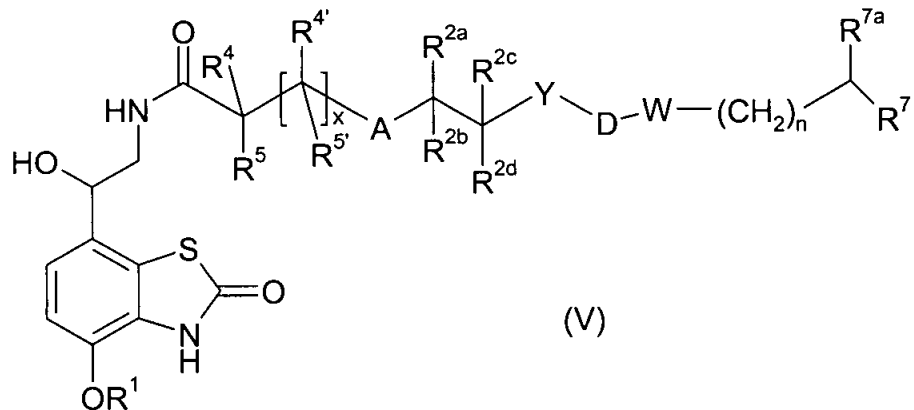
en donde R^1 es como se definió en la Fórmula (I), en presencia de una base (e.g. carbonato de potasio, trietilamina o diisopropiletilamina); o

- (b) cuando R^2 y R^3 representan cada uno hidrógeno, hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (IV)



- en donde las variables son como se definió en la Fórmula (I), con un compuesto de Fórmula (III) o una sal adecuada del mismo como se definió anteriormente en (a), en presencia de un agente reductor adecuado (e.g. cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, o hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio sobre carbono u óxido de paladio); o

- (c) cuando R^2 y R^3 representan cada uno hidrógeno, poner en contacto un compuesto de Fórmula (V)



en donde las variables son como se definió en la Fórmula (I) con un agente reductor adecuado (e.g., hidruro de litio y aluminio o complejo borano-tetrahidrofurano);

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

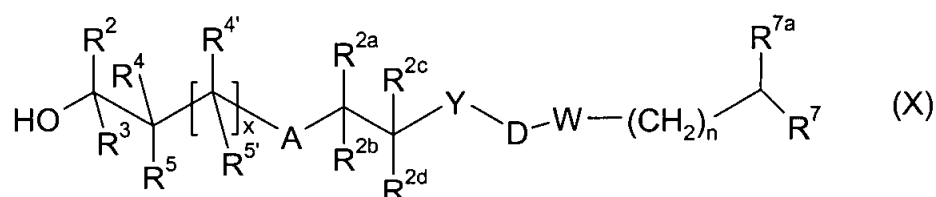
- Convertir el compuesto obtenido en un compuesto adicional de la invención,
- Formar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

En el proceso (a), la reacción se puede llevar cabo convenientemente en un solvente orgánico tal como *N,N*-dimetilformamida, etanol, *n*-butanol o dimetilsulfóxido, a una temperatura, por ejemplo, en el rango de 25 a 100°C.

En el proceso (b), la reacción se puede llevar cabo convenientemente en un solvente orgánico tal como metanol, etanol, diclorometano, o *N,N*-dimetilformamida que contiene hasta 10% en peso de agua.

- 5 En el proceso (c), la reacción se puede llevar cabo convenientemente en un solvente orgánico tal como tetrahidrofurano o dietil éter, a una temperatura, por ejemplo, en el rango de 0 a 60°C.

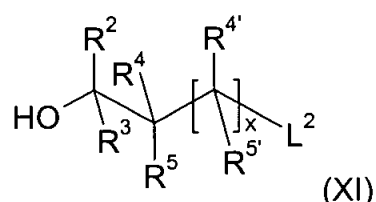
10 Los compuestos de Fórmula (II) en los que L^1 representa, por ejemplo, bromo se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (X)



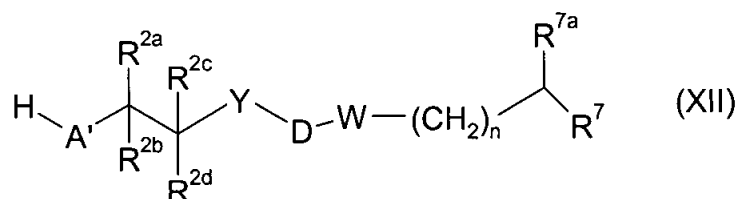
en donde las variables son como se definió en la Fórmula (II) con *N*-bromosuccinimida y trifenilfosfina en un solvente, por ejemplo, diclorometano a una temperatura, por ejemplo, en el rango de -10 a 20°C.

15

Los compuestos de Fórmula (X) en los que A representa oxígeno o azufre se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (XI)



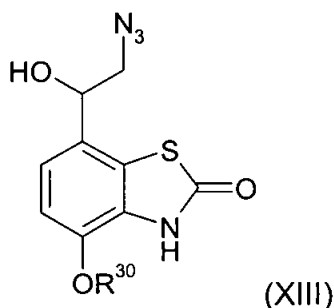
20 en donde L^2 representa un grupo saliente (e.g. cloro, bromo, yodo, metanosulfonato o *para*-toluenosulfonato) y x, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , $R^{4'}$ y $R^{5'}$ son como se definió en la Fórmula (X), con un compuesto de Fórmula (XII)



25 en donde A' representa oxígeno o azufre y las otras variables son como se definió en la Fórmula (X), en presencia de una base adecuada, por ejemplo, carbonato de potasio, trietilamina, hidruro de sodio o diisopropiletilamina en un solvente orgánico, por ejemplo, tetrahidrofurano o dimetil sulfóxido a una temperatura, por ejemplo, en el rango de 0 a 50°C.

Los compuestos de Fórmula (X) en los que A representa sulfinilo o sulfonilo se pueden preparar oxidando un compuesto correspondiente de Fórmula (X) en el que A representa azufre usando, por ejemplo, ácido *meta*-cloroperoxibenzoico o peróxido de hidrógeno, en un solvente orgánico, por ejemplo, metanol, etanol o diclorometano a una temperatura, por ejemplo, en el rango de 0 a 50°C.

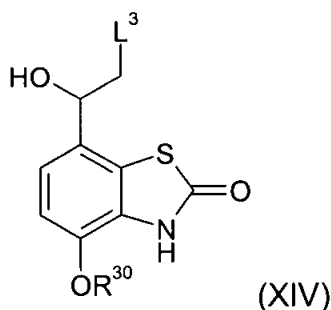
Los compuestos de Fórmula (III) pueden prepararse reduciendo un compuesto de Fórmula (XIII)



En el que R^{30} representa hidrógeno o bencilo, con un agente reductor adecuado, por ejemplo, hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo, 5-10% en peso de paladio sobre carbono u óxido de platino a una presión de 1-5 atmósferas. La reacción se lleva a cabo de manera conveniente en un solvente orgánico tal como etanol, metanol, acetato de etilo o tetrahidrofurano.

15

Los compuestos de Fórmula (XIII) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (XIV)

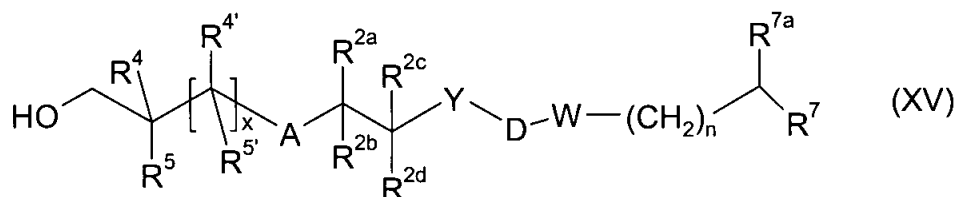


en donde L^3 representa un grupo saliente (e.g. bromo, yodo, metanosulfonato o *para*-toluenosulfonato) y R^{30} es como se definió en la Fórmula (XIII), con azida de sodio en presencia de, por ejemplo, yoduro de sodio, yoduro de litio o yoduro de tetrabutilamonio. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un solvente orgánico, por ejemplo dimetil sulfóxido o *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura, por ejemplo, en el rango de 10 a 80°C, específicamente de 50 a 70°C.

Los compuestos de Fórmula (III) en los que R^1 es hidrógeno pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto correspondiente en el que R^1 se reemplaza

por bencilo con un agente reductor adecuado, por ejemplo, hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo, 5-10% en peso de paladio sobre carbono a una presión de 1-5 atmósferas. La reacción se lleva a cabo de manera conveniente en un solvente orgánico tal como etanol o metanol que
5 contiene 5-10% en peso de ácido clorhídrico concentrado.

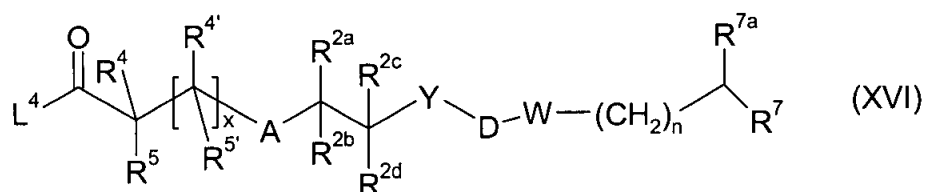
Los compuestos de Fórmula (IV) pueden prepararse oxidando un compuesto de Fórmula (XV)



10 en donde las variables son como se definió en la Fórmula (IV), con un agente oxidante, por ejemplo clorocromato de piridinio o peryodinano de Dess-Martin en un solvente orgánico, por ejemplo, diclorometano a una temperatura, por ejemplo, de 25°C. También pueden emplearse otros procedimientos oxidativos conocidos por personas versadas en la materia, por ejemplo, la oxidación de Swern que se
15 describe en *Synthesis*, **1981**, 3, 165.

Los compuestos de Fórmula (XV) pueden prepararse como se describió anteriormente para los compuestos de Fórmula (X).

20 Los compuestos de Fórmula (V) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (XVI)



en donde L^4 representa un grupo saliente (e.g. cloro o hidroxilo) y las otras variables como se definió en la Fórmula (V), con un compuesto de Fórmula (III) o
25 una sal adecuada del mismo como se describió anteriormente.

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

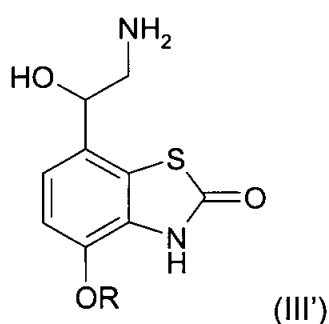
Cuando L^4 representa hidroxilo, la reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de un agente activante, por ejemplo, carbonildiimidazol o O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilouroniohexafluorofosfato (HATU), en un solvente orgánico, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida o diclorometano,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

Los compuestos de Fórmula (XVI) en los que L^4 representa, por ejemplo, hidroxilo se pueden preparar mediante procesos análogos a aquellos descritos para la preparación de los compuestos de Fórmula (X).

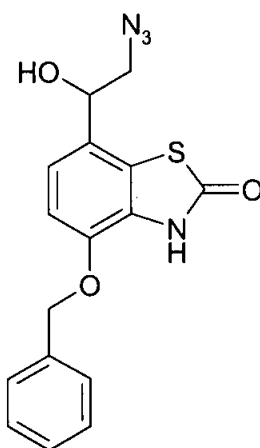
Las rutas para los compuestos en donde A es oxígeno o azufre se muestran después de los Ejemplos. Estas rutas pueden adaptarse usando intermediarios alternativos para preparar otros compuestos de Fórmula (I).

Los compuestos de Fórmulas (XI), (XII), (XIV) y (XVI) también están disponibles comercialmente, son conocidos en la literatura o pueden prepararse usando técnicas conocidas.

La presente invención se relaciona además con novedosos compuestos intermediarios, por ejemplo, compuestos de Fórmula (III')



en donde R representa hidrógeno o bencilo, y el compuesto



Los compuestos de Fórmula (I) se pueden convertir en compuestos adicionales de Fórmula (I) usando procedimientos estándar. Por ejemplo, un compuesto de

Fórmula (I) en el que A representa azufre se puede convertir al correspondiente compuesto de Fórmula (I) en el que A representa sulfonilo mediante una reacción de oxidación usando, por ejemplo, ácido *meta*-cloroperoxibenzoico o peróxido de hidrógeno, en un solvente orgánico, por ejemplo, metanol, etanol o diclorometano a una temperatura, por ejemplo, en el rango de 0 a 50°C.

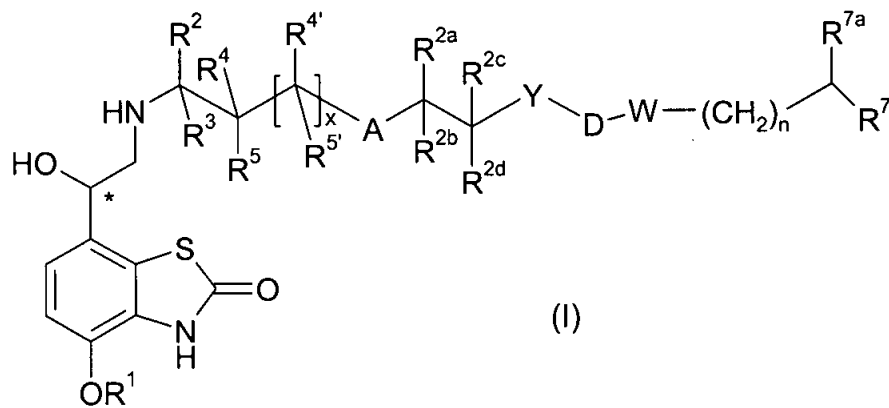
Aquellos versados en la materia apreciarán que en los procesos de la presente invención, ciertos grupos funcionales tales como grupos hidroxilo o amino en los reactivos pueden necesitar ser protegidos mediante grupos protectores. Por consiguiente, la preparación de los compuestos de Fórmula (I) puede involucrar, en una etapa apropiada, la remoción de uno o más grupos protectores.

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

Los anteriores compuestos de Fórmula (I) se pueden convertir en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente una sal de adición de ácido tal como un clorhidrato, bromhidrato, trifluoroacetato, sulfato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, lactato, citrato, piruvato, succinato, oxalato, metanosulfonato o *p*-toluensulfonato.

Los compuestos de Fórmula (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 Fórmula (I) y mezclas de los mismos incluyendo racematos. El uso de tautómeros y mezclas de los mismos también hace parte de un aspecto de la presente invención. Las formas enantioméricamente puras son particularmente deseadas.

En una realización adicional, la presente invención provee un compuesto de Fórmula (I) que tiene configuración absoluta (*R*) en el átomo de carbono marcado con asterisco (*) que se muestra abajo.



Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede existir como un solvato (tal como un hidrato). La presente invención cubre tales solvatos.

5 Los compuestos de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden utilizar en el tratamiento de:

1. Tracto respiratorio: enfermedades obstructivas de las vías aéreas incluyendo: asma, incluyendo bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, inducida por el ejercicio, inducida por fármacos (incluyendo aspirina e inducidas por AINEs) y asma inducida por polvo, tanto intermitente como persistente y de todas las severidades, y otras causas de hiper-respuesta 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 de hipersensibilidad; fibrosis pulmonar, incluyendo alveolitis fibrosa criptogénica, neumonías intersticiales idiomáticas, fibrosis que complica la terapia anti-neoplásica e infección crónica, incluyendo tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones fúngicas; complicaciones de trasplante de pulmón; desórdenes trombóticos y vasculíticos de la vasculatura del pulmón, e hipertensión pulmonar; actividad antitísica incluyendo tratamiento de tos crónica asociado con condiciones inflamatorias y secretorias 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 debida a virus respiratorio sincitial, influenza, coronavirus, incluyendo SARS) o adenovirus; o esofagitis eosinofílica;
2. Hueso y articulaciones: artritis asociadas con o que incluyen osteoartritis/osteoartrosis, tanto primaria como secundaria para, por ejemplo, displasia congénita de cadera; espondilitis cervical y lumbar, y dolor en la

espalda baja y el cuello; osteoporosis; artritis reumatoide y enfermedad de Still;
 espondiloartropatías seronegativas incluyendo espondilitis anquilosante, artritis
 psoriásica, artritis reactiva y espondiloartropatía no diferenciada; artritis séptica
 y otras artropatías relacionadas con infección y desórdenes de los huesos
 5 tales como tuberculosis, incluyendo la enfermedad de Potts y el síndrome de
 Poncet; sinovitis aguda y crónica inducida por cristales incluyendo gota por
 urato, enfermedad por depósitos de pirofosfato de calcio, e inflamación de
 tendón, bursal y sinovial relacionada con apatita de calcio; enfermedad de
 Behcet; síndrome de Sjogren primario y secundario; esclerosis sistémica y
 10 esclerodermia limitada; lupus eritematoso sistémico, enfermedad del tejido
 conectivo mixto, y enfermedad de tejido conectivo no diferenciado; miopatías
 inflamatorias incluyendo dermatomiositis y polimiositis; polimialgia reumática;
 artritis juvenil incluyendo artritis inflamatorias idiopáticas de cualquier
 distribución de las articulaciones y síndromes asociados, y fiebre reumática y
 15 sus complicaciones sistémicas; vasculitis incluyendo arteritis de células
 gigantes, arteritis de Takayasu, síndrome de Churg-Strauss, poliarteritis
 nodosa, poliarteritis microscópica, y vasculitis asociadas con infección viral,
 reacciones de hipersensibilidad, crioglobulinas, y paraproteínas; dolor de la
 espalda baja, fiebre Mediterránea Familiar, síndrome de Muckle-Wells, y Fiebre
 20 Familiar Hiberniana, enfermedad de Kikuchi, artalgias inducidas por fármacos,
 tendinitis, y miopatías;

3. Dolor y remodelamiento del tejido conectivo de desórdenes
 musculoesqueléticos como consecuencia de lesiones [por ejemplo lesión
 25 deportiva] o enfermedad; artritis (por ejemplo artritis reumatoide, osteoartritis,
 gota o artropatía de cristales), otras enfermedades de las articulaciones (tales
 como degeneración del disco intervertebral o degeneración de la articulación
 temporomandibular), enfermedad de remodelamiento del hueso (tal como
 osteoporosis, enfermedad de Paget o osteonecrosis), policondritis,
 30 esclerodermia, desorden del tejido conectivo mixto, espondiloartropatías o
 enfermedad periodontal (tal como periodontitis);

4. Piel: psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatosis
 eccematosas, y reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado; fito y
 35 fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, liquen plano,
 liquen escleroso y atrófico, piodermia gangrenosa, sarcoide de piel, lupus
 eritematoso discoide, pénfigo, penfigoide, epidermólisis bulosa, urticaria,

angioedema, vasculitis, eritemas tóxicos, eosinofilia 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 no causado por melanoma y otras lesiones displásicas; desórdenes inducidos por fármacos incluyendo erupciones por fármacos compuestos;

5. Ojos; blefaritis; conjuntivitis, incluyendo conjuntivitis perenne y primaveral; iritis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; desórdenes degenerativos, inflamatorios o autoinmunes que afectan la retina; oftalmítis incluyendo oftalmítis simpática; sarcoidosis; infecciones incluyendo viral, fúngica y bacteriana;

6. Tracto gastrointestinal: glositis, gingivitis, periodontitis; esofagitis, incluyendo reflujo; gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis incluyendo colitis ulcerativa, proctitis, prurito anal; enfermedad celíaca, síndrome del intestino irritable, y alergias relacionadas con alimentos que pueden tener efectos remotos desde el intestino (por ejemplo migraña, rinitis o eczema);

7. Abdominal: hepatitis, incluyendo autoinmune, alcohólica y viral; fibrosis y cirrosis del hígado; colecistitis; pancreatitis, tanto aguda como crónica;

8. Genitourinaria: nefritis incluyendo intersticial y glomerulonefritis; síndrome nefrítico; 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 (tanto masculina como femenina);

9. Rechazo de aloinjertos: agudo y crónico posterior, por ejemplo, al trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula espinal, piel o córnea, o posterior a la transfusión de sangre; o enfermedad crónica de injerto versus hospedero;

10. SNC: enfermedad de Alzheimer y otros desórdenes demenciales incluyendo enfermedad CJD y nvCJD; amiloidosis; esclerosis múltiple y otros síndromes desmielinizantes; aterosclerosis y vasculitis cerebral; arteritis temporal; miastenia gravis; dolor agudo y crónico (agudo, intermitente o

persistente, ya sea de origen central o periférico) incluyendo dolor visceral, dolor de cabeza, migraña, neuralgia del trigémino, dolor facial atípico, dolor de las articulaciones y de los huesos, dolor derivado de cáncer e invasión tumoral, síndromes de dolor neuropático incluyendo neuropatías relacionadas con diabetes, post-herpética y asociadas con VIH, neurosarcoidosis; complicaciones del sistema nervioso central y periférico de procesos malignos, infecciosos o autoinmunes;

11. Otros desórdenes auto-inmunes y alérgicos que incluyen tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, púrpura trombocitopénica idiopática, fascitis eosinofílica, síndrome de hiper-IgE, síndrome de antifosfolípidos;

12. Otros desórdenes con un componente inflamatorio o inmunológico; incluyendo síndrome de inmuno-deficiencia adquirida (SIDA), lepra, síndrome de Sezary, y síndromes paraneoplásicos;

13. Cardiovasculares: 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); vasculitis; desórdenes de las venas proximales y periféricas incluyendo flebitis y trombosis, incluyendo trombosis profunda de las venas y complicaciones de las venas varicosas;

14. Oncología: tratamiento de cánceres comunes incluyendo tumores de próstata, seno, pulmón, ovario, páncreas, intestino y colon, estómago, piel y cerebro y malignidades que afectan la médula espinal (incluyendo las leucemias) y sistemas linfoproliferativos, tales como linfoma Hodgkin y no Hodgkin; incluyendo la prevención y tratamiento de enfermedades metastásicas y recurrencias de tumores, y síndromes paraneoplásicos; y

15. Tracto gastrointestinal: enfermedad celíaca, proctitis, gastro-enteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, colitis microscópica, colitis indeterminada, desorden del intestino irritable, síndrome del intestino irritable, diarrea no inflamatoria, alergias relacionadas con

alimentos que tienen efectos remotos desde el intestino, e.g., migraña, rinitis y eczema.

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

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

En otro aspecto, la invención provee el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió aquí anteriormente en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o condiciones humanas en las que es benéfica la modulación de la actividad del adrenoreceptor β_2 .

Incluso en un aspecto adicional, la presente invención provee un método para tratar, o reducir el riesgo de, una enfermedad o condición en la que es benéfica la modulación de la actividad del adrenoreceptor β_2 , que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió aquí anteriormente.

En el contexto de la presente descripción, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que existan indicaciones específicas de lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" deben ser interpretados de manera acorde.

Se espera que la profilaxis sea particularmente relevante para el tratamiento de personas que han sufrido un episodio previo de, o que se considera que están en riesgo elevado de, la enfermedad o condición en cuestión. Las personas con riesgo de desarrollar una enfermedad o condición particular incluyen generalmente aquellos que tienen una historia familiar de la enfermedad o condición, o aquellos para los que se ha identificado mediante pruebas genéticas que son particularmente susceptibles de desarrollar la enfermedad o condición.

La invención provee adicionalmente un método para tratar, o reducir el riesgo de, una enfermedad o condición inflamatoria (incluyendo una enfermedad o condición obstructiva de las vías aéreas reversible, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió aquí anteriormente.

En particular, los compuestos de esta invención pueden ser usados en el tratamiento del síndrome de estrés respiratorio del adulto (ARDS), enfisema pulmonar, bronquitis, bronquiectasia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma o rinitis.

Para los usos terapéuticos anteriormente mencionados, la dosis administrada obviamente variará con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el desorden indicado. Por ejemplo, la dosis diaria del compuesto de la invención, si se inhala, 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 ($\mu\text{g/kg}$). De manera alternativa, si el compuesto se administra 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 Fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo pueden ser usadas como tal pero generalmente serán administradas en la forma de una composición farmacéutica en la que la sal/compuesto de Fórmula (I) (ingrediente activo) está en asociación con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. Procedimientos convencionales para la selección y preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas 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 (porcentaje en peso), más preferiblemente de 0.05 a 80 %p, incluso más preferiblemente de 0.10 a 70 %p, e incluso más preferiblemente de 0.10 a 50 %p, del ingrediente activo, todos los porcentajes en peso basados en la composición total.

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

5

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

10

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar de manera tópica (e.g. en la piel o el pulmón y/o las vías aéreas) en forma, e.g., de cremas, soluciones, suspensiones, aerosoles de heptafluoroalcano (HFA) y formulaciones de polvo seco, por ejemplo, formulaciones en el dispositivo inhalador conocido como el Turbuhaler®; o de manera sistémica, e.g. 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 forma de supositorios; o de manera transdérmica.

15

20

Las formulaciones de polvo seco y los aerosoles presurizados de HFA de los compuestos de la invención, pueden ser administrados mediante inhalación nasal u oral. Para inhalación, el compuesto está deseablemente finamente dividido. El compuesto finamente dividido tiene preferiblemente un diámetro medio de masa de menos de 10 μm , y puede ser suspendido en una mezcla propulsora con la ayuda de un dispersante, tal como un ácido graso $\text{C}_8\text{-C}_{20}$ o una sal del mismo, (por ejemplo ácido oleico), una sal biliar, un fosfolípido, un alquil sacárido, un surfactante perfluorado o polietoxilado, u otro dispersante farmacéuticamente aceptable.

25

30

Los compuestos de la invención pueden administrarse también mediante un inhalador de polvo seco. El inhalador puede ser de dosis única o múltiple, y puede ser un inhalador de polvo seco activado por respiración.

35

Una posibilidad es mezclar el compuesto finamente dividido de la invención, con una sustancia portadora, por ejemplo, un mono-, di- o polisacárido, un alcohol de

azúcar, u otro poliol. Los portadores adecuados son azúcares, por ejemplo, lactosa, glucosa, rafinosa, melezitosa, lactitol, maltitol, trehalosa, sacarosa, manitol; y almidón. De manera alternativa, el compuesto finamente dividido puede estar recubierto con otra sustancia. La mezcla en polvo también se puede dispensar en cápsulas duras de gelatina, cada una 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. Con este polvo esferonizado puede llenarse el reservorio de fármaco de un inhalador multidosis, por ejemplo, aquel conocido como el Turbuhaler® en el que la unidad dosificadora mide la dosis deseada que es luego inhalada por el paciente. Con este sistema, se entrega el ingrediente activo, con o sin una sustancia portadora, al paciente.

Para la administración oral, el compuesto de la invención se puede mezclar con un adyuvante o un portador, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol; un almidón, por ejemplo, almidón de papa, almidón de maíz o amilopectina; un derivado de celulosa; un enlazante, por ejemplo, gelatina o polivinilpirrolidona; y/o un lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, polietilenglicol, una cera, parafina, y similares, y luego se comprime en tabletas. Si se requieren tabletas recubiertas, los núcleos, preparados como se describió anteriormente, se pueden recubrir con una solución concentrada de azúcar que puede contener, por ejemplo, goma arabiga, gelatina, talco y dióxido de titanio. De manera alternativa, la tableta se puede recubrir con un polímero adecuado disuelto en un solvente orgánico fácilmente volátil.

Para la preparación de cápsulas suaves de gelatina, el compuesto de la invención se pueden mezclar con, por ejemplo, un aceite vegetal o polietilenglicol. Las cápsulas duras de gelatina pueden contener gránulos del compuesto usando los excipientes anteriormente mencionados para tabletas. Además, pueden rellenarse cápsulas duras de gelatina con formulaciones líquidas o semisólidas del compuesto de la invención.

Las preparaciones líquidas para aplicación oral pueden estar en forma de jarabes o suspensiones, por ejemplo, las soluciones que contienen el compuesto de la invención, siendo el balance azúcar y una mezcla de etanol, agua, glicerol y propilenglicol. Opcionalmente, dichas preparaciones pueden contener agentes

colorantes, agentes saborizantes, sacarina y/o carboximetilcelulosa como un agente espesante u otros excipientes conocidos por aquellos versados en la materia.

- 5 Los compuestos de la invención pueden ser administrados en conjunto con otros compuestos usados para el tratamiento de las condiciones anteriormente mencionadas.

10 Por lo tanto, la invención se relaciona adicionalmente con terapias de combinación en donde se administra 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 de manera concurrente o secuencial o como una preparación combinada con otro u otros agentes terapéuticos, para el tratamiento de uno o más de las condiciones mencionadas.

15

En particular, para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias tales como (pero no restringidas a) artritis reumatoide, osteoartritis, asma, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), psoriasis, y síndrome inflamatorio del intestino, los compuestos de la invención, se pueden combinar
20 con los siguientes agentes: agentes anti-inflamatorios no esteroideos (de aquí en adelante AINEs) incluyendo inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa COX-1 / COX-2 aplicados ya sea de manera tópica o sistémica (tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico,
25 indometacina, sulindac, azapropazona, pirazolonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina); inhibidores selectivos de la COX-2 (tales como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib y etoricoxib); donadores de óxido nítrico inhibidores de la ciclooxigenasa (CINODs); glucocorticosteroides (administrados ya sea mediante ruta tópica, oral,
30 intramuscular, intravenosa, o intra-articular); metotrexato; leflunomida; hidroxiclороquina; d-penicilamina; auranofina u otras preparaciones parenterales u orales de oro; analgésicos; diacereina; terapias intra-articulares tales como derivados del ácido hialurónico; y suplementos nutricionales tales como glucosamina.

35

La presente invención se relaciona adicionalmente 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 citoquina, (incluyendo agentes que actúan sobre las vías de señalización de las citoquinas tales como moduladores del sistema SOCS), incluyendo interferones alfa, beta, y gamma; factores de crecimiento insulínico tipo I (IGF-1); interleucinas (IL) 5 incluyendo IL1 a 17, y antagonistas o inhibidores de interleucina tales como anakinra; inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) tales como anticuerpos monoclonales anti-TNF (por ejemplo infliximab; adalimumab, y CDP-870) y antagonistas del receptor del TNF incluyendo moléculas de inmunoglobulina (tales como etanercept) y agentes de bajo peso molecular tales 10 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 dirigido a linfocitos-B (tal como CD20 (rituximab), MRA- 15 aLLI6R y linfocitos T, CTLA4-Ig, HuMax II-15).

La presente invención se relaciona adicionalmente 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 quimioquinas tal como un 20 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.

25 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 metaloproteasas de matriz (MMPs), i.e., las estromelisinas, las colagenasas, y las gelatinasas, así como agrecanasa; especialmente colagenasa 1(MMP-1), colagenasa 2 (MMP-8), colagenasa 3 (MMP-13), estromelisina-1 30 (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 además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor 35 de la biosíntesis de leucotrienos, inhibidor de 5-lipoxigenasa (5-LO) o un antagonista de la proteína activante de la 5-lipoxigenasa (FLAP) tal como; zileutón; ABT-761; fenleuton; tepoxalina; Abbott-79175; Abbott-85761; una N-(5-

sustituida)-tiofeno-2-alquilsulfonamida; 2,6-di-tert-butilfenolhidrazonas; un metoxitetrahidropirano tal como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; un compuesto 2-cianonaftaleno sustituido con piridinilo tal como L-739,010; un compuesto 2-cianoquinolina tal como L-746,530; o un compuesto 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 del receptor para leucotrienos (LT) B₄, LTC₄, LTD₄, y LTE₄.
 10 seleccionados del grupo que consiste de la fenotiazin-3-1s tal como L-651,392; compuestos amidino tales como CGS-25019c; benzoxalaminas tales como ontazolast; bencencarboximidamidas 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.

15 La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE) tal como metilxantanina incluyendo teofilina y aminofilina; un inhibidor selectivo de isoenzimas de PDE incluyendo un
 20 inhibidor de la PDE₄, un inhibidor de la isoforma PDE_{4D}, o un inhibidor de la 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
 25 antagonista del receptor de histamina tipo 1 tal como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina, o mizolastina; aplicada oral, tópica o parenteralmente.

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

35 La presente invención se relaciona adicionalmente 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 adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente vasoconstrictor simpatomimético 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.
- 10 La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y agentes anticolinérgicos incluyendo un 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.
- 15 La presente invención se relaciona adicionalmente con una 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.
- 20 La presente invención se relaciona adicionalmente 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.
- 25 La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un agente que modula un receptor hormonal nuclear tal como PPARs.
- 30 La presente invención todavía se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con una inmunoglobulina (Ig) o una preparación de Ig o un antagonista o anticuerpo que modula la función de Ig tal como anti-IgE (por ejemplo omalizumab).
- 35 La presente invención se relaciona adicionalmente 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.

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

10 La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un agente antibacterial tal como un derivado de la penicilina, una tetraciclina, un macrólido, una beta-lactama, una fluoroquinolona, metronidazol, un aminoglicósido inhalado; un agente antiviral incluyendo aciclovir, famciclovir, 15 valaciclovir, ganciclovir, cidofovir, amantadina, rimantadina, ribavirina, zanamavir y oseltamavir; un inhibidor de proteasa tal como indinavir, nelfinavir, ritonavir, y saquinavir; un inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa tal como didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina o zidovudina; o un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa tal como nevirapina o efavirenz.

20 La presente invención se relaciona con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente cardiovascular tal como un bloqueador de canales de calcio, un bloqueador de un adrenoreceptor beta, un inhibidor de enzima convertidora de angiotensina (ACE), 25 un antagonista del receptor de angiotensina-2; un agente reductor de lípidos tal como estatina o un fibrato; un modulador de morfología de las células sanguíneas tal como pentoxifilina; un trombolítico, o un anticoagulante tal como un inhibidor de agregación de plaquetas.

30 La presente invención se relaciona adicionalmente 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 deprenilo, L-dopa, ropinirol, pramipexol, un inhibidor de MAOB tal como selegina y rasagilina, un inhibidor comP tal como tasmar, un 35 inhibidor A-2, un inhibidor de recaptación de dopamina, un antagonista NMDA, un agonista de nicotina, un agonista de dopamina o un inhibidor de la sintasa de

óxido nítrico neuronal), o un fármaco anti-Alzheimer tal como donepezilo, rivastigmina, tacrina, un inhibidor de COX-2, propentofilina o metrifonato.

La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente para el tratamiento de dolor agudo o crónico, tal como un analgésico de acción central o periférica (por ejemplo un opioide o derivado del mismo), carbamazepina, fenitoina, valproato de sodio, amitriptilina u otros agentes antidepresivos, paracetamol, o un agente antiinflamatorio no esteroideal.

10

La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un agente anestésico local, parenteral o de aplicación tópica (incluyendo inhalado) tal como lignocaina o un derivado de la misma.

15

También puede usarse un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un agente anti-osteoporosis incluyendo un agente hormonal tal como raloxifeno, o un bifosfonato tal como alendronato.

20

La presente invención se relaciona adicionalmente 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 activante de plaquetas (PAF); (iii) inhibidor de la enzima convertidora de interleucinas (ICE); (iv) inhibidor de IMPDH; (v) inhibidores de las moléculas de adhesión incluyendo antagonista de VLA-4; (vi) catepsina; (vii) inhibidor de quinasas tal como un inhibidor de tirosina quinasa (tal como Btk, Itk, Jak3 o MAP, por ejemplo Gefitinib o Imatinib mesilato), 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 cilina); (viii) inhibidor de la glucosa-6 fosfato deshidrogenasa; (ix) antagonista del receptor de quinina-B₁ o -B₂; (x) agente anti-gota, por ejemplo colchicina; (xi) inhibidor de la xantina oxidasa, por ejemplo alopurinol; (xii) agente uricosurico por ejemplo probenecid, sulfipirazona o benzbromarona; (xiii) secretagogo de la hormona de crecimiento; (xiv) factor de crecimiento transformador (TGFβ); (xv) factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF); (xvi) factor de crecimiento de fibroblasto por ejemplo factor de crecimiento de fibroblasto básico (bFGF); (xvii)

factor estimulante de las colonias de macrófagos granulocitos (GM-CSF); (xviii) crema de capsaicina; (xix) antagonista del receptor de taquinina NK₁ o NK₃ 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 oxido nítrico sintasa inducible (iNOS); (xxiii) molécula homóloga al receptor quimioattractor que se expresa en células TH2, (tal como un antagonista CRTH2); (xxiv) inhibidor de P38; (xxv) agente que modula la función de receptores tipo Toll (TLR), (xxvi) agente que modula la actividad de receptores purinérgicos tal como P2X7; (xxvii) inhibidor del factor de activación de transcripción tal como NFkB, API, o STATS; o (xxviii) un agonista no esteroide del receptor de glucocorticoides.

Donde dicha combinación vaya a ser administrada mediante inhalación, entonces pueden seleccionarse uno o más agentes además del compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la lista que comprende:

- un inhibidor de PDE4 que incluye un inhibidor de la isoforma PDE4D;
- un agonista del receptor de glucocorticoides, {por ejemplo un agonista no esteroide del receptor de glucocorticoides, o un agonista esteroide del receptor de glucocorticoides (tal como budesonida)};
- un antagonista de receptores muscarínicos (por ejemplo un antagonista de M1, M2 o M3, tal como un antagonista selectivo de M3) tal como bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina, telenzepina o un bromuro de glicopirronio (tal como bromuro de R,R-glicopirronio o una mezcla de bromuro de R,S- y S,R-glicopirronio);
- un modulador de la función del receptor que quimioquinas (tal como un antagonista del receptor CCR1); o,
- un inhibidor de la función quinasa p38.

También pueden usarse, un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 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 de los mismos, como se usa en oncología médica, tal como un agente alquilante (por ejemplo cis-platino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucil, busulfan o una nitrosourea); un antimetabolito (por ejemplo un

antifolato tal como una fluoropirimidina como 5-fluorouracilo o tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinosida, hidroxurea, gemcitabina o paclitaxel); un antibiótico antitumoral (por ejemplo una antraciclina tal como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina o mitramicina); un agente antimitótico (por ejemplo un alcaloide de la vinca tal como vincristina, vinblastina, vindesina o vinorelbina, o un taxoide tal como taxol o taxotere); o un inhibidor de la topoisomerasa (por ejemplo una epipodofilotoxina tal como etopósido, tenipósido, amsacrina, topotecano o una camptotecina);

10

(ii) un agente citostático tal como un antiestrógeno (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno o yodoxifeno), un regulador a la baja del receptor de estrógeno (por ejemplo fulvestrant), un antiandrógeno (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida o acetato de ciproterona), un antagonista o agonista LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina o buserelina), un progestógeno (por ejemplo acetato de megestrol), un inhibidor de aromatasa (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol o exemestano) o un inhibidor de la 5 α -reductasa tal como finasterida;

15

(iii) un agente que inhibe la invasión celular del cáncer (por ejemplo un inhibidor de metaloproteínasa como marimastat o un inhibidor de la función del receptor activador del plasminógeno de la uroquinasa);

20

(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 la farnesil transferasa, un inhibidor de la tirosina quinasa o un inhibidor de la serina/treonina quinasa, un inhibidor de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo un inhibidor de la tirosina quinasa de la familia EGFR tal como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) o 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), un inhibidor de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas, o un inhibidor de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;

25

30

35

(v) un agente antiangiogénico tal como uno que inhibe los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo el anticuerpo anti-factor de

crecimiento endotelial vascular bevacizumab, un compuesto revelado en WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 o WO 98/13354), o un compuesto que funciona mediante otro mecanismo (por ejemplo linomida, un inhibidor de la función de la integrina $\alpha v \beta 3$ o una angiostatina);

5

(vi) un agente de daño vascular tal como combretastatina A4, o un compuesto revelado en WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 o WO 02/08213;

10 (vii) un agente utilizado en terapia antisentido, por ejemplo uno dirigido a uno de los objetivos anteriormente mencionados, tal como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;

15 (viii) un agente utilizado en un enfoque de terapia génica, por ejemplo enfoque para reemplazar genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrante, enfoque GDEPT (terapia con profármacos enzimáticos dirigida por genes), enfoques tales como aquellas que utilizan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima nitroreductasa bacteriana y aproximaciones para incrementar la tolerancia del paciente a quimioterapia o radioterapia tales como
20 terapia génica de resistencia multi-fármaco; o

(ix) un agente utilizado en un enfoque inmunoterapéutico, por ejemplo enfoques ex-vivo e in-vivo para incrementar la inmunogenicidad de células tumorales del paciente, tal como transfección con citoquinas tales como interleucina 2,
25 interleucina 4 o factor estimulante de la colonia de granulocitos-macrófagos, enfoques para disminuir la anergia de células T, enfoques usando células inmunes transfectadas tales como células dendríticas transfectadas por citoquinas, enfoques que usan líneas celulares tumorales transfectadas con citoquinas y enfoques que usan anticuerpos anti-idiotípicos.

30

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

Métodos Generales

35 Los espectros de RMN- ^1H se registraron en un instrumento Varian *Inova* 400 MHz o 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 en columna se llevó a cabo usando gel de sílice (0.040-0.063 mm, Merck). A menos que se indique de otra manera, los materiales de partida estaban disponibles comercialmente. Todos los solventes y reactivos comerciales eran de grado laboratorio y se usaron como se recibieron.

El siguiente método se utilizó para el análisis de CL/EM:

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

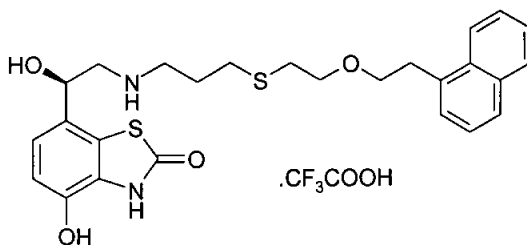
La cromatografía analítica se realizó en una columna Symmetry C₁₈, 2.1 x 30 mm con tamaño de partícula de 3.5 µm, con acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético 0.1% como fase móvil en un gradiente de 5% a 95% de acetonitrilo durante 8 minutos a un flujo de 0.7 ml/min.

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

HPLC: Cromatografía líquida de alta eficiencia

Ejemplo 1

Trifluoroacetato de 4-hidroxi-7-((1*R*)-1-hidroxi-2-{[3-({2-[2-(1-naftil)etoxi]etil}tio)propil]amino}etil)-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona



a) 3-[2-(2-Naftalen-1-il-etoxi)-etilsulfanil]-propan-1-ol

Se calentó una mezcla de 1-(2-viniloxi-etil)-naftaleno (preparado como se describió en WO 97/23470) (2.04 g), 3-mercapto-1-propanol (0.95 g) y 2,2'-azobisisobutironitrilo (0.05 g) a 60°C durante 3 horas. Posteriormente se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo 40% en *iso*-hexano para dar el compuesto del subtítulo (2.4 g).

RMN ¹H (400 MHz, D₆-DMSO) δ 8.08 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.57-7.49 (m, 2H), 7.45-7.41 (m, 2H), 4.45 (t, 1H), 3.73 (t, 2H), 3.57 (t, 2H), 3.44 (q, 2H), 3.31-3.28 (m, 2H), 2.62 (t, 2H), 2.54 (t, 2H), 1.66-1.60 (m, 2H).

5 **b) 3-[2-(2-Naftalen-1-il-etoxi)-etilsulfanil]-propionaldehído**

Una solución de cloruro de oxalilo (482 mg) en diclorometano (15 mL) agitada a -78°C bajo nitrógeno se trató gota a gota con una solución de dimetilsulfóxido (593 mg) en diclorometano (2 mL). La mezcla se agitó a -78°C durante 10 minutos y posteriormente se trató gota a gota con una solución de 3-[2-(2-naftalen-1-il-etoxi)-etilsulfanil]-propan-1-ol (Ejemplo 1a), 1.0 g) en diclorometano (3 mL). Después de 15 minutos adicionales a -78°C, se adicionó trietilamina (1.74 g) gota a gota, posteriormente se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se detuvo mediante adición de solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 mL), la fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo 20% en *iso*-hexano para dar el compuesto del subtítulo (0.49 g).

20

RMN ¹H (400 MHz, D₆-DMSO) δ 9.60 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.57-7.49 (m, 2H), 7.45-7.41 (m, 2H), 3.74 (t, 2H), 3.58 (t, 2H), 3.32-3.28 (m, 2H), 2.76-2.73 (m, 2H), 2.69-2.63 (m, 4H).

25 **c) 7-[(1R)-2-Azido-1-hidroxietil]-4-(benciloxi)-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona**

A una solución de 4-(benciloxi)-7-[(1R)-2-bromo-1-hidroxietil]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona (preparada mediante el método planteado en WO 2004/016578, 340 mg) en dimetilsulfóxido (8 mL), se adicionaron azida de sodio (231 mg) y yoduro de sodio (147 mg). La mezcla de reacción se calentó a 65°C durante 5 horas. Al cabo de este tiempo, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua, la fase orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo 20% en tolueno para dar el compuesto del subtítulo (195 mg).

35

75

RMN ^1H (400 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 11.89 (s, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.38 (t, 2H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.13 (d, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.81-4.77 (m, 1H), 3.40-3.27 (m, 2H).

5 **d) clorhidrato de 7-[(1*R*)-2-Amino-1-hidroxietil]-4-(benciloxi)-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona**

Se trató una solución de 7-((1*R*)-2-azido-1-hidroxietil)-4-benciloxi-3*H*-benzotiazol-2-ona (Ejemplo 1c), 195 mg) en una mezcla de etanol (8 mL) y tetrahidrofurano (4 mL) con 10%p de catalizador de paladio sobre carbono (20 mg) y la mezcla
10 resultante se agitó vigorosamente bajo una presión de 3 atmósferas de gas hidrógeno durante 20 horas. El catalizador se filtró y el solvente se removió a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con 1% de amoníaco acuoso concentrado y 12% de metanol en diclorometano. El producto resultante se disolvió en 1,4-dioxano y se trató gota a
15 gota con una solución de cloruro de hidrógeno 4 molar en 1,4 dioxano (0.5 mL). La evaporación del solvente a presión reducida produjo el compuesto del subtítulo (160 mg).

m/e 315 (M-H) $^+$

20 RMN ^1H (400 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 8.01 (s, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.39 (t, 2H), 7.31 (t, 1H), 7.04 (q, 2H), 6.39 (d, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.83 (dt, 1H), 2.97 - 2.83 (m, 2H).

e) 4-(Benciloxi)-7-((1*R*)-1-hidroxi-2-[[3-({2-[2-(1-naftil)etoxi]etil}tio)propil]amino}etil)-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona

25 Se trató una solución de clorhidrato de 7-((1*R*)-2-amino-1-hidroxietil)-4-benciloxi-3*H*-benzotiazol-2-ona (Ejemplo 1d), 157 mg) en metanol (6 mL) con 3-[2-(2-Naftalen-1-il-etoxi)-etilsulfanil]-propionaldehído (Ejemplo 1b), 128 mg) y ácido acético (30 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y posteriormente se trató con cianoborohidruro de sodio (17 mg). La agitación a
30 temperatura ambiente continuó durante 20 horas adicionales y al cabo de este tiempo se removió el solvente a presión reducida y el residuo obtenido se repartió entre amoníaco acuoso diluido y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante
35 cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con 1% de amoníaco acuoso concentrado y 6% de metanol en diclorometano para dar el compuesto del subtítulo (94 mg).

m/e 589 (M+H⁺, 100%)

f) trifluoroacetato de 4-Hidroxi-7-((1*R*)-1-hidroxi-2-([3-({2-[2-(1-naftil)etoxi]etil}tio)propil]amino)etil)-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona

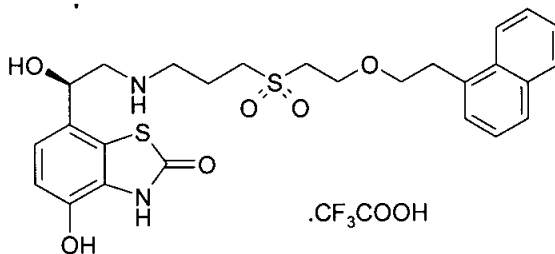
Se trató una solución de 4-(benciloxi)-7-((1*R*)-1-hidroxi-2-([3-({2-[2-(1-naftil)etoxi]etil}tio)propil]amino)etil)-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona (Ejemplo 1e), 94 mg) en ácido fórmico 98% (5 mL) con negro de paladio (10 mg) y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se adicionaron porciones adicionales de 10 mg de negro de paladio en intervalos de 30 minutos durante un período de 5 horas. Al cabo de este tiempo, se filtró la mezcla y la solución resultante se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante HPLC de fase reversa empleando un gradiente de elución de 5% a 75% de acetonitrilo en ácido trifluoroacético acuoso 0.2% para dar el compuesto del título (30 mg).

m/e 499 (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, D₆-DMSO) δ 11.67 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.08 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.81 - 7.78 (m, 1H), 7.58-7.40 (m, 4H), 6.93 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 4.88-4.85 (m, 1H), 3.74 (t, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.05 - 2.95 (m, 4H), 2.65 (t, 2H), 1.91-1.81 (m, 2H).

Ejemplo 2

trifluoroacetato de 4-Hidroxi-7-((1*R*)-1-hidroxi-2-([3-({2-[2-(1-naftil) etoxi]etil}sulfonil)propil]amino)etil)-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona



Se trató una solución de trifluoroacetato de 4-hidroxi-7-((1*R*)-1-hidroxi-2-([3-({2-[2-(1-naftil)etoxi]etil}tio)propil]amino)etil)-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona (Ejemplo 1, 83 mg) en etanol (5 mL) con ácido 3-cloroperoxibenzoico (62 mg de reactivo grado 75%) y la solución se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El solvente se evaporó bajo una corriente de gas nitrógeno y el residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con 1% de amoníaco acuoso concentrado y 10% de metanol en diclorometano. El producto resultante

77

posteriormente se purificó mediante HPLC de fase reversa utilizando un gradiente de elución de 5% a 75% de acetonitrilo en ácido trifluoroacético acuoso 0.2% para dar el compuesto del título (30 mg).

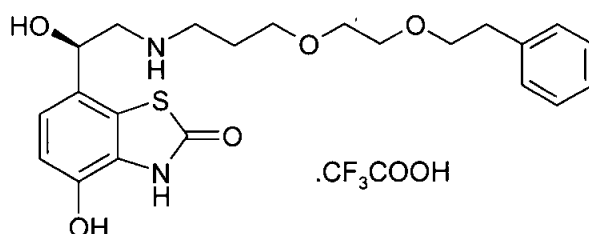
5 m/e 531 (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, D₆-DMSO) δ 11.68 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.08 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.57-7.49 (m, 2H), 7.46-7.40 (m, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.47 (d, 1H), 4.87-4.83 (m, 1H), 3.81-3.76 (m, 4H), 3.38 (t, 2H), 3.11 – 3.00 (m, 6H), 2.05-1.99 (m, 2H).

10

Ejemplo 3

Trifluoroacetato de 4-Hidroxi-7-[(1*R*)-1-hidroxi-2-({3-[2-(2-feniletoksi)etoksi]propil}amino)etil]-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona



15 **a) 4-(Benciloxi)-7-[(1*R*)-1-hidroxi-2-({3-[2-(2-feniletoksi)etoksi]propil}amino)etil]-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona**

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de clorhidrato de 7-[(1*R*)-2-amino-1-hidroxietil]-4-(benciloxi)-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona (Ejemplo 1d), 250 mg) y 3-(2-(2-feniletoksi)etoksi)-propanal (preparado como se describió en WO 93/24473, 157 mg) usando el método del Ejemplo 1e). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con 1% de amoníaco acuoso concentrado y 8% de metanol en diclorometano para dar el compuesto del subtítulo (160 mg).

25 m/e 523 (M+H)⁺

b) trifluoroacetato de 4-hidroxi-7-[(1*R*)-1-hidroxi-2-({3-[2-(2-feniletoksi)etoksi]propil}amino)etil]-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 4-(benciloxi)-7-[(1*R*)-1-hidroxi-2-({3-[2-(2-feniletoksi)etoksi]propil}amino)etil]-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona (Ejemplo 3a), 160 mg) usando el método del Ejemplo 1f). El producto crudo se purificó mediante HPLC de fase reversa y un gradiente de elución de 5% a 75% de acetonitrilo en ácido trifluoroacético acuoso 0.2% para dar el compuesto del título (40 mg).

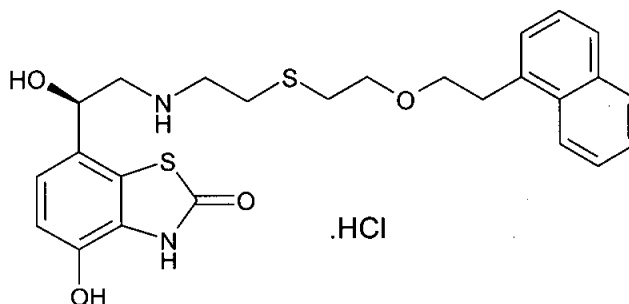
m/e 433 (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, D₆-DMSO) δ 11.67 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.30-7.15 (m, 5H), 6.92 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.89-4.86 (m, 1H), 3.60 (t, 2H), 3.43 (t, 2H), 3.03 – 3.01 (m, 4H), 2.80 (t, 2H), 1.93-1.80 (m, 2H).

5

Ejemplo 4

Clorhidrato de 4-Hidroxi-7-((1*R*)-1-hidroxi-2-[[2-({2-[2-(1-naftil)etoxi]etil}tio)etil]amino}etil)-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona



10 a) 2-[2-(2-Naftalen-1-il-etoxi)-etilsulfanil]-etanol

Se mezclaron 1-(2-viniloxi-etil)-naftaleno (1.95 g) y 2-mercaptoetanol (0.78 g, 0.7 mL) y se adicionó 2,2'-azobisisobutironitrilo (40 mg). La mezcla se calentó a 50°C durante 2 horas, se enfrió y se diluyó con diclorometano (5 mL). La solución se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/iso-hexano (1/9 a 1/1) para dar el compuesto del subtítulo (2.04 g) como un aceite.

15

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.71 (q, 4H), 3.65 (t, 3H), 3.39 (t, 2H), 2.73 (t, 4H).

20

b) clorhidrato de 7-[(1*R*)-2-Amino-1-hidroxietyl]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona

Una solución de clorhidrato de 7-[(1*R*)-2-amino-1-hidroxietyl]-4-(benciloxi)-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona (Ejemplo 1d), 1.8 g en metanol (60 mL) y ácido clorhídrico concentrado (4 mL) se agitó vigorosamente en presencia de catalizador de paladio sobre carbono 10%p (0.36 g) y bajo 4 atmósferas de presión de gas hidrógeno durante 2 horas. Se adicionó más catalizador de paladio sobre carbono 10%p (0.24 g) y la agitación continuó bajo hidrógeno durante 1 hora. El catalizador se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo (1.3 g).

30

m/e 227 (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, D₆-DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.04 (s, 3H), 6.92 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.32 (d, 1H), 4.81-4.79 (m, 1H), 2.90-2.81 (m, 2H).

5 **c) clorhidrato de 4-Hidroxi-7-((1*R*)-1-hidroxi-2-[[2-({2-[2-(1-naftil)etoxi]etil}tio)etil]amino}etil)-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona**

A una solución de 2-[2-(2-Naftalen-1-il-etoxi)-etilsulfanil]-etanol (Ejemplo 4a), 0.21 g) en diclorometano (10 mL) se adicionó clorocromato de piridinio (0.484 g) y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (10 mm x 20 mm, la columna de sílice se lavó con acetato de etilo/iso-hexano 1:1). El residuo, después de evaporación a presión reducida, se disolvió en metanol (5 mL) y se adicionaron clorhidrato de 7-[(1*R*)-2-amino-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona (Ejemplo 4b), 0.113 g) y ácido acético (0.05 mL) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se
15 adicionó cianoborohidruro de sodio (0.031 g) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. Se adicionó amoníaco acuoso concentrado (0.1 mL) y la mezcla se concentró sobre gel de sílice y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 1-10% de amoníaco 0.7N en metanol en diclorometano para dar el producto que se purificó nuevamente
20 mediante HPLC de fase reversa usando 5-95% de ácido trifluoroacético 0.2M en acetonitrilo. Las fracciones que contenían el compuesto se concentraron y el residuo se disolvió en cloruro de hidrógeno 4N en 1,4-dioxano (5 mL) y se concentraron. El residuo se trituroó con éter y el éter se decantó para dar el compuesto del título (0.028 g) como un sólido blanco.

25

m/e 485 (M+H)⁺

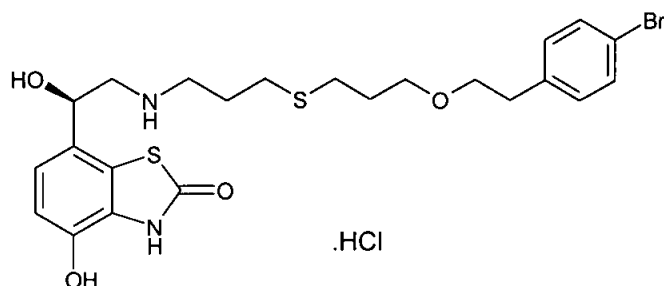
RMN ¹H (400 MHz, D₆-DMSO) δ 11.69 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.43 (q, 2H), 6.91 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.44 (d, 1H), 4.93 - 4.89 (m, 1H), 3.75 (t, 2H), 3.60 (t, 2H), 3.30 (t, 2H), 3.16 - 3.09 (m, 2H), 3.06 - 2.99 (m, 2H), 2.85 - 2.76 (m, 2H), 2.71 (t, 2H).

30

Ejemplo 5

clorhidrato de 7-((1*R*)-2-[[3-({3-[2-(4-Bromofenil)etoxi]propil}tio)propil]amino}-1-hidroxietil)-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona

35



a) 3-alilsulfanil-propil éster del ácido toluen-4-sulfónico

Se trató una solución de 3-(2-propeniltio)-1-propanol (3.7 g) en diclorometano (25 mL) con trietilamina (3.12 g), 4-(dimetilamino)piridina (0.2 g) y cloruro de tosilo (5.87 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo, se lavó con agua y la fase orgánica se evaporó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con 40% de dietil éter en isohexano para dar el compuesto del subtítulo (5.22 g).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 5.73-5.69 (m, 1H), 5.08-5.04 (m, 2H), 4.13 (t, 2H), 3.06 (d, 2H), 2.47-2.43 (m, 5H), 1.91-1.87 (m, 2H).

b) 1-[2-(3-Alilsulfanil-propoxi)-etil]-4-bromo-benceno

Se adicionó una solución de 4-bromofenetilalcohol (4.12 g) en tetrahidrofurano (10 mL) gota a gota a una suspensión en agitación de hidruro de sodio (0.8 g de hidruro de sodio grado 60%) en tetrahidrofurano (20 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y posteriormente se enfrió a 0°C, a lo que se adicionó gota a gota una solución de 3-alilsulfanil-propil éster del ácido toluen-4-sulfónico (Ejemplo 5a), 5.2 g en tetrahidrofurano (10 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas y posteriormente se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se detuvo mediante la adición de un exceso de ácido clorhídrico acuoso diluido. Posteriormente se basificó la mezcla mediante la adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera acuosa, se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se removió a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con 20% de acetato de etilo en *iso*-hexano para dar el compuesto del subtítulo (2.52 g).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46-7.05 (m, 4H), 5.85-5.70 (m, 1H), 5.14-5.02 (m, 2H), 3.65-3.56 (m, 2H), 3.54-3.45 (m, 2H), 3.15-3.07 (m, 2H), 2.87-2.77 (m, 2H), 2.53-2.46 (m, 2H), 1.88-1.73 (m, 2H).

c) 3-{3-[2-(4-Bromofenil)-etoxi]-propilsulfanil}-propan-1-ol

A una solución de 1-[2-(3-alilsulfanil-propoxi)-etil]-4-bromo-benceno (Ejemplo 5b), 2.2 g) en tetrahidrofurano (40 mL) se adicionó, gota a gota, una solución 0.5 molar de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano en tetrahidrofurano (28 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. Posteriormente se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se trató con una solución acuosa de hidróxido de sodio 3 molar (2.56 mL) seguida de una solución acuosa de peróxido de hidrógeno 35% (2.28 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y posteriormente se trató con cloruro de sodio sólido. El solvente se decantó, se secó y se evaporó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con 33% de acetato de etilo en *iso*-hexano para dar el compuesto del subtítulo (1.48 g).

RMN ¹H (400 MHz, D₆-DMSO) δ 7.45 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 4.45 (t, 1H), 3.55 (t, 2H), 3.46-3.41 (m, 4H), 2.76 (t, 2H), 2.49-2.42 (m, 4H), 1.72-1.58 (m, 4H).

d) 3-{3-[2-(4-Bromofenil)-etoxi]-propilsulfanil}-propionaldehído

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de 3-{3-[2-(4-bromo-fenil)-etoxi]-propilsulfanil}-propan-1-ol (Ejemplo 5c), 620 mg) usando el método del Ejemplo 1b). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con 20% de acetato de etilo en *iso*-hexano para dar el compuesto del subtítulo (200 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 9.63 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 3.55 (t, 2H), 3.43 (t, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.73-2.66 (m, 4H), 1.73-1.67 (m, 2H).

e) clorhidrato de 7-((1*R*)-2-([3-({3-[2-(4-Bromofenil)etoxi]propil}tio)propil]amino)-1-hidroxietil)-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona

A una solución de clorhidrato de 7-[(1*R*)-2-amino-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona (Ejemplo 4b, 100 mg) en metanol (7 mL) se adicionaron 3-{3-[2-(4-bromo-fenil)-etoxi]-propilsulfanil}-propionaldehído (Ejemplo 5d), 126 mg) y ácido acético (20 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos y posteriormente se trató con cianoborohidruro de sodio (14 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Al cabo de este tiempo se evaporó el solvente a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo (50 mL) y salmuera acuosa saturada (50 mL) que contenía

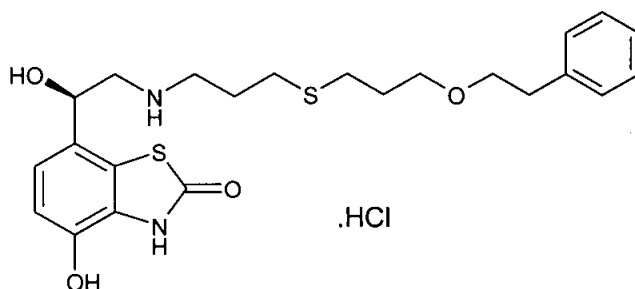
amoníaco acuoso concentrado (1 mL). La capa orgánica se separó, se secó y se evaporó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con 1% de amoníaco acuoso concentrado y 9% de metanol en diclorometano. El producto se disolvió en metanol y se trató con un
 5 exceso de cloruro de hidrógeno en dioxano. Posteriormente se evaporó el solvente a presión reducida para dar el compuesto del título (60 mg).

m/e 541 ($M+H^+$, 100%)

RMN ^1H (400 MHz, D_6 -DMSO) δ 11.69 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.69 (s,
 10 1H), 7.47 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.43 (d, 1H), 4.93-4.90 (m, 1H), 3.56 (t, 2H), 3.43 (t, 2H), 3.02-2.97 (m, 4H), 2.77 (t, 2H), 1.92-1.84 (m, 2H), 1.75-1.68 (m, 2H).

Ejemplo 6

15 **Clorhidrato de 4-Hidroxi-7-[(1R)-1-hidroxi-2-[(3-[(3-(2-feniletoksi)propil]tio}propil)amino]etil]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona**



a) 3-(3-Fenetiloxi-propilsulfanil)-propan-1-ol

Se agitó una mezcla de (2-aliloxi-etil)-benceno (885 mg), 3-mercapto-1-propanol
 20 (503 mg) y 2,2'-azobisisobutironitrilo (20 mg) bajo nitrógeno a 60°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con 33% de acetato de etilo en isohexano para dar el compuesto del subtítulo (810 mg).

25 RMN ^1H (400 MHz, D_6 -DMSO) δ 7.29-7.16 (m, 5H), 4.45 (t, 1H), 3.56 (t, 2H), 3.46-3.42 (m, 4H), 2.79 (t, 2H), 2.48-2.44 (m, 4H), 1.74-1.59 (m, 4H).

b) 3-(3-Fenetiloxi-propilsulfanil)-propionaldehído

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de 3-(3-fenetiloxi-propilsulfanil)-propan-1-ol (800 mg) utilizando el método del Ejemplo 1b). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con 20% de acetato de etilo en iso-hexano para dar el compuesto del subtítulo (170 mg).

RMN ^1H (400 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 9.63 (s, 1H), 7.30-7.16 (m, 5H), 3.57 (t, 2H), 3.44 (t, 2H), 2.79 (t, 2H), 2.74-2.67 (m, 4H), 1.75-1.66 (m, 2H).

c) clorhidrato de 4-Hidroxi-7-[(1R)-1-hidroxi-2-[(3-{[3-(2-feniletoxi)propil]tio}propil)amino]etil]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona

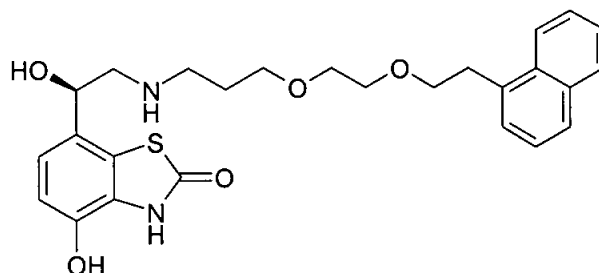
El compuesto del título se preparó a partir de clorhidrato de 7-[(1R)-2-amino-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona (Ejemplo 4b), 100 mg) y 3-(3-feniloxi-propilsulfanil)-propionaldehído (Ejemplo 6b), 96 mg) utilizando el método del Ejemplo 5e). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con 1% de amoníaco acuoso concentrado y 10% de metanol en diclorometano. El producto se disolvió en metanol y se trató con un exceso de cloruro de hidrógeno en dioxano. Posteriormente se evaporó el solvente a presión reducida para dar el compuesto del título (40 mg).

m/e 463 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%)

RMN ^1H (400 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 11.69 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.29-7.16 (m, 5H), 6.93 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.43 (d, 1H), 4.94-4.92 (m, 1H), 3.57 (t, 2H), 3.45 (t, 2H), 3.01-2.96 (m, 4H), 2.79 (t, 2H), 1.92-1.84 (m, 2H), 1.76-1.69 (m, 2H).

Ejemplo 7

4-Hidroxi-7-[(1R)-1-hidroxi-2-[(3-{2-[2-(1-naftil)etoxi]etoxi}propil)amino]etil]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona



a) ácido (2-Naftalen-1-il-etoxi)- acético

A una solución de 1-naftalenetanol (2.85 g) en *N,N*-dimetilformamida (40 mL) se adicionó, en porciones, hidruro de sodio grado 60% (1.33 g) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 10 minutos antes de ser enfriada a 40°C. Se adicionó ácido cloroacético (1.56 g) en porciones y posteriormente se calentó la mezcla de reacción a 60°C durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se detuvo la mezcla de reacción mediante la adición cuidadosa de agua y posteriormente se repartió entre agua y dietiléter. La capa acuosa se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 2 molar y se extrajo con acetato

de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó y el solvente se removió a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo (2.9 g).

m/e 229 (M-H⁺, 100%)

5

b) 2-(2-Naftalen-1-il-etoxi)-etanol

Una solución de ácido (2-Naftalen-1-il-etoxi)-acético (Ejemplo 7a), 2.9 g) en tetrahidrofurano (60 mL) se trató gota a gota con una solución 2 molar de complejo borano-sulfuro de metilo en tetrahidrofurano (12.6 mL) y la mezcla se
10 agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se adicionó cuidadosamente metanol (20mL) y se continuó la agitación durante 30 minutos. Al cabo de este tiempo, se removieron los solventes a presión reducida y el residuo se repartió entre dietiléter y solución acuosa saturada de carbonato de potasio. La capa orgánica se secó y posteriormente se evaporó a presión reducida para dar el
15 producto crudo que se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en *iso*-hexano (1/3) para dar el compuesto del subtítulo (2.03 g).

RMN ¹H (400 MHz, D₆-DMSO) δ 8.06 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H),
20 7.55-7.44 (m, 2H), 7.43-7.38 (m, 2H), 4.55 (t, 1H), 3.70 (t, 2H), 3.50-3.42 (m, 4H), 3.28 (t, 2H).

c) 3-[2-(2-Naftalen-1-il-etoxi)-etoxi]-propionitrilo

Se agitó vigorosamente una mezcla de 2-(2-Naftalen-1-il-etoxi)-etanol (Ejemplo
25 7b), 2.03 g), 3-bromopropanonitrilo (1.09 mL), hidróxido de sodio (10 g) y cloruro de tetrabutilamonio (0.1 g) en diclorometano (20 mL) y agua (20 mL) durante 18 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua y diclorometano, la capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico acuoso diluido y posteriormente con agua antes de ser secada y evaporada a presión reducida para dar el producto crudo.
30 La purificación mediante cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con 33% de acetato de etilo en *iso*-hexano dio el compuesto del subtítulo (1.5 g).

RMN ¹H (400 MHz, D₆-DMSO) δ 8.06 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.77-7.74 (m, 1H),
35 7.52-7.46 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 2H), 3.71 (t, 2H), 3.55-3.52 (m, 6H), 2.67 (t, 2H).

d) ácido 3-[2-(2-Naftalen-1-il-etoxi)-etoxi]-propiónico

Una mezcla de 3-[2-(2-Naftalen-1-il-etoxi)-etoxi]-propionitrilo (Ejemplo 7c), 1.5 g) en ácido clorhídrico concentrado (20 mL) y agua (10 mL) se llevó a reflujo con agitación vigorosa durante 5 horas y posteriormente se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre dietil éter y agua y la capa orgánica se extrajo con solución acuosa de hidróxido de sodio 1 molar. La capa acuosa de hidróxido de sodio se acidificó mediante la adición de un exceso de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo (0.87 g).

m/e 287 ($M-H^+$, 100%)

e) 3-[2-(2-Naftalen-1-il-etoxi)-etoxi]-propan-1-ol

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de ácido 3-[2-(2-Naftalen-1-il-etoxi)-etoxi]-propiónico (Ejemplo 7d), 0.87 g) usando el método del Ejemplo 7b) para dar 0.73 g del compuesto del subtítulo.

m/e 275 ($M+H^+$, 100%)

f) 3-[2-(2-Naftalen-1-il-etoxi)-etoxi]-propionaldehído

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de 3-[2-(2-Naftalen-1-il-etoxi)-etoxi]-propan-1-ol (Ejemplo 7e), 0.36 g) usando el método del Ejemplo 1b). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con 33% de acetato de etilo en isohexano para dar el compuesto del subtítulo (226 mg).

RMN ^1H (400 MHz, D_6 -DMSO) δ 9.62 (t, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.58-7.46 (m, 2H), 7.44-7.39 (m, 2H), 3.74-3.67 (m, 4H), 3.55-3.48 (m, 4H), 2.60-2.55 (m, 2H).

g) 4-Hidroxi-7-[(1R)-1-hidroxi-2-[(3-{2-[2-(1-naftil)etoxi]etoxi}propil)amino]etilo]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona

A una solución de clorhidrato de 7-[(1R)-2-amino-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona (Ejemplo 4b), 100 mg) en metanol (7 mL) se adicionaron 3-[2-(2-Naftalen-1-il-etoxi)-etoxi]-propionaldehído (Ejemplo 7f), 104 mg) y ácido acético (20 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos y posteriormente se trató con cianoborohidruro de sodio (14 mg). La mezcla de

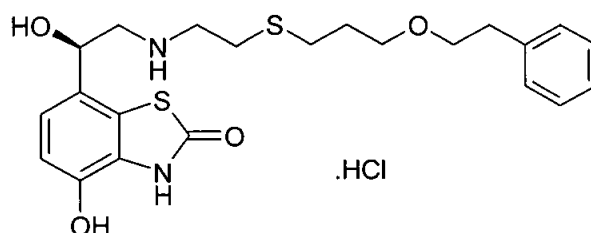
reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y al cabo este tiempo se evaporó el solvente a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo (50 mL) y salmuera (50 mL) que contenía amoníaco acuoso concentrado (1 mL). La capa orgánica se separó, se secó y se evaporó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con 1% de amoníaco acuoso concentrado y 10% de metanol en diclorometano para dar el compuesto del título (40 mg).

m/e 483 ($M+H^+$, 100%)

RMN ^1H (400 MHz, D_6 -DMSO) δ 8.08 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.78-7.75 (m, 1H), 7.56-7.45 (m, 2H), 7.42-7.39 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.57 (q, 1H), 3.73 (t, 2H), 3.54-3.51 (m, 2H), 3.47-3.43 (m, 2H), 3.38 (t, 2H), 3.29 (t, 2H), 2.68-2.54 (m, 2H), 1.63-1.56 (m, 2H).

Ejemplo 8

Clorhidrato de 4-Hidroxi-7-((1R)-1-hidroxi-2-((2-([3-(2-feniletoksi)propil]tio)-etil)amino)etil)-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona



a) 2-(3-Fenetiloxi-propilsulfanil)-etanol

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de (2-aliloxi-etil)-benceno (647 mg) y 2-mercaptoetanol (312 mg) de acuerdo con el método del Ejemplo 1a). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con 33% de acetato de etilo en *iso*-hexano para dar el compuesto del subtítulo (652 mg).

RMN ^1H (400 MHz, D_6 -DMSO) δ 7.25-7.12 (m, 5H), 4.70 (t, 1H), 3.52 (t, 2H), 3.45 (q, 2H), 3.39 (t, 2H), 2.75 (t, 2H), 1.70-1.63 (m, 2H).

b) (3-Fenetiloxi-propilsulfanil)-acetaldehído

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de 2-(3-fenetiloxi-propilsulfanil)-etanol (Ejemplo 8a), 0.65 g) de acuerdo con el método del Ejemplo 1b). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice

eluyendo con acetato de etilo 20% en *iso*-hexano para dar el compuesto del subtítulo (95 mg).

RMN ¹H (400 MHz, D₆-DMSO) δ 9.40 (t, 1H), 7.30-7.16 (m, 5H), 3.56 (t, 2H), 3.43 (t, 2H), 2.79 (t, 2H), 2.43 (t, 2H), 1.74-1.66 (m, 2H).

c) clorhidrato de 4-Hidroxi-7-[(1*R*)-1-hidroxi-2-[(2-[[3-(2-feniletoxi)propil]tio]etil]amino]etil]-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona

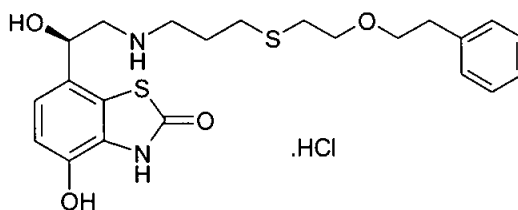
El compuesto del título se preparó a partir de clorhidrato de 7-[(1*R*)-2-amino-1-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona (Ejemplo 4b), 100 mg) y (3-fenetiloxi-propilsulfanil)-acetaldehído (Ejemplo 8b), 91 mg) usando el método del Ejemplo 5e). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con 1% de amoníaco acuoso concentrado y 10% de metanol en diclorometano. El producto se disolvió en metanol y se trató con exceso de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano. Posteriormente se evaporó el solvente a presión reducida para dar el compuesto del título (40 mg).

m/e 449 (M+H⁺, 100%)

RMN ¹H (400 MHz, D₆-DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.29-7.16 (m, 5H), 6.92 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.96-4.93 (m, 1H), 3.57 (t, 2H), 3.45 (t, 2H), 3.12-3.05 (m, 4H), 2.85-2.72 (m, 4H), 2.53 (t, 2H), 1.77-1.71 (m, 2H).

Ejemplo 9

Clorhidrato de 4-Hidroxi-7-[(1*R*)-1-hidroxi-2-[(3-[[2-(2-feniletoxi)etil]tio]propil]amino]etil]-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona



a) 3-(2-Fenetiloxi-etilsulfanil)-propan-1-ol

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de ácido 3-[2-(2-feniletoxi)etiltio]propanoico (1.11 g) de acuerdo con el método del Ejemplo 7b). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con 50% de acetato de etilo en diclorometano para dar el compuesto del subtítulo (0.7 g).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.19 (m, 5H), 3.75-3.68 (m, 2H), 3.66-3.61 (m, 4H), 2.92-2.86 (m, 2H), 2.73-2.62 (m, 4H), 1.89-1.80 (m, 2H).

b) 3-(2-Fenetiloxi-etilsulfanil)-propionaldehído

5 A una solución de 3-(2-fenetiloxi-etilsulfanil)-propan-1-ol (Ejemplo 9a), 330 mg) y trietilamina (417 mg) en diclorometano (3 mL) enfriada a -10°C se adicionó en una porción una solución de complejo de trióxido de azufre -piridina (652 mg) en dimetilsulfóxido (3 mL). El baño de enfriamiento se removió y la mezcla se agitó vigorosamente durante 10 minutos. Posteriormente se repartió la mezcla entre acetato de etilo y salmuera, la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico 10% y posteriormente con salmuera acuosa antes de ser secada y evaporada a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con 20% de acetato de etilo en isohexano para dar el compuesto del subtítulo (165 mg).

15 RMN ^1H (400 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 9.61 (s, 1H), 7.31-7.17 (m, 5H), 3.64-3.53 (m, 4H), 2.83-2.63 (m, 8H).

c) clorhidrato de 4-Hidroxi-7-[(1R)-1-hidroxi-2-[(3-{[2-(2-feniletoksi)etil]tio}-propilo)amino]etil]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona

20 El compuesto del título se preparó a partir de clorhidrato de 7-[(1R)-2-amino-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona (Ejemplo 4b), 100 mg) y 3-(2-fenetiloxi-etilsulfanil)-propionaldehído (Ejemplo 9b), 91 mg) usando el método del Ejemplo 5e). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con 1% de amoníaco acuoso concentrado y 10% de metanol en diclorometano. El producto se disolvió en metanol y se trató con exceso de cloruro de hidrógeno en dioxano. Posteriormente se evaporó el solvente a presión reducida para dar el compuesto del título (50 mg).

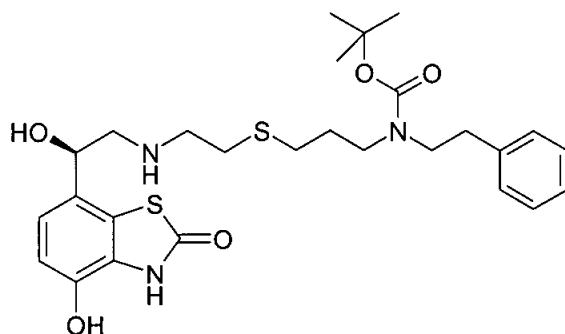
30 m/e 449 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%)

RMN ^1H (400 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 11.69 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.30-7.16 (m, 5H), 6.93 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.95-4.93 (m, 1H), 3.61 (t, 2H), 3.55 (t, 2H), 3.02-2.95 (m, 4H), 2.80 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.59 (t, 2H), 1.95-1.83 (m, 2H).

35

Ejemplo 10

***tert*-Butil {3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil]tio]propil}(2-feniletil)carbamato**



5 **a) éster *tert*-butilico del ácido [3-(2-Hidroxi-etilsulfanil)-propil]-fenetil-carbámico**

Se calentó una mezcla del éster *tert*-butilico del ácido alil-fenetil-carbámico (520 mg), 2-mercaptoetanol (156 mg) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (20 mg) a 60°C bajo nitrógeno durante 45 minutos. El producto crudo se purificó mediante
10 cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con 33% de acetato de etilo en *iso*-hexano para dar el compuesto del subtítulo (420 mg).

RMN ¹H (400 MHz, D₆-DMSO) δ 7.31-7.27 (m, 2H), 7.21-7.18 (m, 3H), 4.75 (t, 1H), 3.52 (q, 2H), 3.16 (t, 2H), 2.75 (t, 2H), 2.55 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 1.74-1.64 (m, 2H), 1.35 (s, 9H).
15

b) éster *tert*-butilico del ácido [3-(2-Oxo-etilsulfanil)-propil]-fenetil-carbámico

El compuesto del subtítulo se preparó a partir del éster *tert*-butilico del ácido [3-(2-hidroxi-etilsulfanil)-propil]-fenetil-carbámico (Ejemplo 10a), 406 mg) de acuerdo con el método del Ejemplo 9b). El producto crudo se purificó mediante
20 cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con 20% de acetato de etilo en *iso*-hexano para dar el compuesto del subtítulo (274 mg).

25 m/e 336.7 (M-H⁺, 100%)

c) *tert*-Butil {3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil]tio]propil}(2-feniletil)carbamato

El compuesto del título se preparó a partir de clorhidrato de 7-[(1*R*)-2-amino-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona (Ejemplo 4b), 163 mg) y éster *tert*-butilico del ácido [3-(2-oxo-etilsulfanil)-propil]-fenetil-carbámico (Ejemplo 10b), 209 mg) de acuerdo con el método del Ejemplo 5e). El producto crudo se purificó
30

mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con 1% de amoníaco acuoso concentrado y 10% de metanol en diclorometano para dar el compuesto del título (157 mg).

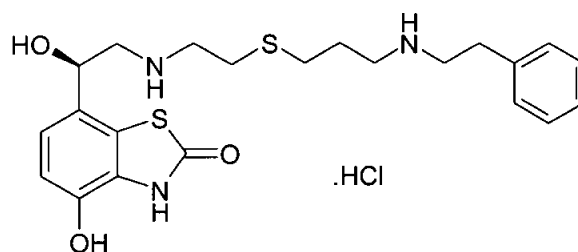
5 m/e 548 ($M+H^+$, 100%)

RMN ^1H (400 MHz, D_6 -DMSO) δ 11.20-10.80 (m, 1H), 9.95 (s, 1H), 7.29-7.26 (m, 2H), 7.20-7.17 (m, 3H), 6.85 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.60-5.40 (m, 1H), 4.55 (q, 1H), 3.16-3.14 (m, 2H), 2.74 (t, 2H), 2.70-2.54 (m, 6H), 2.41 (t, 2H), 1.69-1.62 (m, 2H), 1.33 (s, 9H).

10

Ejemplo 11

Clorhidrato de 4-Hidroxi-7-((1R)-1-hidroxi-2-{[2-({3-[(2-feniletíl)amino]propil}tio)etil]amino}etil)-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona



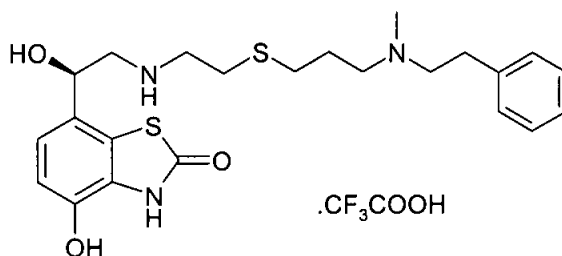
15 Se trató una solución de *tert*-butil {3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil]tio]propil}(2-feniletíl)carbamato preparado como se describió en el Ejemplo 10 (145 mg) en metanol (7 mL) con una solución de cloruro de hidrógeno 4 molar en 1,4-dioxano (2 mL) y se permitió que permaneciera en reposo durante 18 horas a temperatura ambiente. Los
20 solventes se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC de fase reversa usando una elución con gradiente de de 5% a 75% de acetonitrilo en amoníaco acuoso 0.2%. El producto se purificó adicionalmente mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con 1% de amoníaco acuoso concentrado y 10% de metanol en diclorometano. El producto se disolvió
25 en metanol y se trató con exceso de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano. Posteriormente se evaporó el solvente a presión reducida para dar el compuesto del título (44 mg).

m/e 448 ($M+H^+$, 100%)

30 RMN ^1H (400 MHz, D_6 -DMSO) δ 11.69 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 8.80 (s, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.27-7.23 (m, 3H), 6.92 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.44 (d, 1H), 4.99-4.97 (m, 1H), 3.15-2.96 (m, 10H), 2.85-2.83 (m, 2H), 2.67 (t, 2H), 1.97-1.92 (m, 2H).

Ejemplo 12

Trifluoroacetato de 4-Hidroxi-7-((1R)-1-hidroxi-2-{[2-({3-[metil(2-feniletíl)amino]propil}tio)etil]amino}etil)-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona



5

a) éster tert-butílico del ácido [3-(2-Hidroxi-etilsulfanil)-propil]-metil-carbámico

El compuesto del subtítulo se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 1a) utilizando el éster tert-butílico del ácido alil-metil-carbámico (5.97 g) y 2-mercaptoetanol (2.86 g). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con 50% de acetato de etilo en *iso*-hexano para dar el compuesto del subtítulo (5.1 g).

RMN ^1H (400 MHz, D_6 -DMSO) δ 4.77 (t, 1H), 3.57-3.50 (m, 2H), 3.23 (t, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.56 (t, 2H), 2.52-2.46 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).

15

b) clorhidrato de 2-(3-Metilamino-propilsulfanil)-etanol

Se trató una solución del éster tert-butílico del ácido [3-(2-hidroxi-etilsulfanil)-propil]-metil-carbámico (Ejemplo 12a), 5.1 g) en metanol (40 mL) con una solución de cloruro de hidrógeno 4 molar en 1,4-dioxano (10 mL) y se permitió que la mezcla permaneciera en reposo a temperatura ambiente durante 5 horas. Los solventes se evaporaron a presión reducida y el residuo se trituró con dietil éter para dar el compuesto del subtítulo (3.8 g).

20

RMN ^1H (400 MHz, D_6 -DMSO) δ 8.90 (s, 2H), 3.52 (t, 2H), 2.94-2.84 (m, 2H), 2.60-2.53 (m, 4H), 1.89-1.81 (m, 2H).

25

c) 2-[3-(Metil-fenetil-amino)-propilsulfanil]-etanol

El clorhidrato de 2-(3-Metilamino-propilsulfanil)-etanol preparado como se describió en el Ejemplo 12b) (2.5 g) se convirtió en la base libre usando extracción en fase sólida con un sorbente de ácido sulfónico, dando 1.68 g. Se trató una solución de este material (800 mg) en diclorometano (20 mL) con fenilacetaldehído (708 mg) y ácido acético (483 mg), seguido de

30

triacetoxiborohidruro de sodio (2.28 g) y se agitó la mezcla durante 3 horas a temperatura ambiente. Posteriormente se repartió la mezcla de reacción entre diclorometano y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la capa orgánica se extrajo con ácido clorhídrico acuoso diluido. Se adicionó un exceso de bicarbonato de sodio sólido al lavado ácido y la mezcla se extrajo con diclorometano fresco. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se removi6 el solvente a presión reducida. El producto crudo se purific6 mediante cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con 1% de trietilamina y 4% de metanol en diclorometano para dar el compuesto del subtítulo (0.8 g).

10 m/e 254 (M+H⁺, 100%)

d) [3-(Metil-fenetil-amino)-propilsulfanil]-acetaldehído

A una solución de 2-[3-(metil-fenetil-amino)-propilsulfanil]-etanol (Ejemplo 12c), 253 mg) y trietilamina (303 mg) en diclorometano (3 mL), enfriada a -10°C, se adicion6 en una porción una solución de complejo de trióxido de azufre -piridina (477 mg) en dimetil sulf6xido (3 mL). El baño de enfriamiento se removi6 y la mezcla se agitó vigorosamente durante 10 minutos. Posteriormente se repartió la mezcla de reacción entre acetato de etilo (50 mL) y amortiguador acuoso de fosfato (50 mL, pH 7.2). La capa orgánica se lav6 con salmuera acuosa y el solvente se evapor6 a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo (170 mg).

m/e 252 (M+H⁺, 100%)

25 e) trifluoroacetato de 4-Hidroxi-7-((1*R*)-1-hidroxi-2-([2-({3-[metil(2-feniletíl)amino]propil}tio)etil]amino)etil)-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona

El compuesto del título se prepar6 a partir de clorhidrato de 7-[(1*R*)-2-amino-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona (Ejemplo 4b), 100 mg) y [3-(metil-fenetil-amino)-propilsulfanil]-acetaldehído (Ejemplo 12d), 107 mg) de acuerdo con el método del Ejemplo 5e). El producto crudo se purific6 mediante HPLC de fase reversa usando un gradiente de elución de 5% a 75% de acetonitrilo en ácido trifluoroacético acuoso 0.2% para dar el compuesto del título (32 mg).

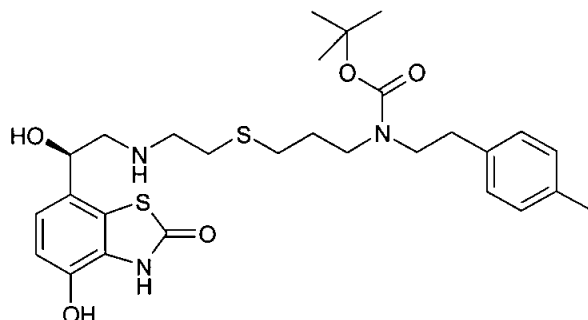
m/e 462 (M+H⁺, 100%)

35 RMN ¹H (400 MHz, D₆-DMSO) δ 11.64 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.33 - 7.22 (m, 5H), 6.88 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.46 (s, 1H),

4.87-4.84 (m, 1H), 3.40-2.90 (m, 11H), 2.82 (s, 3H), 2.80-2.73 (m, 2H), 2.57 (t, 2H), 1.91-1.87 (m, 2H).

Ejemplo 13

- 5 ***tert*-Butil [2-(4-etilfenil)etil]{3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)tio]propil}carbamato**



a) *tert*-Butil alil[2-(4-etilfenil)etil]carbamato

- A una solución de *tert*-butil [2-(4-etilfenil)etil]carbamato (4.77 g) en THF seco (40 ml) se adicionó hidruro de sodio 60% (0.84 g) bajo nitrógeno y la mezcla se calentó a 50°C durante 45 minutos. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se adicionó bromuro de alilo (1.82 ml) y la mezcla se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se detuvo con agua, se extrajo en acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con 5% de acetato de etilo en iso-hexano para dar el compuesto del subtítulo (3.30 g).

- RMN ¹H δ (CDCl₃) 7.15-7.06 (m, 4H), 5.85-5.68 (m, 1H), 5.12 (d, 2H), 3.87-3.70 (m, 2H), 3.42-3.31 (m, 2H), 2.84-2.73 (m, 2H), 2.62 (q, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.22 (t, 3H)

b) *tert*-Butil [2-(4-etilfenil)etil]{3-[(2-hidroxi)etil]tio}propil}carbamato

- El compuesto del subtítulo se preparó a partir de *tert*-butil alil[2-(4-etilfenil)etil]carbamato (Ejemplo 13a), 3.3 g) de acuerdo con el método del Ejemplo 10a). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con 50% de acetato de etilo en iso-hexano para dar el compuesto del sub-título (3.91 g).

- RMN ¹H δ (CDCl₃) 7.16-7.05 (m, 4H), 3.71 (q, 2H), 3.41-3.32 (m, 2H), 3.31-3.16 (m, 2H), 2.83-2.74 (m, 2H), 2.71 (t, 2H), 2.62 (q, 2H), 2.50 (t, 2H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.22 (t, 3H)

c) *tert*-Butil [2-(4-etilfenil)etil]{3-[(2-oxoetil)tio]propil}carbamato

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de *tert*-Butil [2-(4-etilfenil)etil]{3-[(2-hidroxietil)tio]propil}carbamato (Ejemplo 13b), 200 mg) de acuerdo con el método del Ejemplo 1b). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con 20% de acetato de etilo en iso-hexano para dar el compuesto del subtítulo (106 mg).

m/e 266 ((M-BOC)+H⁺, 100%)

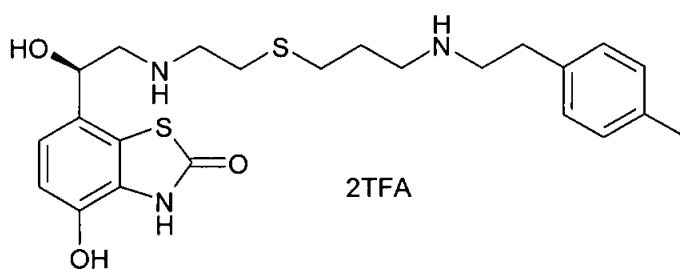
d) *tert*-Butil [2-(4-etilfenil)etil]{3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil)tio]propil}carbamato

El compuesto del título se preparó a partir de clorhidrato de 7-[(1*R*)-2-Amino-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona (Ejemplo 4b), 76 mg) y *tert*-Butil [2-(4-etilfenil)etil]{3-[(2-oxoetil)tio]propil}carbamato (Ejemplo 13c), 106 mg) de acuerdo con el método del Ejemplo 5e). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con 1% de amoníaco acuoso concentrado y 10% de metanol en diclorometano para dar el compuesto del título (95 mg).

m/e 576 (M+H⁺, 100%)

Ejemplo 14

7-[(1*R*)-2-({2-[(3-[(2-(4-Etilfenil)etil]amino)propil)tio]etil}amino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona



25

El compuesto del título se preparó a partir de *tert*-butil[2-(4-etilfenil)etil]{3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil)tio]propil}carbamato (Ejemplo 13d), 95 mg) de acuerdo con el método del Ejemplo 11. El residuo se purificó mediante HPLC de fase reversa usando una elución con gradiente de 5% a 75% de acetonitrilo en ácido trifluoroacético acuoso para dar el compuesto del título (28 mg)

30

m/e 476 (M+H⁺, 100%)

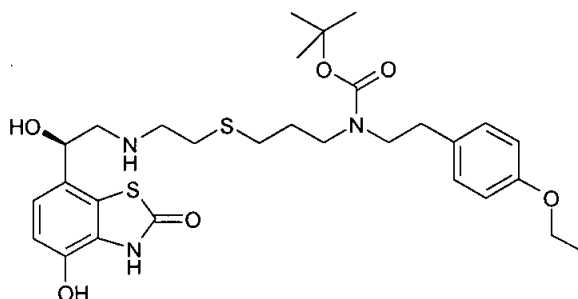
95

RMN ^1H δ (DMSO) 11.68 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.88-8.76 (m, 1H), 8.73-8.55 (m, 3H), 7.17 (4H, s), 6.92 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.93-4.85 (m, 1H), 3.21-2.96 (m, 8H), 2.90-2.71 (m, 4H), 2.66-2.53 (m, 4H), 1.86 (quinteto, 2H), 1.16 (t, 3H)

5

Ejemplo 15

***tert*-Butil [2-(4-etoxifenil)etil]{3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)tio]propil}carbamato**



10 **a) *tert*-Butil alil[2-(4-etoxifenil)etil]carbamato**

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de *tert*-butil [2-(4-etoxifenil)etil]carbamato (5.0 g) de acuerdo con el método del Ejemplo 13a). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con 5% de acetato de etilo en isohexano para dar el compuesto del

15 subtítulo (3.01 g).

RMN ^1H δ (CDCl_3) 7.12-7.02 (m, 2H), 6.81 (d, 2Hd), 5.81-5.67 (m, 1H), 5.14-5.04 (m, 2H), 4.00 (q, 2H), 3.81-3.64 (m, 2H), 3.39-3.29 (m, 2H), 2.79-2.70 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.40 (t, 3H)

20

b) *tert*-Butil [2-(4-etoxifenil)etil]{3-[(2-hidroxietil)tio]propil}carbamato

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de *tert*-butil alil[2-(4-etoxifenil)etil]carbamato (Ejemplo 15a), 3.3 g) de acuerdo con el método del Ejemplo 10a). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre

25 gel de sílice, eluyendo con 50% de acetato de etilo en isohexano para dar el compuesto del subtítulo (3.87 g).

RMN ^1H δ (CDCl_3) 7.13-7.03 (m, 2H), 6.84-6.79 (m, 2H), 4.01 (q, 2H), 3.76-3.66 (m, 2H), 3.38-3.29 (m, 2H), 3.28-3.13 (m, 2H), 2.79-2.69 (m, 4H), 2.52-2.45 (m, 2H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.40 (t, 3H)

30

c) *tert*-Butil [2-(4-etoxifenil)etil]{3-[(2-oxoetil)tio]propil}carbamato

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de *tert*-butil [2-(4-etoxifenil)etil]{3-[(2-hidroxietil)tio]propil}carbamato (Ejemplo 15b), 600 mg) de acuerdo con el método del Ejemplo 1b). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con 20% de acetato de etilo en iso-hexano para dar el compuesto del subtítulo (170 mg).

m/e 282 ((M-BOC)+H⁺, 100%)

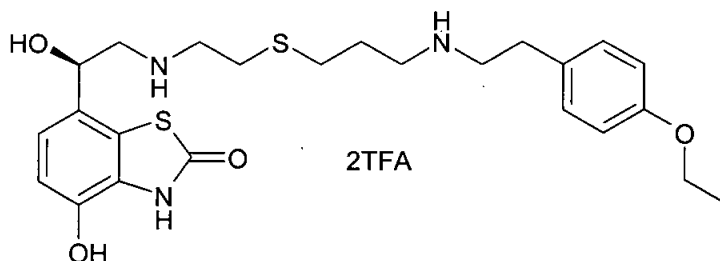
d) *tert*-Butil [2-(4-etoxifenil)etil]{3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)tio]propil}carbamato

El compuesto del título se preparó a partir de clorhidrato de 7-[(1*R*)-2-Amino-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona (Ejemplo 4b), 117 mg) y *tert*-Butil [2-(4-etilfenil)etil]{3-[(2-oxoetil)tio]propil}carbamato (Ejemplo 15c), 170 mg) de acuerdo con el método del Ejemplo 5e). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con 1% de amoníaco acuoso concentrado y 10% de metanol en diclorometano para dar el compuesto del título (120 mg).

m/e 592 (M+H⁺, 100%)

Ejemplo 16

7-[(1*R*)-2-{(2-[(3-{2-(4-Etoxifenil)etil]amino}propil)tio)etil]amino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona



El compuesto del título se preparó a partir de *tert*-butil [2-(4-etoxifenil)etil]{3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)tio]propil}carbamato (Ejemplo 15d), 120 mg) de acuerdo con el método del Ejemplo 11. El residuo se purificó mediante HPLC de fase reversa usando una elución con gradiente de 5% a 75% de acetonitrilo en ácido trifluoroacético acuoso para dar el compuesto del título (49 mg)

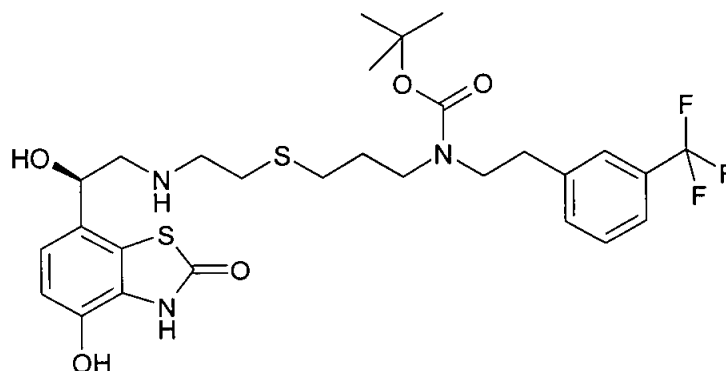
m/e 492 (M+H⁺, 100%)

RMN ^1H δ (DMSO) 11.67 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.89-8.77 (m, 1H), 8.72-8.55 (m, 3H), 7.16 (d, 2H), 6.94-6.86 (m, 3H), 6.77 (d, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.92-4.86 (m, 1H), 3.99 (q, 2H), 3.20-2.98 (m, 8H), 2.86-2.73 (m, 4H), 2.62 (t, 2H), 1.86 (quinteto, 2H), 1.31 (t, 3H)

5

Ejemplo 17

***tert*-Butil {3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil]tio]propil}{2-[3-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato**



10 **a) *tert*-Butil alil{2-[3-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato**

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de *tert*-butil {2-[3-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato (3.11 g) de acuerdo con el método del Ejemplo 13a). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con 5% de acetato de etilo en iso-hexano para dar el compuesto del subtítulo (1.39 g).

15

RMN ^1H δ (CDCl₃) 7.50-7.31 (m, 4H), 5.74 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.88-3.65 (m, 2H), 3.46-3.35 (m, 2H), 2.88 (s, 2H), 1.46 (9H, t)

20 **b) *tert*-Butil {3-[(2-hidroxi)etil]tio]propil}{2-[3-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato**

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de *tert*-butil alil{2-[3-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato (Ejemplo 17a), 1.39 g) de acuerdo con el método del Ejemplo 10a). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con 50% de acetato de etilo en isohexano para dar el compuesto del subtítulo (1.23 g).

25

RMN ^1H δ (CDCl₃) 7.55-7.31 (m, 4H), 3.71 (quinteto, 2H), 3.45-3.37 (m, 2H), 3.32-3.12 (m, 2H), 2.94-2.83 (m, 2H), 2.72 (t, 2H), 2.54-2.45 (m, 2H), 1.85-1.71 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)

30

c) *tert*-Butil {3-[(2-oxoetil)tio]propil}{2-[3-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato

A una solución de *tert*-butil {3-[(2-hidroxietil)tio]propil}{2-[3-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato (Ejemplo 17b), 600 mg) en diclorometano (12 ml) se adicionó peryodinano Dess-Martin (624 mg) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno durante una hora. Ésta se lavó con solución diluida de hidróxido de sodio, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con 20% de acetato de etilo en isohexano para dar el compuesto del subtítulo (390 mg).

m/e 404 (M-H-, 100%)

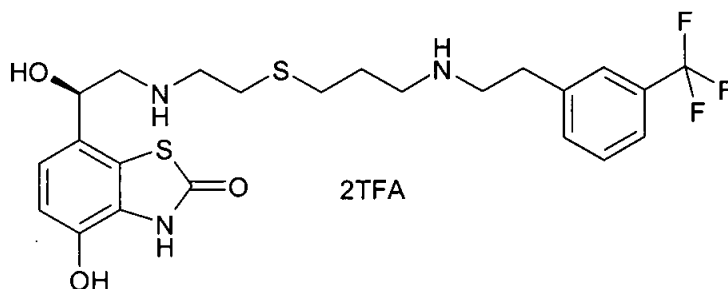
d) *tert*-Butil {3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil]tio]propil}{2-[3-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato

El compuesto del título se preparó a partir de clorhidrato de 7-[(1*R*)-2-Amino-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona (Ejemplo 4b), 250 mg) y *tert*-butil {3-[(2-oxoetil)tio]propil}{2-[3-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato (Ejemplo 17c), 390 mg) de acuerdo con el método del Ejemplo 5e). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con 1% de amoniaco acuoso concentrado y 10% de metanol en diclorometano para dar el compuesto del título (223 mg).

m/e 616 (M+H+, 100%)

Ejemplo 18

4-Hidroxi-7-[(1*R*)-1-hidroxi-2-[(2-{3-[(2-[3-(trifluorometil)fenil]etil]amino)propil]tio}etil)amino]etil]-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona



El compuesto del título se preparó a partir de *tert*-butil {3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil]tio]propil}{2-[3-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato (Ejemplo 17d), 223 mg) de acuerdo con el método del Ejemplo 11. El residuo se purificó mediante HPLC de fase reversa

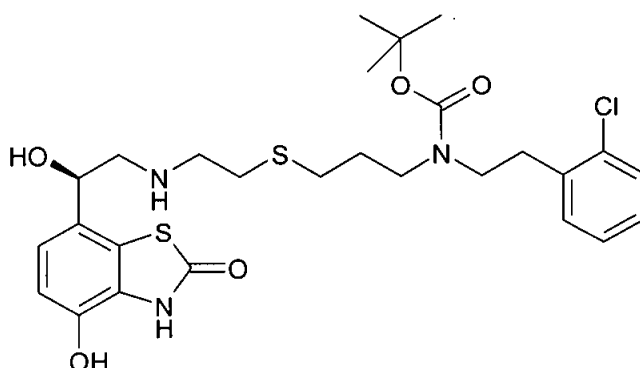
usando una elución con gradiente de 23% a 29% de acetonitrilo en ácido trifluoroacético acuoso para dar el compuesto del título (63 mg).

m/e 516 (M+H⁺, 100%)

- 5 RMN ¹H δ(DMSO) 11.67 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.70 (s, 3H), 7.68-7.58 (m, 4H), 6.92 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.93-4.85 (m, 1H), 3.30-2.97 (m, 10H), 2.84-2.72 (m, 2H), 2.63 (t, 2H), 1.87 (quinteto, 2H)

Ejemplo 19

- 10 ***tert*-Butil [2-(2-clorofenil)etil]{3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)tio]propil}carbamato**



a) *tert*-Butil alil[2-(2-clorofenil)etil]carbamato

- 15 El compuesto del subtítulo se preparó a partir de *tert*-butil [2-(2-clorofenil)etil]carbamato (4.61 g) de acuerdo con el método del Ejemplo 13a). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con 5% de acetato de etilo en isohexano para dar el compuesto del subtítulo (2.58 g).

- 20 RMN ¹H δ (CDCl₃) 7.38-7.30 (m, 1H), 7.23-7.13 (m, 3H), 5.86-5.67 (m, 1H), 5.19-5.05 (m, 2H), 3.88-3.66 (m, 2H), 3.46-3.38 (m, 2H), 3.04-2.90 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)

b) *tert*-Butil [2-(2-clorofenil)etil]{3-[(2-hidroxietil)tio]propil}carbamato

- 25 El compuesto del subtítulo se preparó a partir de *tert*-butil alil[2-(2-clorofenil)etil]carbamato (Ejemplo 19a), 2.00 g) de acuerdo con el método del Ejemplo 10a). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con 50% de acetato de etilo en iso-hexano para dar el compuesto del subtítulo (2.22 g).

RMN ^1H δ (CDCl_3) 7.37-7.31 (m, 1H), 7.22-7.12 (m, 3H), 3.71 (q, 2H), 3.41 (t, 2H), 3.33-3.13 (m, 2H), 3.03-2.91 (m, 2H), 2.72 (t, 2H), 2.55-2.36 (m, 2H), 1.86-1.71 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)

5 **c) *tert*-Butil [2-(2-clorofenil)etil]{3-[(2-oxoetil)tio]propil}carbamato**

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de *tert*-butil [2-(2-clorofenil)etil]{3-[(2-hidroxietil)tio]propil}carbamato (Ejemplo 19b), 600 mg) de acuerdo con el método del Ejemplo 17c). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con 20% de acetato de etilo en iso-hexano para dar el compuesto del subtítulo (240 mg).

m/e 272 ((M-BOC)+H⁺, 100%)

15 **d) *tert*-Butil [2-(2-clorofenil)etil]{3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil)tio]propil}carbamato**

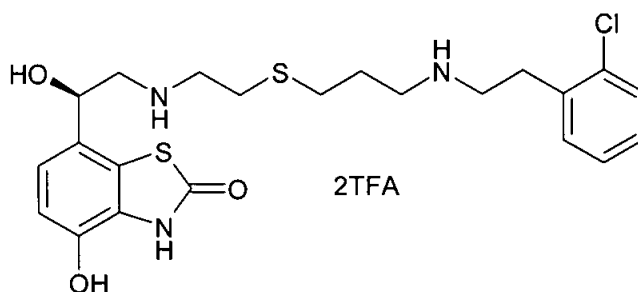
El compuesto del título se preparó a partir de clorhidrato de 7-[(1*R*)-2-Amino-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona (Ejemplo 4b), 170 mg) y *tert*-butil [2-(2-clorofenil)etil]{3-[(2-oxoetil)tio]propil}carbamato (Ejemplo 19c), 240 mg) de acuerdo con el método del Ejemplo 5e). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con 1% de amoniaco acuoso concentrado y 10% de metanol en diclorometano para dar el compuesto del título (157 mg).

m/e 582 (M+H⁺, 100%)

25

Ejemplo 20

7-[(1*R*)-2-[(2-[(3-[(2-(2-Clorofenil)etil]amino)propil)tio]etil]amino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona



30 El compuesto del título se preparó a partir de *tert*-butil [2-(2-clorofenil)etil]{3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil)tio]propil}carbamato (Ejemplo 19d), 157 mg) de acuerdo con el método del Ejemplo 11. El residuo se purificó mediante HPLC de fase reversa usando una

101

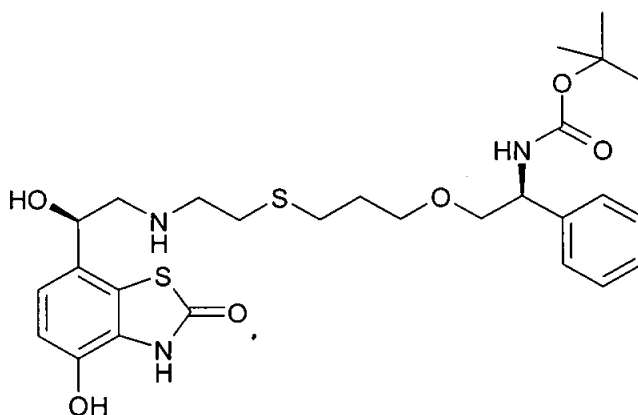
elución con gradiente de 23% a 25% de acetonitrilo en ácido trifluoroacético acuoso para dar el compuesto del título (150 mg)

m/e 482 (M+H⁺, 100%)

- 5 RMN ¹H δ(DMSO) 11.67 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.90-8.63 (m, 4H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.41-7.30 (m, 3H), 6.92 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.92-4.87 (m, 1H), 3.20-3.02 (m, 10H), 2.86-2.72 (m, 2H), 2.63 (t, 2H), 1.88 (quinteto, 3H)

Ejemplo 21

- 10 ***tert*-Butil ((1*S*)-2-{3-[(2-{[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro -1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)tio]propoxi}-1-feniletil)carbamato**



a) *tert*-Butil ((1*S*)-2-{3-[(2-hidroxietil)tio]propoxi}-1-feniletil)carbamato

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de *tert*-butil [(1*S*)-2-(aliloxi)-1-

- 15 feniletil]carbamato (1.00 g) de acuerdo con el método del Ejemplo 10a). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con 50% de acetato de etilo en isohexano para dar el compuesto del subtítulo (1.28 g).

- 20 RMN ¹H δ (CDCl₃) 7.36-7.22 (5H, m), 5.32 (d, 1H), 4.81 (s, 1H), 3.74-3.38 (m, 6H), 2.69 (t, 2H), 2.56 (t, 2H), 1.82 (quinteto, 2H), 1.41 (s, 9H)

b) *tert*-Butil ((1*S*)-2-{3-[(2-oxoetil)tio]propoxi}-1-feniletil)carbamato

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de *tert*-butil ((1*S*)-2-{3-[(2-hidroxietil)tio]propoxi}-1-feniletil)carbamato (Ejemplo 21b), 540 mg) de acuerdo con el método del Ejemplo 17c). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con 20% de acetato de etilo en iso-hexano para dar el compuesto del subtítulo (330 mg).

- 30 m/e 254 ((M-BOC)+H⁺, 100%)

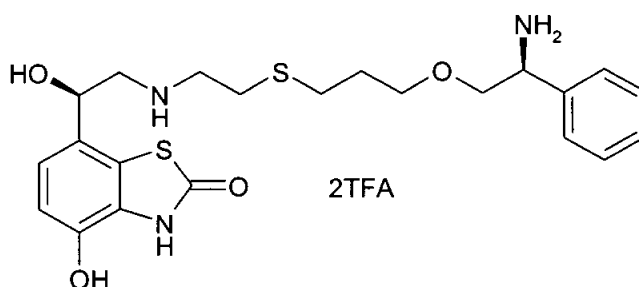
c) *tert*-Butil ((1*S*)-2-{3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)tio]propoxi}-1-feniletil)carbamato

El compuesto del título se preparó a partir de clorhidrato de 7-[(1*R*)-2-Amino-1-hidroxi-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona (Ejemplo 4b), 245 mg) y *tert*-butil ((1*S*)-2-{3-[(2-oxoetil)tio]propoxi}-1-feniletil)carbamato (Ejemplo 21b), 330 mg) de acuerdo con el método del Ejemplo 5e). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con 1% de amoniaco acuoso concentrado y 10% de metanol en diclorometano para dar el compuesto del título (207 mg).

m/e 564 (M+H⁺, 100%)

Ejemplo 22

7-((1*R*)-2-{[2-({3-[(2*S*)-2-Amino-2-feniletoxi]propil)tio]etil]amino}-1-hidroxi-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona



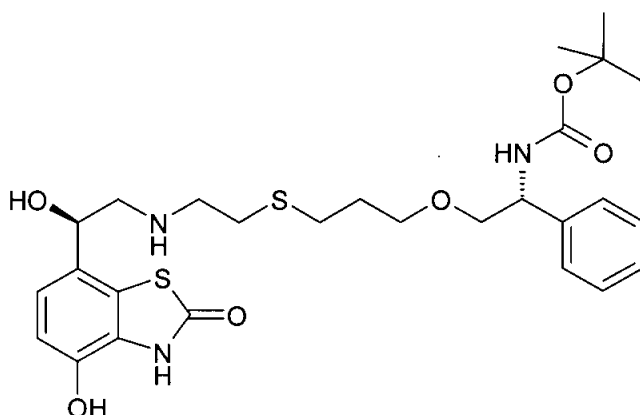
El compuesto del título se preparó a partir de *tert*-butil ((1*S*)-2-{3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)tio]propoxi}-1-feniletil)carbamato (Ejemplo 21c), 207 mg) de acuerdo con el método del Ejemplo 11. El residuo se purificó mediante HPLC de fase reversa usando una elución con gradiente de 9% a 13% de acetonitrilo en ácido trifluoroacético acuoso para dar el compuesto del título (90 mg)

m/e 464 (M+H⁺, 100%)

RMN ¹H δ(DMSO) 11.69 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.45 (s, 3H), 7.52-7.38 (m, 5H), 6.94 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.94-4.87 (m, 1H), 4.55-4.45 (m, 1H), 3.71-3.65 (m, 2H), 3.62-3.48 (m, 2H), 3.20-3.03 (m, 4H), 2.86-2.68 (m, 2H), 2.59 (t, 2H), 1.80 (quinteto, 2H)

Ejemplo 23

***tert*-Butil ((1*R*)-2-{3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)tio]propoxi}-1-feniletil)carbamato**



a) *tert*-Butil ((1*R*)-2-{3-[(2-hidroxietil)tio]propoxi}-1-feniletil)carbamato

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de *tert*-butil [(1*R*)-2-(aliloxi)-1-feniletil]carbamato (1.00 g) de acuerdo con el método del Ejemplo 10a). El
5 producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con 50% de acetato de etilo en iso-hexano para dar el compuesto del subtítulo (1.23 g).

RMN ¹H δ (CDCl₃) 7.36-7.22 (m, 5H), 5.32 (d, 1H), 4.81 (s, 1H), 3.74-3.38 (m, 6H),
10 2.69 (t, 2H), 2.56 (t, 2H), 1.82 (quinteto, 2H), 1.41 (s, 9H)

b) *tert*-Butil ((1*R*)-2-{3-[(2-oxoetil)tio]propoxi}-1-feniletil)carbamato

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de *tert*-butil ((1*R*)-2-{3-[(2-hidroxietil)tio]propoxi}-1-feniletil)carbamato (Ejemplo 23b), 500 mg) de acuerdo
15 con el método del Ejemplo 17c). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con 20% de acetato de etilo en iso-hexano para dar el compuesto del subtítulo (143 mg).

m/e 254 ((M-BOC)+H⁺, 100%)

20

c) *tert*-Butil ((1*R*)-2-{3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro -1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)tio]propoxi}-1-feniletil)carbamato

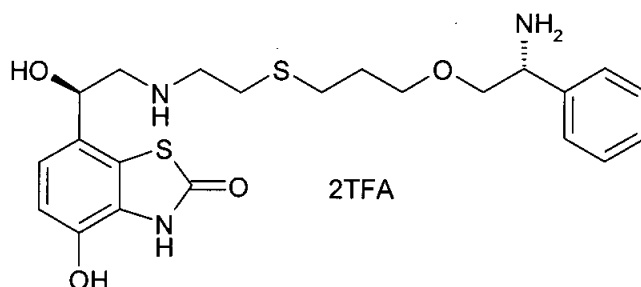
El compuesto del título se preparó a partir de clorhidrato de 7-[(1*R*)-2-Amino-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona (Ejemplo 4b), 106 mg) y *tert*-butil
25 ((1*R*)-2-{3-[(2-oxoetil)tio]propoxi}-1-feniletil)carbamato (Ejemplo 23b), 143 mg) de acuerdo con el método del Ejemplo 5e). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con 1% de amoníaco acuoso concentrado y 10% de metanol en diclorometano para dar el compuesto del título (100 mg).

30

m/e 564 (M+H⁺, 100%)

Ejemplo 24

7-((1*R*)-2-{[2-({3-[(2*R*)-2-Amino-2-feniletoksi]propil}tio)etil]amino}-1-hidroxietil)-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona



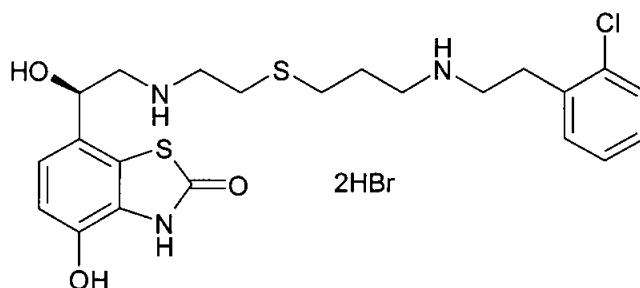
El compuesto del título se preparó a partir de *tert*-butil ((1*R*)-2-{3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)tio]propoxi}-1-feniletil)carbamato (Ejemplo 23c), 100 mg) de acuerdo con el método del Ejemplo 11. El residuo se purificó mediante HPLC de fase reversa usando una elución con gradiente de 9% a 13% de acetonitrilo en ácido trifluoroacético acuoso para dar el compuesto del título (43 mg)

m/e 464 (M+H⁺, 100%)

RMN ¹H δ (DMSO) 11.67 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.43 (s, 3H), 7.50-7.37 (m, 5H), 6.92 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.92-4.85 (m, 1H), 4.48 (s, 1H), 3.67 (d, 2H), 3.61-3.46 (m, 2H), 3.19-3.01 (m, 4H), 2.83-2.68 (m, 2H), 2.57 (t, 2H), 1.78 (quinteto, 2H)

Ejemplo 25

7-[(1*R*)-2-{[2-({3-[(2-(2-Clorofenil)etil]amino}propil)tio]etil}amino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona



El compuesto del título se preparó a partir de *tert*-butil [2-(2-clorofenil)etil]{3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)tio]propil}carbamato (Ejemplo 19d), 5.93 g) de acuerdo con el método del Ejemplo 11. El residuo se purificó mediante HPLC de fase reversa usando una elución con gradiente de 5% a 50% de acetonitrilo en acetato de amonio acuoso.

105

La sal diacetato se disolvió en agua, se basificó con amoníaco acuoso, el sobrenadante se decantó y el residuo se secó bajo alto vacío. Éste se disolvió en etanol, se acidificó con HBr 48%, y el sólido se recolectó mediante filtración para dar el compuesto del título (4.53 g)

5

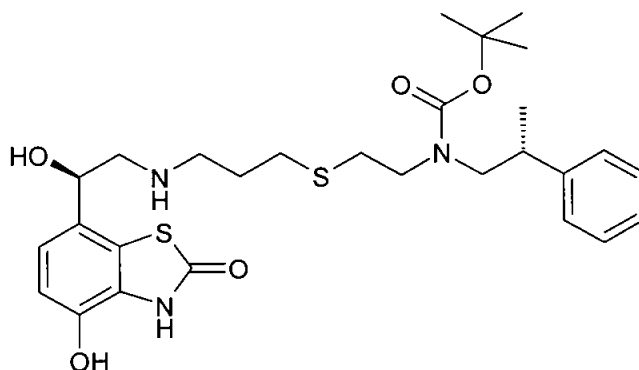
m/e 482 (M+H⁺, 100%)

RMN ¹H δ (DMSO) 11.67 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.70 (s, 4H), 7.50-7.30 (m, 4H), 6.94 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.96-4.90 (m, 1H), 3.22-3.02 (m, 10H), 2.86-2.76 (m, 2H), 2.66 (t, 2H), 1.91 (quinteto, 2H)

10

Ejemplo 26

***tert*-Butil {2-[(3-{[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro -1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}propil)tio]etil}[(2*R*)-2-fenilpropil]carbamato**



15 **a) 3-[(2-oxo-2-{[(2*R*)-2-fenilpropil]amino}etil)tio]propanoato de metilo**

A una solución de ácido [(3-metoxi-3-oxopropil)tio]acético (1.17 g) en diclorometano (25 ml) se adicionó cloruro de oxalilo (1.14 ml) y dimetilformamida (50 ul) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Ésta se concentró al vacío, se disolvió en diclorometano (15 ml) y se adicionó a una solución de [(2*R*)-2-fenilpropil]amina (0.93 ml) y diisopropiletilamina (1.08 ml) en diclorometano (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Ésta se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico diluido, solución de bicarbonato de sodio, y agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el compuesto del subtítulo (1.93 g).

25

m/e 296 (M+H⁺, 100%)

b) ácido 3-[(2-Oxo-2-{[(2*R*)-2-fenilpropil]amino}etil)tio]propanoico

A una solución de 3-[(2-oxo-2-{[(2*R*)-2-fenilpropil]amino}etil)tio]propanoato de metilo (Ejemplo Ba), 1.93g en tetrahydrofurano (40 ml) se adicionó una solución de hidróxido de litio 1M (14.4 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura

30

ambiente durante 18 horas. Ésta se concentró al vacío, el residuo se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico diluido, y se extrajo en acetato de etilo. Ésta se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el compuesto del subtítulo (1.83 g).

5

RMN ^1H δ (CDCl_3) 7.36-7.29 (m, 2H), 7.27-7.20 (m, 3H), 6.85-6.78 (m, 1H), 3.62 (d, 1Ht), 3.35 (ddd, 1H), 3.19 (s, 2H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.60-2.49 (m, 4H), 1.29 (d, 3H)

10 **c) 3-[(2-[(2*R*)-2-Fenilpropil]amino)etil]tio]propan-1-ol**

A una solución de ácido 3-[(2-oxo-2-[(2*R*)-2-fenilpropil]amino)etil]tio]propanoico (Ejemplo Bb), 1.83 g) en tetrahidrofurano (20 ml) se adicionó un complejo de borano tetrahidrofurano 1M (26.2 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1.5 horas. Se enfrió, se detuvo cuidadosamente con metanol, y se concentró al vacío. Se disolvió en metanol, se acidificó con ácido clorhídrico concentrado (4 ml) y se calentó a reflujo durante 15 minutos. Se concentró al vacío, se diluyó con acetato de etilo, y se extrajo en agua. El extracto acuoso se basificó con solución de hidróxido de sodio, y el producto se extrajo en acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el compuesto del subtítulo (1.27 g).

15

RMN ^1H δ (CDCl_3) 7.34-7.29 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 3H), 3.71 (t, 2H), 2.94 (sexteto, 1H), 2.85-2.72 (m, 4H), 2.65-2.55 (m, 4H), 1.78 (quinteto, 2H), 1.29-1.25 (m, 3H)

25 **d) *tert*-Butil {2-[(3-hidroxipropil)tio]etil}[(2*R*)-2-fenilpropil]carbamato**

A una solución de 3-[(2-[(2*R*)-2-fenilpropil]amino)etil]tio]propan-1-ol (Ejemplo Bc), 1.27 g) y trietilamina (0.7 ml) en tetrahidrofurano (30 ml) se adicionó dicarbonato de di-*tert*-butilo (1.09 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se concentró al vacío para dar el compuesto del subtítulo (1.77 g).

30

m/e 254 ((M-BOC)+H⁺, 100%)

RMN ^1H δ (CDCl_3) 7.33-7.27 (m, 2H), 7.24-7.15 (m, 3H), 3.78-3.69 (m, 2H), 3.60-2.91 (m, 5H), 2.68-2.31 (m, 4H), 1.88-1.77 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.25 (d, 3H)

35

e) *tert*-Butil {2-[(3-oxopropil)tio]etil}[(2*R*)-2-fenilpropil]carbamato

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de *tert*-butil {2-[(3-hidroxipropil)tio]etil}[(2*R*)-2-fenilpropil]carbamato (Ejemplo 26d), 400 mg) de acuerdo con el método del Ejemplo 9b). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con 20% de acetato de etilo en isohexano para dar el compuesto del subtítulo (280 mg).

RMN ¹H δ (CDCl₃) 9.75 (t, 1H), 7.34-7.26 (m, 2H), 7.25-7.15 (m, 3H), 3.65-2.88 (5H, m), 2.82-2.28 (m, 6H), 1.43 (s, 9H), 1.25 (d, 3H)

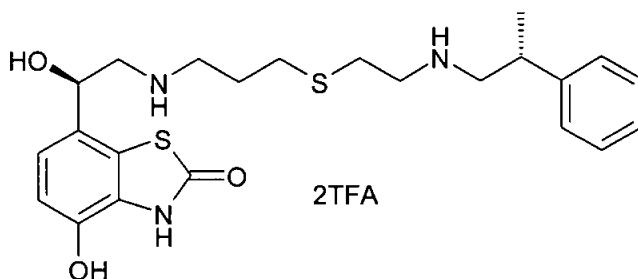
10 **f) *tert*-Butil {2-[(3-{[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro -1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}propil)tio]etil}[(2*R*)-2-fenilpropil]carbamato**

El compuesto del título se preparó a partir de clorhidrato de 7-[(1*R*)-2-Amino-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona (Ejemplo 4b), 150 mg) y *tert*-butil {2-[(3-oxopropil)tio]etil}[(2*R*)-2-fenilpropil]carbamato (Ejemplo 26e), 201 mg) de acuerdo con el método del Ejemplo 5e). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con 1% de amoniaco acuoso concentrado y 10% de metanol en diclorometano para dar el compuesto del título (180 mg).

20 m/e 562 (M+H⁺, 100%)

Ejemplo 27

4-Hidroxi-7-[(1*R*)-1-hidroxi-2-({3-[(2-[(2*R*)-2-fenilpropil]amino)etil]tio}propil)amino)etil]-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona



25

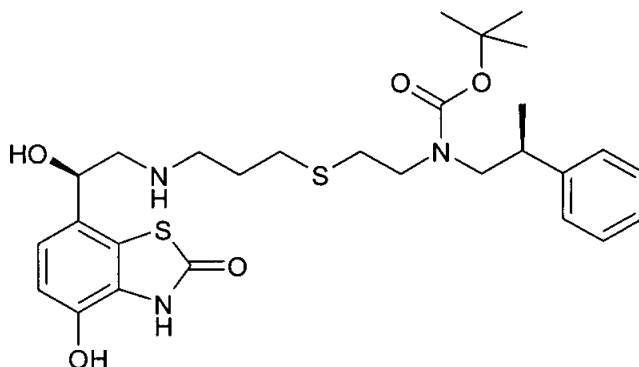
Se agitó una solución de *tert*-butil {2-[(3-{[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}propil)tio]etil}[(2*R*)-2-fenilpropil]carbamato (Ejemplo Bf), 180 mg) en ácido trifluoroacético (3 ml) y diclorometano (3 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se diluyó con tolueno (10 ml) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase reversa usando una elución con gradiente de 10% a 30% de acetonitrilo en ácido trifluoroacético acuoso para dar el compuesto del título (44 mg)

30 m/e 462 (M+H⁺, 100%).

RMN ^1H δ (DMSO) 11.67 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.81-8.60 (m, 3H), 8.42 (s, 1H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.32-7.25 (m, 3H), 6.93 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.87 (dd, 1H), 3.21-2.97 (m, 9H), 2.74 (t, 2H), 2.59 (t, 2H), 1.88 (sexteto, 2H), 1.27 (d, 3H)

Ejemplo 28

***tert*-Butil {2-[(3-[(*(2R)*-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil)amino}propil)tio]etil][(2*S*)-2-fenilpropil]carbamato**



a) 3-[(2-oxo-2-[(*(2S)*-2-fenilpropil)amino]etil)tio]propanoato de Metilo

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de ácido [(3-metoxi-3-oxopropil)tio]acético (1.17 g) y [(*(2S)*)-2-fenilpropil]amina (0.93 ml) de acuerdo con el método del Ejemplo 26a) para dar el compuesto del subtítulo (1.93 g).

m/e 296 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%)

b) ácido 3-[(2-Oxo-2-[(*(2S)*-2-fenilpropil)amino]etil)tio]propanoico

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de 3-[(2-oxo-2-[(*(2S)*)-2-fenilpropil]amino]etil)tio]propanoato de metilo (Ejemplo 28a), 1.93g) de acuerdo con el método del Ejemplo 26b) para dar el compuesto del subtítulo (1.83 g).

m/e 282 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%)

RMN ^1H δ (CDCl_3) 7.36-7.30 (m, 2H), 7.27-7.20 (m, 3H), 6.82-6.76 (m, 1H), 3.62 (dt, 1H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.19 (s, 2H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 4H), 1.29 (d, 3H)

c) 3-[(2-[(*(2S)*-2-Fenilpropil)amino]etil)tio]propan-1-ol

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de ácido 3-[(2-oxo-2-[(*(2S)*)-2-fenilpropil]amino]etil)tio]propanoico (Ejemplo 28b), 1.83g) de acuerdo con el método del Ejemplo 26c) para dar el compuesto del subtítulo (1.19 g).

RMN ^1H δ (CDCl_3) 7.35-7.28 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 3H), 3.71 (t, 2H), 2.94 (sexteto, 1H), 2.85-2.72 (m, 4H), 2.65-2.55 (m, 4H), 1.82-1.74 (m, 2H), 1.27 (d, 3H)

5

d) *tert*-Butil {2-[(3-hidroxiopropil)tio]etil}[(2S)-2-fenilpropil]carbamato

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de 3-[(2-[(2S)-2-fenilpropil]amino)etil]tio]propan-1-ol (Ejemplo 28c), 1.19g) de acuerdo con el método del Ejemplo 26d) para dar el compuesto del subtítulo (1.66 g).

10

m/e 254 ((M-BOC)+H $^+$, 100%)

RMN ^1H δ (CDCl_3) 7.34-7.27 (m, 2H), 7.24-7.14 (m, 3H), 3.77-3.69 (m, 2H), 3.61-2.91 (5H, m), 2.68-2.33 (m, 4H), 1.88-1.77 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.25 (d, 3H)

15

e) *tert*-Butil {2-[(3-oxopropil)tio]etil}[(2S)-2-fenilpropil]carbamato

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de *tert*-butil {2-[(3-hidroxiopropil)tio]etil}[(2S)-2-fenilpropil]carbamato (Ejemplo 28d), 400 mg) de acuerdo con el método del Ejemplo 9b). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con 20% de acetato de etilo en isohexano para dar el compuesto del subtítulo (280 mg).

20

RMN ^1H δ (CDCl_3) 9.75 (t, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.24-7.14 (m, 3H), 3.62-2.90 (m, 5H), 2.81-2.29 (m, 6H), 1.43 (s, 9H), 1.25 (d, 3H)

25

f) *tert*-Butil {2-[(3-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)propil]tio]etil}[(2S)-2-fenilpropil]carbamato

El compuesto del título se preparó a partir de clorhidrato de 7-[(1R)-2-Amino-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona (Ejemplo 4b), 150 mg) y *tert*-butil {2-[(3-oxopropil)tio]etil}[(2S)-2-fenilpropil]carbamato (Ejemplo De), 201 mg) de acuerdo con el método del Ejemplo 5e). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con 1% de amoniaco acuoso concentrado y 10% de metanol en diclorometano para dar el compuesto del título (180 mg).

30

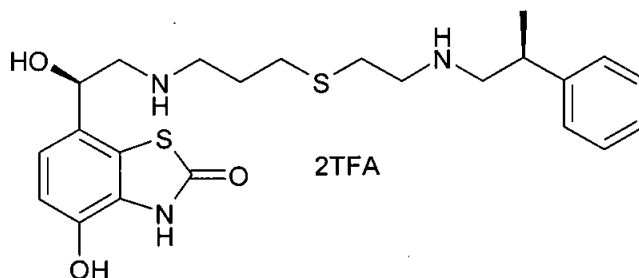
35

m/e 562 (M+H $^+$, 100%)

Ejemplo 29

110

4-Hidroxi-7-[(1*R*)-1-hidroxi-2-({3-[(2*S*)-2-fenilpropil]amino}etil)tio]propil]aminoetil]-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona



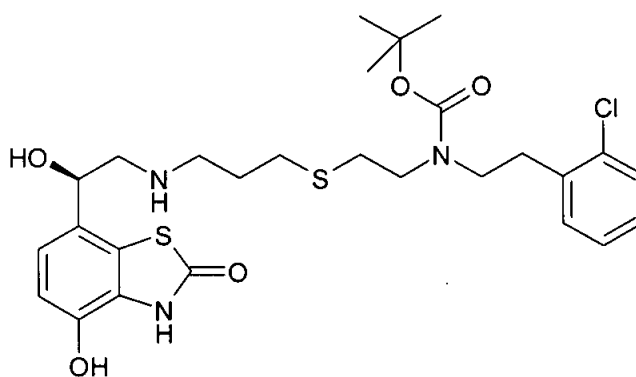
El compuesto del título se preparó a partir de *tert*-butil {2-[(3-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}propil)tio]etil}[(2*S*)-2-fenilpropil]carbamato (Ejemplo 28f), 180 mg) de acuerdo con el método del Ejemplo 27. El residuo se purificó mediante HPLC de fase reversa usando una elución con gradiente de 10% a 30% de acetonitrilo en ácido trifluoroacético acuoso para dar el compuesto del título (59 mg).

m/e 462 (M+H⁺, 100%)

RMN ¹H δ (DMSO) 11.67 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.78-8.56 (m, 3H), 8.39 (s, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.33-7.25 (m, 3H), 6.93 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.87 (d, 1H), 3.22-2.97 (m, 9H), 2.73 (t, 2H), 2.59 (t, 2H), 1.87 (sexteto, 2H), 1.27 (d, 3H)

Ejemplo 30

***tert*-Butil [2-(2-clorofenil)etil]{2-[(3-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}propil)tio]etil}carbamato**



a) 3-[(2-[(2-(2-clorofenil)etil]amino)-2-oxoetil]tio]propanoato de metilo

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de ácido [(3-metoxi-3-oxopropil)tio]acético (1.17 g) y [2-(2-clorofenil)etil]amina (0.91 ml) de acuerdo con el método del Ejemplo 26a) para dar el compuesto del subtítulo (2.06 g).

m/e 316 (M+H⁺, 100%)

AAA

b) ácido 3-[(2-{[2-(2-Clorofenil)etil]amino}-2-oxoetil)tio]propanoico

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de 3-[(2-{[2-(2-clorofenil)etil]amino}-2-oxoetil)tio]propanoato de metilo (Ejemplo 30a), 2.06g de acuerdo con el método del Ejemplo 26b) para dar el compuesto del subtítulo (1.97 g).

5

m/e 302 (M+H⁺, 100%)

RMN ¹H δ (CDCl₃) 7.38-7.34 (m, 1H), 7.26-7.16 (m, 3H), 7.03-6.96 (m, 1H), 3.59 (q, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.74 (t, 2H), 2.63 (t, 2H)

10 c) 3-[(2-{[2-(2-Clorofenil)etil]amino}etil)tio]propan-1-ol

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de ácido 3-[(2-{[2-(2-clorofenil)etil]amino}-2-oxoetil)tio]propanoico (Ejemplo 30b), 1.97g de acuerdo con el método del Ejemplo 26c) para dar el compuesto del subtítulo (1.00 g).

15 RMN ¹H δ (CDCl₃) 7.37-7.32 (m, 1H), 7.26-7.13 (m, 3H), 3.75 (t, 2H), 2.98-2.84 (m, 6H), 2.72-2.62 (m, 4H), 1.87-1.79 (m, 2H)

d) *tert*-Butil [2-(2-clorofenil)etil]{2-[(3-hidroxipropil)tio]etil}carbamato

20 El compuesto del subtítulo se preparó a partir de 3-[(2-{[2-(2-clorofenil)etil]amino}etil)tio]propan-1-ol (Ejemplo 30c), 1.00g de acuerdo con el método del Ejemplo 26d) para dar el compuesto del subtítulo (1.37 g).

m/e 274 ((M-BOC)+H⁺, 100%)

25 RMN ¹H δ (CDCl₃) 7.38-7.31 (m, 1H), 7.21-7.13 (m, 3H), 3.79-3.70 (m, 2H), 3.49-3.20 (m, 4H), 3.03-2.90 (m, 2H), 2.73-2.51 (m, 4H), 1.89-1.80 (m, 2H), 1.50-1.37 (m, 9H)

e) *tert*-Butil [2-(2-clorofenil)etil]{2-[(3-oxopropil)tio]etil}carbamato

30 El compuesto del subtítulo se preparó a partir de *tert*-butil [2-(2-clorofenil)etil]{2-[(3-hidroxipropil)tio]etil}carbamato (Ejemplo 30d), 420 mg de acuerdo con el método del Ejemplo 9b). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con 20% de acetato de etilo en iso-hexano para dar el compuesto del subtítulo (282 mg).

35 RMN ¹H δ (CDCl₃) 9.77 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.22-7.12 (m, 3H), 3.46 (t, 2H), 3.39-3.19 (m, 2H), 3.04-2.90 (m, 2H), 2.87-2.53 (m, 6H), 1.50-1.37 (m, 9H)

112

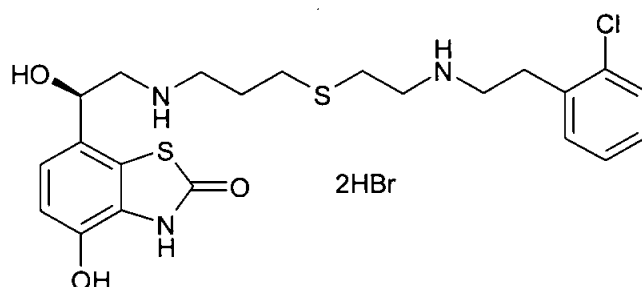
f) *tert*-Butil [2-(2-clorofenil)etil]{2-[(3-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}propil)tio]etil}carbamato

El compuesto del título se preparó a partir de clorhidrato de 7-[(1*R*)-2-Amino-1-hidroxi-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona (Ejemplo 4b), 150 mg y *tert*-butil [2-(2-clorofenil)etil]{2-[(3-oxopropil)tio]etil}carbamato (Ejemplo 30e), 212 mg de acuerdo con el método del Ejemplo 5e). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con 1% de amoniaco acuoso concentrado y 10% de metanol en diclorometano para dar el compuesto del título (176 mg).

m/e 582 (M+H⁺, 100%)

Ejemplo 31

7-[(1*R*)-2-({3-[(2-[(2-Clorofenil)etil]amino}etil)tio]propil)amino)-1-hidroxi-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona



El compuesto del título se preparó a partir de *tert*-butil [2-(2-clorofenil)etil]{2-[(3-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}propil)tio]etil}carbamato (Ejemplo 30f), 176 mg) de acuerdo con el método del Ejemplo 27. El residuo se disolvió en etanol, se acidificó con ácido bromhídrico 5% y se concentró al vacío, no a sequedad. Se trituro con acetonitrilo y el sólido se recolectó mediante filtración para dar el compuesto del título (164 mg).

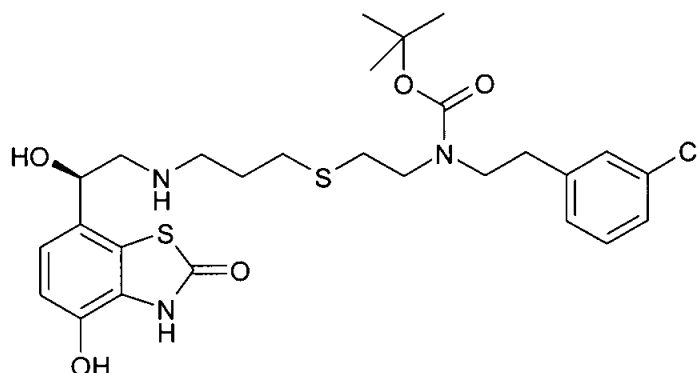
m/e 482 (M+H⁺, 100%)

RMN ¹H δ (DMSO) 11.67 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.81-8.60 (m, 4H), 7.51-7.29 (m, 4H), 6.95 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.44 (d, 1H), 4.96-4.88 (m, 1H), 3.26-2.99 (m, 10H), 2.80 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 1.99-1.85 (m, 2H)

Ejemplo 32

***tert*-Butil [2-(3-clorofenil)etil]{2-[(3-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}propil)tio]etil}carbamato**

113



a) 3-[(2-[(2-(3-clorofenil)etil]amino)-2-oxoetil]tio]propanoato de metilo

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de ácido [(3-metoxi-3-oxopropil)tio]acético (1.17 g) y [2-(3-clorofenil)etil]amina (0.91 ml) de acuerdo con el método del Ejemplo 26a) para dar el compuesto del subtítulo (2.06 g).

m/e 316 (M+H⁺, 100%)

b) ácido 3-[(2-[(2-(3-Clorofenil)etil]amino)-2-oxoetil]tio]propanoico

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de 3-[(2-[(2-(3-clorofenil)etil]amino)-2-oxoetil]tio]propanoato de metilo (Ejemplo 32a), 2.06g) de acuerdo con el método del Ejemplo 26b) para dar el compuesto del subtítulo (1.97 g).

m/e 302 (M+H⁺, 100%)

RMN ¹H δ (CDCl₃) 7.26-7.18 (m, 3H), 7.12-7.07 (m, 1H), 7.04-6.97 (m, 1H), 3.56 (dd, 2H), 3.25 (s, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.75-2.69 (m, 2H), 2.66-2.60 (m, 2H)

c) 3-[(2-[(2-(3-Clorofenil)etil]amino)etil]tio]propan-1-ol

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de ácido 3-[(2-[(2-(3-clorofenil)etil]amino)-2-oxoetil]tio]propanoico (Ejemplo 32b), 1.97g) de acuerdo con el método del Ejemplo 26c) para dar el compuesto del subtítulo (1.33 g).

RMN ¹H δ (CDCl₃) 7.25-7.17 (m, 3H), 7.12-7.07 (m, 1H), 3.75 (t, 2H), 2.92-2.76 (m, 6H), 2.70-2.61 (m, 4H), 1.86-1.79 (m, 2H)

d) *tert*-Butil [2-(3-clorofenil)etil]{2-[(3-hidroxiopropil)tio]etil}carbamato

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de 3-[(2-[(2-(3-clorofenil)etil]amino)etil]tio]propan-1-ol (Ejemplo 32c), 1.33g) de acuerdo con el método del Ejemplo 26d) para dar el compuesto del subtítulo (1.82 g).

m/e 274 ((M-BOC)+H⁺, 100%)

114

RMN ^1H δ (CDCl_3) 7.25-7.14 (m, 3H), 7.12-7.00 (m, 1H), 3.78-3.71 (m, 2H), 3.47-3.19 (m, 4H), 2.86-2.75 (m, 2H), 2.73-2.50 (m, 4H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.49-1.40 (m, 9H)

5 **e) *tert*-Butil [2-(3-clorofenil)etil]{2-[(3-oxopropil)tio]etil}carbamato**

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de *tert*-butil [2-(3-clorofenil)etil]{2-[(3-hidroxipropil)tio]etil}carbamato (Ejemplo 32d), 420 mg) de acuerdo con el método del Ejemplo 9b). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con 20% de acetato de etilo en isohexano para dar el compuesto del subtítulo (292 mg).

RMN ^1H δ (CDCl_3) 9.78 (d, 1H), 7.25-7.15 (m, 3H), 7.12-7.00 (m, 1H), 3.41 (d, 2H), 3.37-3.19 (m, 2H), 2.87-2.71 (m, 6H), 2.68-2.52 (m, 2H), 1.50-1.39 (m, 9H)

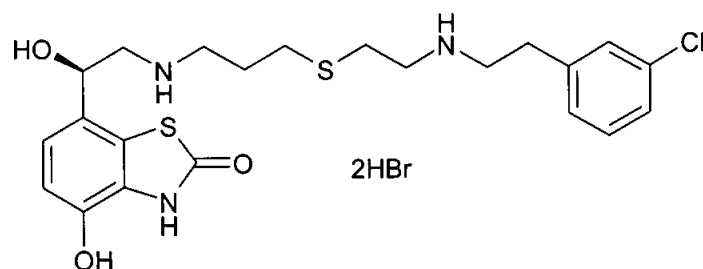
15 **f) *tert*-Butil [2-(3-clorofenil)etil]{2-[(3-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}propil)tio]etil}carbamato**

El compuesto del título se preparó a partir de clorhidrato de 7-[(1*R*)-2-Amino-1-hidroxi-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona (Ejemplo 4b), 150 mg) y *tert*-butil [2-(3-clorofenil)etil]{2-[(3-oxopropil)tio]etil}carbamato (Ejemplo 32e), 212 mg) de acuerdo con el método del Ejemplo 5e). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con 1% de amoniaco acuoso concentrado y 10% de metanol en diclorometano para dar el compuesto del título (172 mg).

25 m/e 582 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%)

Ejemplo 33

7-[(1*R*)-2-[(3-[(2-[(2-(3-Clorofenil)etil]amino)etil)tio]propil]amino)-1-hidroxi-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona



30 El compuesto del título se preparó a partir de *tert*-butil [2-(3-clorofenil)etil]{2-[(3-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}propil)tio]etil}carbamato (Ejemplo 32f), 172 mg) de acuerdo con el método del

Ejemplo 27. El residuo se disolvió en etanol, se acidificó con ácido bromhídrico 5% y se concentró al vacío, no a sequedad. Se trituro con acetonitrilo y el sólido se recolectó mediante filtración para dar el compuesto del título (138 mg).

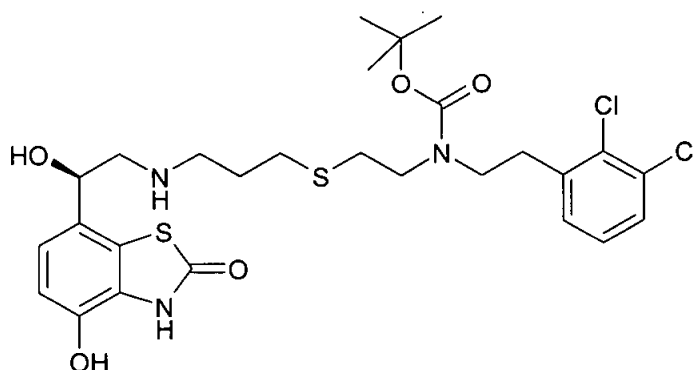
5 m/e 482 (M+H⁺, 100%)

RMN ¹H δ (DMSO) 11.67 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.74-8.58 (m, 4H), 7.42-7.31 (m, 3H), 7.28-7.23 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.96-4.88 (m, 1H), 3.29-2.93 (m, 10H), 2.80 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 1.98-1.85 (m, 2H)

10

Ejemplo 34

tert-Butil [2-(2,3-diclorofenil)etil]{2-[(3-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}propil)tio]etil}carbamato



a) 3-[(2-{[2-(2,3-diclorofenil)etil]amino}-2-oxoetil)tio]propanoato de metilo

15 El compuesto del subtítulo se preparó a partir de ácido [(3-metoxi-3-oxopropil)tio]acético (1.17 g) y [2-(2,3-diclorofenil)etil]amina (1.25 g) de acuerdo con el método del Ejemplo 26a) para dar el compuesto del subtítulo (2.29 g).

m/e 350 (M+H⁺, 100%)

20

b) ácido 3-[(2-{[2-(2,3-Diclorofenil)etil]amino}-2-oxoetil)tio]propanoico

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de 3-[(2-{[2-(2,3-diclorofenil)etil]amino}-2-oxoetil)tio]propanoato de metilo (Ejemplo 34a), 2.29g) de acuerdo con el método del Ejemplo 26b) para dar el compuesto del subtítulo (2.20 g).

25

m/e 336 (M+H⁺, 100%)

RMN ¹H δ (CDCl₃) 7.36 (dd, 1H), 7.18-7.14 (m, 2H), 7.02-6.96 (m, 1H), 3.59 (q, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.05 (t, 2H), 2.78-2.72 (m, 2H), 2.67-2.62 (m, 2H)

30

c) 3-[(2-{[2-(2,3-Diclorofenil)etil]amino}etil)tio]propan-1-ol

116

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de ácido 3-[(2-[(2-(2,3-diclorofenil)etil]amino)-2-oxoetil]tio]propanoico (Ejemplo 34b), 2.20g de acuerdo con el método del Ejemplo 26c) para dar el compuesto del subtítulo (1.16 g).

- 5 RMN ^1H δ (CDCl_3) 7.34 (dd, 1H), 7.19-7.10 (m, 2H), 3.76 (t, 2H), 3.02-2.95 (m, 2H), 2.93-2.84 (m, 4H), 2.72-2.62 (m, 4H), 1.88-1.80 (m, 2H)

d) *tert*-Butil [2-(2,3-diclorofenil)etil]{2-[(3-hidroxipropil)tio]etil}carbamato

- 10 El compuesto del subtítulo se preparó a partir de 3-[(2-[(2-(2,3-diclorofenil)etil]amino)etil]tio]propan-1-ol (Ejemplo 34c), 1.16g de acuerdo con el método del Ejemplo 26d) para dar el compuesto del subtítulo (1.53 g).

m/e 308 ((M-BOC)+H $^+$, 100%)

- 15 RMN ^1H δ (CDCl_3) 7.38-7.31 (m, 1H), 7.18-7.04 (m, 2H), 3.78-3.71 (m, 2H), 3.46 (t, 2H), 3.41-3.21 (m, 2H), 3.07-2.95 (m, 2H), 2.73-2.51 (m, 4H), 1.89-1.81 (m, 2H), 1.49-1.35 (m, 9H)

e) *tert*-Butil [2-(2,3-diclorofenil)etil]{2-[(3-oxopropil)tio]etil}carbamato

- 20 El compuesto del subtítulo se preparó a partir de *tert*-butil [2-(2,3-diclorofenil)etil]{2-[(3-hidroxipropil)tio]etil}carbamato (Ejemplo 34d), 460 mg de acuerdo con el método del Ejemplo 9b). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con 20% de acetato de etilo en isohexano para dar el compuesto del subtítulo (340 mg).

- 25 RMN ^1H δ (CDCl_3) 9.78 (t, 1H), 7.38-7.31 (m, 1H), 7.19-7.03 (m, 2H), 3.47 (t, 2H), 3.39-3.21 (m, 2H), 3.08-2.94 (m, 2H), 2.88-2.53 (6H, m), 1.51-1.33 (9H, m)

f) *tert*-Butil [2-(2,3-diclorofenil)etil]{2-[(3-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro -1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)propil]tio]etil}carbamato

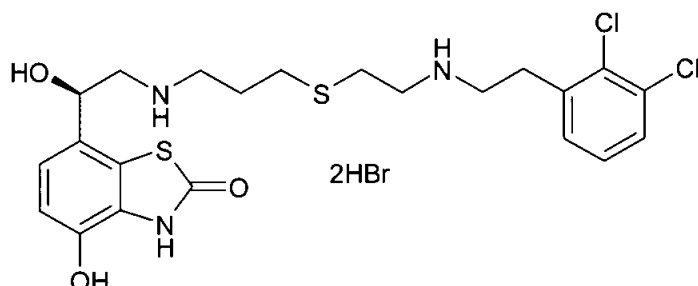
- 30 El compuesto del título se preparó a partir de clorhidrato de 7-[(1*R*)-2-Amino-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona (Ejemplo 4b), 150 mg) y *tert*-butil [2-(2,3-diclorofenil)etil]{2-[(3-oxopropil)tio]etil}carbamato (Ejemplo 34e), 232 mg de acuerdo con el método del Ejemplo 5e). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con 1% de amoniaco acuoso concentrado y 10% de metanol en diclorometano para dar el compuesto del título (180 mg).
- 35

MA

m/e 616 (M+H⁺, 100%)

Ejemplo 35

7-[(1*R*)-2-({2-[(3-{[2-(2,3-Diclorofenil)etil]amino}propil)tio]etil}amino)-1-hidroxi-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona



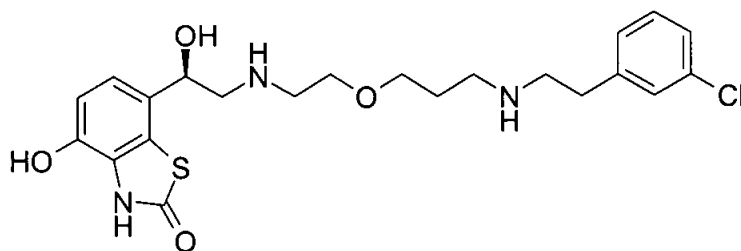
El compuesto del título se preparó a partir de *tert*-butil [2-(2,3-diclorofenil)etil]{2-[(3-{[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}propil)tio]etil}carbamato (Ejemplo 34f), 180 mg) de acuerdo con el método del Ejemplo C. El residuo se disolvió en etanol, se acidificó con ácido bromhídrico 5% y se concentró al vacío, no a sequedad. Se trituro con acetonitrilo y el sólido se recolectó mediante filtración para dar el compuesto del título (158 mg).

m/e 516 (M+H⁺, 100%)

RMN ¹H δ (DMSO) 11.67 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.84-8.59 (m, 4H), 7.63-7.55 (m, 1H), 7.43-7.34 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.97-4.88 (m, 1H), 3.28-2.97 (m, 10H), 2.80 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 1.99-1.84 (m, 2H)

Ejemplo 36

7-((1*R*)-2-{[2-(3-{[2-(3-Clorofenil)etil]amino}propoxi)etil]amino}-1-hidroxi-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona



a) (3-hidroxi)acetato de etilo

Se adicionó diazoacetato de etilo (5.5 g, 5.07 ml) gota a gota durante 1 h a una solución vigorosamente agitada de dímero de acetato de rodio (110 mg) en 1,3-propanodiol (55 g, 52.2 ml) y se agitó durante 20 h adicionales. La mezcla se vertió en agua (1L), se extrajo con acetato de etilo (x3), se lavó con agua (x2), y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó al vacío para dar el compuesto del subtítulo como un aceite café claro (3.9 g).

118

m/e 163 ($M+H^+$, 100%)

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.23 (q, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.81 (q, 2H), 3.70 (t, 2H), 2.78 (t, 1H), 1.85 (quinteto, 2H), 1.30 (t, 3H).

5

b) (3-[[4-metilfenil]sulfonil]oxi}propoxi)acetato de etilo

Se disolvió (3-hidroxipropoxi)acetato de etilo (Ejemplo 36a) (3.8 g) en DCM (50 ml), se adicionó trietilamina (2.85 g, 3.93 ml), seguida de cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (4.9 g) y la reacción se agitó durante 20 h. Se detuvo con agua, se extrajo con DCM, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash eluyendo con 25% de AcOEt/isohexano para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro (5.7 g).

10

15 m/e 317 ($M+H^+$, 100%)

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 4.20 (q, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.57 (t, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.96 (m 2H), 1.28 (t, 3H).

c) (3-{{*tert*-butoxicarbonil}[2-(3-clorofenil)etil]amino}propoxi)acetato de etilo

Se disolvió [2-(3-Clorofenil)etil]amina (650 mg, 581 μ l) en DMF (10 ml), se adicionó trietilamina (850 mg, 1.171 ml), seguida de (3-[[4-metilfenil]sulfonil]oxi}propoxi)acetato de etilo (Ejemplo 36b) (880 mg) y la reacción se agitó a 50 °C durante 20 h. Se enfrió a 0 °C, se adicionó dicarbonato de di-*t*-butilo (1.0 g) y se agitó durante 1 h. Se detuvo con agua, se extrajo con AcOEt, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash eluyendo con 20% de AcOEt/isohexano para dar el compuesto del subtítulo como una goma incolora (700 mg).

25

30 m/e 400 ($M+H^+$, 100%)

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.19 (m, 3H), 7.07 (m, 1H), 4.21 (q, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.40 (t, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.28 (t, 3H).

35

d) *tert*-Butil [2-(3-clorofenil)etil][3-(2-hidroxietoxi)propil]carbamato

Se disolvió (3-{{*tert*-butoxicarbonil}[2-(3-clorofenil)etil]amino}propoxi)acetato de etilo (Ejemplo 36c) (650 mg) en THF (5 ml), se adicionó borohidruro de litio (55

mg) y se agitó durante 5 h. Se detuvo con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash eluyendo con 20% de acetato de etilo /isohexano para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro (510 mg).

m/e 358 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.19 (m, 3H), 7.05 (m, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.45 (t, 2H), 3.26 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

e) 4-metilbencenosulfonato de 2-(3-((*tert*-Butoxicarbonil)[2-(3-clorofenil)etil]amino}propoxi)etilo

Se disolvió *tert*-Butil [2-(3-clorofenil)etil][3-(2-hidroxietoxi)propil]carbamato (Ejemplo d) (500 mg) en DCM (10 ml), se adicionó trietilamina (400 μl), seguida de cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (300 mg) y la reacción se agitó durante 20 h. Se detuvo con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con NaHCO_3 acuoso y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash eluyendo con 20% de acetato de etilo/isohexano para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro (500 mg).

m/e 513 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.19 (m, 3H), 7.06 (m, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.39 (t, 2H), 3.36 (t, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

f) 7-[2-(2-{3-[2-(3-Clorofenil)-etilamino]-propoxi}-etilamino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona

Se disolvió 7-[(1*R*)-2-Amino-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona (100 mg) en DMF (2 ml), se adicionó trietilamina (75.1 mg, 103.4 μl), seguida de 4-metilbencenosulfonato de 2-(3-((*tert*-butoxicarbonil)[2-(3-clorofenil)etil]amino}propoxi)etilo (Ejemplo 36e) (190 mg) y la reacción se agitó a 50 $^\circ\text{C}$ durante 20 h. Se detuvo con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en DCM (2 ml), se adicionó TFA (2 ml) y se agitó durante 1 h. Se adicionó tolueno (5 ml), se evaporó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC de fase reversa con TFA acuoso / CH_3CN como eluyente. El solvente se evaporó al vacío, el residuo se

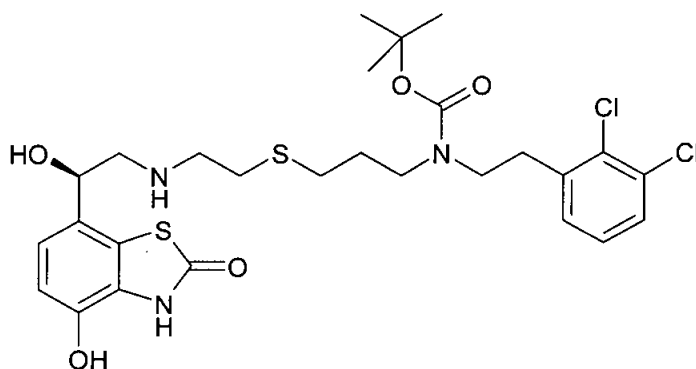
redisolvió en acetonitrilo acuoso 10%, se adicionó HBr acuoso (500 ul) y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco (80 mg).

m/e 466 ($M+H^+$, 100%)

- 5 RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18-7.04 (m, 3H), 6.98 (m, 1H), 6.79-6.70 (m, 1H), 6.60-6.50 (m, 1H), 4.71-4.60 (m, 1H), 3.53-3.24 (m, 4H), 2.90-2.55 (m, 8H), 1.65 (m, 2H), 1.23 (m, 2H).

Ejemplo 37

- 10 ***tert*-Butil [2-(2,3-diclorofenil)etil]{3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)tio]propil}carbamato**



a) *tert*-Butil alil[2-(2,3-diclorofenil)etil]carbamato

- El compuesto del subtítulo se preparó a partir de *tert*-butil [2-(2,3-diclorofenil)etil]carbamato (5.4 g) de acuerdo con el método del Ejemplo 13a). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con 5% de acetato de etilo en isohexano para dar el compuesto del subtítulo (3.9 g).

- 20 RMN ^1H δ (DMSO- d_6) 7.51 (d, 1H), 7.32-7.25 (m, 2H), 5.80-5.70 (m, 1H), 5.16-5.11 (m, 2H), 3.81-3.72 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 2.94 (t, 2H), 1.34-1.17 (m, 9H)

b) *tert*-Butil [2-(2,3-diclorofenil)etil]{3-[(2-hidroxietil)tio]propil}carbamato

- El compuesto del subtítulo se preparó a partir de *tert*-butil alil[2-(2,3-diclorofenil)etil]carbamato (Ejemplo 71a), 3.9 g) de acuerdo con el método del Ejemplo 10a). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con 50% de acetato de etilo en isohexano para dar el compuesto del subtítulo (2.1 g).

RMN ^1H δ (DMSO- d_6) 7.50 (d, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 4.75 (t, 1H) 3.52-3.48 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.22 (s, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.57-2.50 (m, 4H), 1.67 (t, 2H), 1.36-1.22 (m, 9H)

5 **c) *tert*-Butil [2-(2,3-diclorofenil)etil]{3-[(2-oxoetil)tio]propil}carbamato**

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de *tert*-butil [2-(2,3-diclorofenil)etil]{3-[(2-hidroxietil)tio]propil}carbamato (Ejemplo 37b), 820 mg) de acuerdo con el método del Ejemplo 17c). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con 20% de acetato de etilo en isohexano para dar el compuesto del subtítulo (540 mg).

m/e 306 ((M-BOC)+H $^+$, 100%)

15 **d) *tert*-Butil [2-(2,3-diclorofenil)etil]{3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil)tio]propil}carbamato**

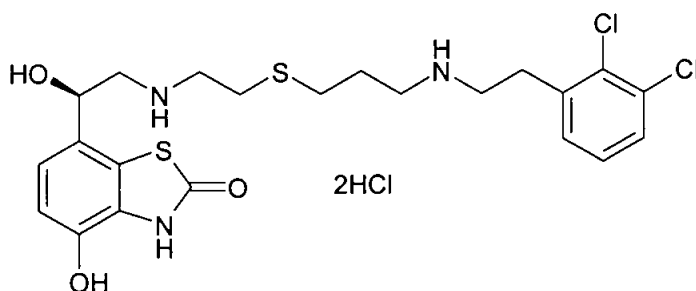
El compuesto del título se preparó a partir de clorhidrato de 7-[(1*R*)-2-Amino-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona (Ejemplo 4b), 350 mg) y *tert*-butil [2-(2,3-diclorofenil)etil]{3-[(2-oxoetil)tio]propil}carbamato (Ejemplo 37c), 540 mg) de acuerdo con el método del Ejemplo 5e). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con 1% de amoniaco acuoso concentrado y 10% de metanol en diclorometano, posteriormente se recristalizó desde acetonitrilo para dar el compuesto del título (190 mg).

m/e 616 (M+H $^+$, 100%)

25

Ejemplo 38

diclorhidrato de 7-[(1*R*)-2-[(2-[(3-[(2-(2,3-Diclorofenil)etil]amino)propil)tio]etil]amino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona



30 El compuesto del título se preparó a partir de *tert*-butil [2-(2,3-diclorofenil)etil]{3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil)tio]propil}carbamato (Ejemplo 37d), 190 mg) disolviéndolo en dioxano (8 ml) y tratando la solución con HCl 4M en dioxano (3 ml) con agitación a temperatura

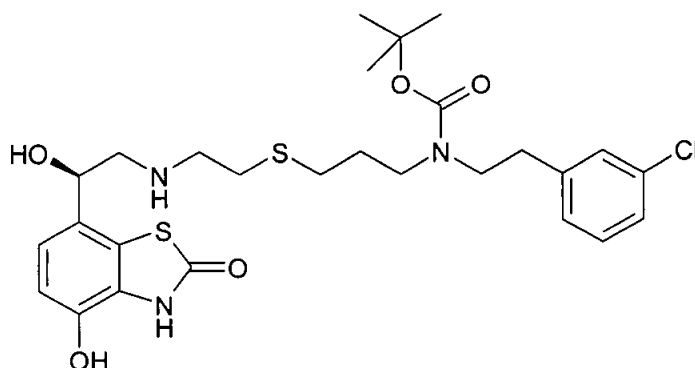
ambiente durante 18 horas. El precipitado resultante se recolectó mediante filtración para dar el compuesto del título (160 mg).

m/e 516 (M+H⁺, 100%)

- 5 RMN ¹H δ (DMSO-d₆) 11.69 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 9.22 (s, 2H), 8.78 (s, 4H), 7.57 (d, 1H), 7.43-7.34 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.97 (d, 1H), 3.18 (s, 6H), 3.09-3.06 (m, 4H), 2.87-2.85 (m, 2H), 2.68 (t, 2H), 1.98-1.94 (m, 2H)

Ejemplo 39

- 10 ***tert*-Butil [2-(3-clorofenil)etil]{3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil)tio]propil}carbamato**



a) *tert*-Butil alil[2-(3-clorofenil)etil]carbamato

- 15 El compuesto del subtítulo se preparó a partir de *tert*-butil [2-(3-clorofenil)etil]carbamato (5.4 g) de acuerdo con el método del Ejemplo 13a). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con 5% de acetato de etilo en isohexano para dar el compuesto del subtítulo (3.9 g).

- 20 RMN ¹H δ (DMSO-d₆) 7.34-7.26 (m, 3H), 7.14 (d, 1H), 5.81-5.68 (m, 1H), 5.15-5.09 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.34 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 1.31 (m, 9H)

b) *tert*-Butil [2-(3-clorofenil)etil]{3-[(2-hidroxi)etil)tio]propil}carbamato

- 25 El compuesto del subtítulo se preparó a partir de *tert*-butil alil[2-(3-clorofenil)etil]carbamato (Ejemplo 39a), 3.9 g) de acuerdo con el método del Ejemplo 10a. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con 50% de acetato de etilo en isohexano para dar el compuesto del subtítulo (3.8 g).

RMN ^1H δ (DMSO- d_6) 7.35-7.25 (m, 3H), 7.15 (d, 1H), 4.75 (t, 1H) 3.55-3.51 (m, 2H), 3.38 (t, 2H), 3.17 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 2.55-2.43 (m, 4H), 1.70 (t, 2H), 1.47-1.36 (m, 9H)

5 **c) *tert*-Butil [2-(3-clorofenil)etil]{3-[(2-oxoetil)tio]propil}carbamato**

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de *tert*-butil [2-(3-clorofenil)etil]{3-[(2-hidroxietil)tio]propil}carbamato (Ejemplo 39b), 1200 mg) de acuerdo con el método del Ejemplo 17c). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con 20% de acetato de etilo en isohexano para dar el compuesto del subtítulo (760 mg).

m/e 272 ((M-BOC)+H $^+$, 100%)

15 **d) *tert*-Butil [2-(3-clorofenil)etil]{3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)tio]propil}carbamato**

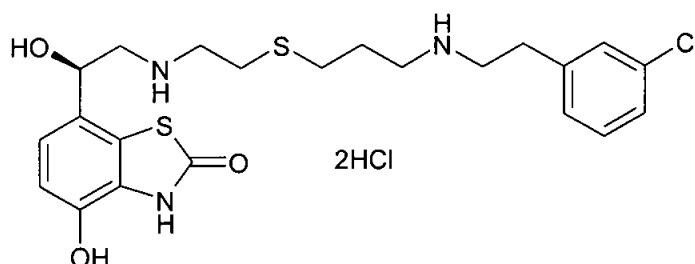
El compuesto del título se preparó a partir de clorhidrato de 7-[(1*R*)-2-Amino-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona (Ejemplo 4b, 540 mg) y *tert*-butil [2-(3-clorofenil)etil]{3-[(2-oxoetil)tio]propil}carbamato (Ejemplo 39c), 760 mg) de acuerdo con el método del Ejemplo 5e). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con 1% de amoniaco acuoso concentrado y 10% de metanol en diclorometano, posteriormente se recristalizó desde acetonitrilo para dar el compuesto del título (190 mg).

m/e 582 (M+H $^+$, 100%)

25

Ejemplo 40

Diclorhidrato de 7-[(1*R*)-2-[(2-[(3-[(2-(3-Clorofenil)etil]amino)propil)tio]etil]amino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona



30 El compuesto del título se preparó a partir de *tert*-butil [2-(3-clorofenil)etil]{3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)tio]propil}carbamato (Ejemplo 39d), 150 mg) disolviéndolo en dioxano (6 ml) y tratando la solución con HCl 4M en dioxano (2.5 ml) con agitación a temperatura

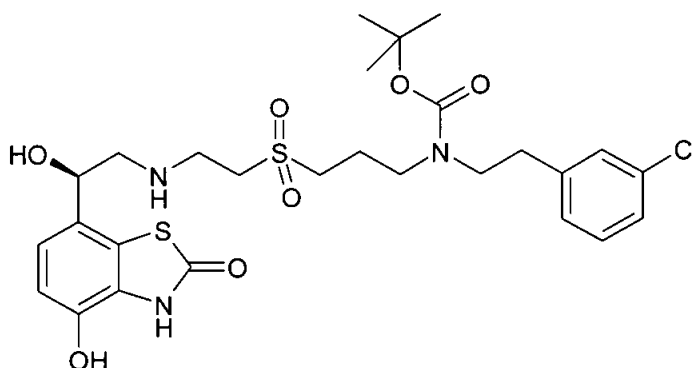
ambiente durante 18 horas. El precipitado resultante se recolectó mediante filtración para dar el compuesto del título (114 mg).

m/e 482 (M+H⁺, 100%)

- 5 RMN ¹H δ (DMSO-d₆) 11.70 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 9.21 (s, 3H), 8.82 (s, 1H), 7.42-7.31 (m, 3H), 7.25 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.99 (q, 1H), 3.15 (t, 4H), 3.04-2.87 (m, 6H), 2.84 (t, 2H), 2.68 (t, 2H), 1.94 (t, 2H)

Ejemplo 41

- 10 ***tert*-Butil [2-(3-clorofenil)etil]{3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro -1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil]sulfonil]propil}carbamato**

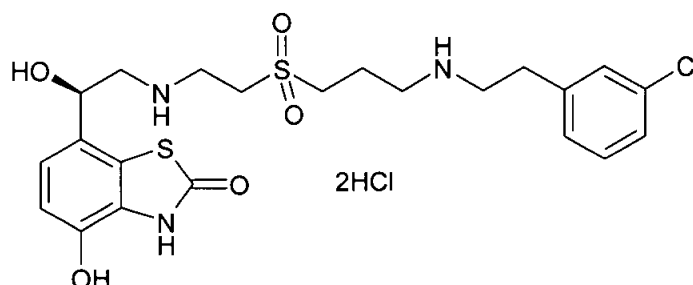


- El compuesto del título se preparó a partir de *tert*-butil [2-(3-clorofenil)etil]{3-[(2-
 15 {[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil]tio]propil}carbamato (Ejemplo 39d), (50 mg) disolviéndolo en acetonitrilo (15 ml) y se adicionó una solución de oxona (80 mg) en agua (15 ml) para que la mezcla se agitara durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se agitó con salmuera, posteriormente se secó con sulfato de sodio para ser concentrada
 20 hasta un sólido que se recrystalizó desde acetonitrilo (21 mg).

m/e 614 (M+H⁺, 100%)

Ejemplo 42

- 25 **Diclorhidrato de 7-[(1*R*)-2-{2-[(3-{2-(3-Clorofenil)etil]amino}propil)sulfonil]etil]amino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona**

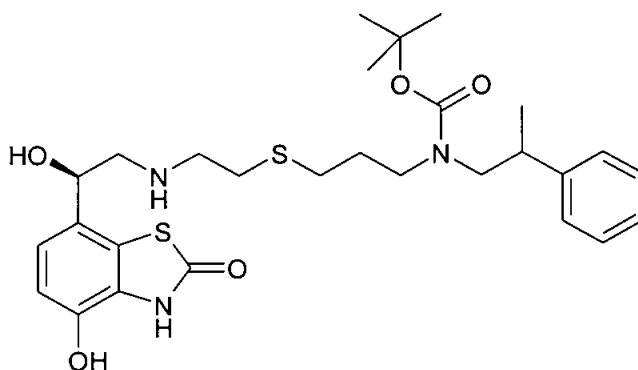


El compuesto del título se preparó a partir de *tert*-butil [2-(3-clorofenil)etil]{3-[(2-
 {[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)
 sulfonil]propil}carbamato (Ejemplo 41d), 21 mg) disolviéndolo en dioxano (1 ml) y
 tratando la solución con HCl 4M en dioxano (0.4 ml) con agitación a temperatura
 ambiente durante 18 horas. El precipitado resultante se recolectó mediante
 filtración y se purificó mediante HPLC de fase reversa usando elución con
 gradiente de 5 a 60% de acetonitrilo en amoniaco acuoso para dar el compuesto
 del título (1.3 mg).

m/e 514 (M+H⁺, 100%)

Ejemplo 43

**(+/-)-*tert*-Butil [2-(fenil)propil]{3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-
 dihidro -1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)tio]propil}carbamato**



a) (+/-)-*tert*-Butil alil[2-(fenil)propil]carbamato

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de (+/-)-*tert*-butil [2-
 (fenil)propil]carbamato (5.8 g) de acuerdo con el método del Ejemplo 13a). El
 producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice,
 eluyendo con 5% de acetato de etilo en isohexano para dar el compuesto del
 subtítulo (3.7 g).

RMN ¹H δ (DMSO-d₆) 7.29 (t, 3H), 7.20 (d, 2H), 5.72-5.62 (m, 1H), 5.06 (d, 2H),
 3.70 (s, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.23 (s, 2H), 3.06-3.03 (m, 1H), 1.33 (m, 9H), 1.15, (d,
 3H)

b) (+/-)-*tert*-Butil [2-(2-fenil)propil]{3-[(2-hidroxipropil)tio]propil}carbamato

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de (+/-)-*tert*-butil alil[2-
 (fenil)propil]carbamato (Ejemplo 77a), 3.7 g) de acuerdo con el método del
 Ejemplo 10a). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre

gel de sílice, eluyendo con 50% de acetato de etilo en isohexano para dar el compuesto del subtítulo (3.3 g).

RMN ^1H δ (DMSO- d_6) 7.30-7.26 (d, 2H), 7.21-7.16 (m, 3H), 4.74 (t, 1H), 3.50 (q, 2H), 3.30 (s, 4H), 3.08 (t, 2H), 2.99-2.94 (m, 1H), 2.53 (t, 2H), 2.39 (t, 2H), 1.32 (s, 9H), 1.16 (s, 3H)

c) (+/-)-*tert*-Butil [2-(fenil)propil]{3-[(2-oxoetil)tio]propil}carbamato

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de (+/-)-*tert*-butil [2-(fenil)propil]{3-[(2-hidroxietil)tio]propil}carbamato (Ejemplo 43b), 700 mg) de acuerdo con el método del Ejemplo 17c). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con 20% de acetato de etilo en isohexano para dar el compuesto del subtítulo (300 mg).

m/e 252 ((M-BOC)+H $^+$, 100%)

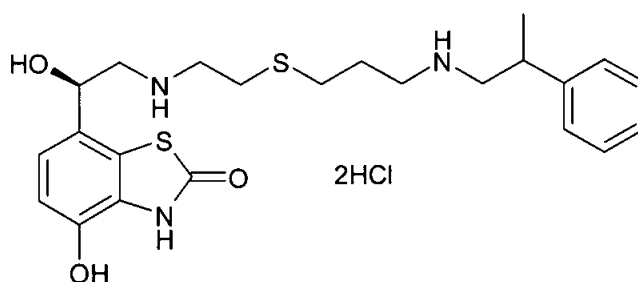
d) (+/-)-*tert*-Butil [2-(fenil)propil]{3-[(2-{[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)tio]propil}carbamato

El compuesto del título se preparó a partir de clorhidrato de 7-[(1*R*)-2-Amino-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona (Ejemplo 4b), 220 mg) y (+/-)-*tert*-butil [2-(fenil)propil]{3-[(2-oxoetil)tio]propil}carbamato (Ejemplo 43c), 300 mg) de acuerdo con el método del Ejemplo 5e). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con 1% de amoniaco acuoso concentrado y 10% de metanol en diclorometano, posteriormente se recristalizó desde acetonitrilo para dar el compuesto del título (180 mg).

m/e 562 (M+H $^+$, 100%)

Ejemplo 44

30 Diclorhidrato de (+/-)-7-[(1*R*)-2-{[2-{[2-(fenil)propil]amino}propil)tio]etil}amino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona



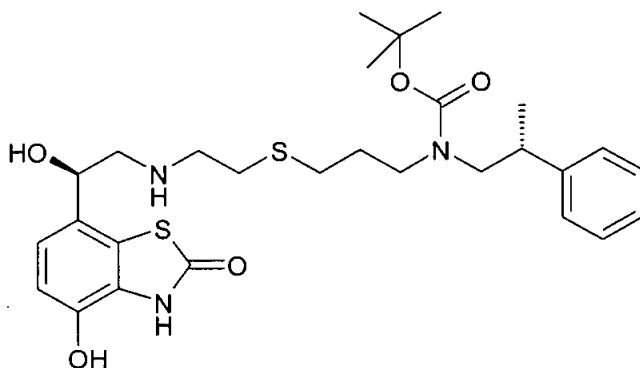
El compuesto del título se preparó a partir de (+/-)-*tert*-butil [2-(fenil)propil]{3-[(2-
 5 {[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil
 tio]propil}carbamato (Ejemplo 43d), 175 mg) disolviéndolo en dioxano (6 ml) y
 tratando la solución con HCl 4M en dioxano (2.5 ml) con agitación a temperatura
 ambiente durante 18 horas. El precipitado resultante se recolectó mediante
 filtración para dar el compuesto del título (84 mg).

m/e 462 (M+H⁺, 100%)

RMN ¹H δ (DMSO-d₆) 11.69 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.92 (1H,s), 8.76
 10 (s, 1H), 8.65 (1H,s), 7.37-7.31 (m, 3H), 7.29-7.25 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 6.78 (d,
 1H), 6.45 (s, 1H), 4.96 (d, 1H), 3.39-3.22 (m, 1H), 3.10 (4H, t), 3.05 (s, 2H), 2.95
 (quinteto, 2H), 2.83 (q, 2H), 2.62 (t, 2H), 1.90 (quinteto, 2H) 1.28 (d, 3H)

Ejemplo 45

15 **(R)-(+)-*tert*-Butil [2-(fenil)propil]{3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-
 dihidro -1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)tio]propil}carbamato**



a) (R)-(+)-*tert*-Butil alil[2-(fenil)propil]carbamato

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de (R)-(+)-*tert*-butil [2-
 20 (fenil)propil]carbamato (5.2 g) de acuerdo con el método del Ejemplo 13a). El
 producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice,
 eluyendo con 5% de acetato de etilo en isohexano para dar el compuesto del
 subtítulo (4.2 g).

25 RMN ¹H δ (DMSO-d₆) 7.29 (t, 3H), 7.20 (d, 2H), 5.72-5.62 (m, 1H), 5.06 (d, 2H),
 3.70 (s, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.23 (s, 2H), 3.06-3.03 (m, 1H), 1.33 (9H, m), 1.15, (d,
 3H)

b) (R)-(+)-*tert*-Butil [2-(2-fenil)propil]{3-[(2-hidroxipropil)tio]propil}carbamato

30 El compuesto del subtítulo se preparó a partir de (R)-(+)-*tert*-butil alil[2-
 (fenil)propil]carbamato (Ejemplo 45a), 4.2 g) de acuerdo con el método del

Ejemplo 10a). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con 50% de acetato de etilo en isohexano para dar el compuesto del subtítulo (3.3 g).

- 5 RMN ^1H δ (DMSO- d_6) 7.30-7.26 (d, 2H), 7.21-7.16 (m, 3H), 4.74 (t, 1H), 3.50 (q, 2H), 3.30 (s, 4H), 3.08 (t, 2H), 2.99-2.94 (m, 1H), 2.53 (t, 2H), 2.39 (t, 2H), 1.32 (s, 9H), 1.16 (s, 3H)

c) (R)-(+)-*tert*-Butil [2-(fenil)propil]{3-[(2-oxoetil)tio]propil}carbamato

- 10 El compuesto del subtítulo se preparó a partir de (R)-(+)-*tert*-butil [2-(fenil)propil]{3-[(2-hidroxietil)tio]propil}carbamato (Ejemplo 45b), 1000 mg) de acuerdo con el método del Ejemplo 17c). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con 20% de acetato de etilo en isohexano para dar el compuesto del subtítulo (800 mg).

- 15 m/e 252 ((M-BOC)+H $^+$, 100%)

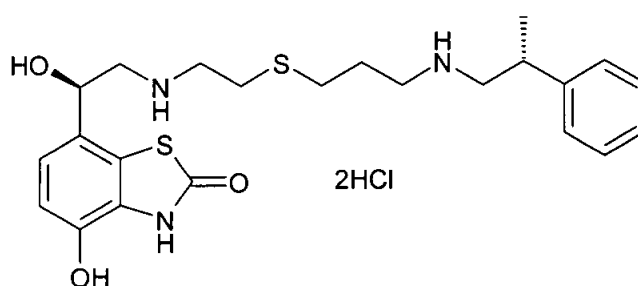
d) (R)-(+)-*tert*-Butil [2-(fenil)propil]{3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro -1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)tio]propil}carbamato

- 20 El compuesto del título se preparó a partir de clorhidrato de 7-[(1*R*)-2-Amino-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona (Ejemplo 4b), 160 mg) y (R)-(+)-*tert*-butil [2-(fenil)propil]{3-[(2-oxoetil)tio]propil}carbamato (Ejemplo 45c), 260 mg) de acuerdo con el método del Ejemplo 5e). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con 1% de amoniaco acuoso concentrado y 10% de metanol en diclorometano, posteriormente se
25 recristalizó desde acetonitrilo para dar el compuesto del título (65 mg).

m/e 562 (M+H $^+$, 100%)

Ejemplo 46

- 30 **Diclorhidrato de (R)-(+)-7-[(1*R*)-2-({2-[(3-[(2-(fenil)propil]amino}propil)tio]etil}amino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona**



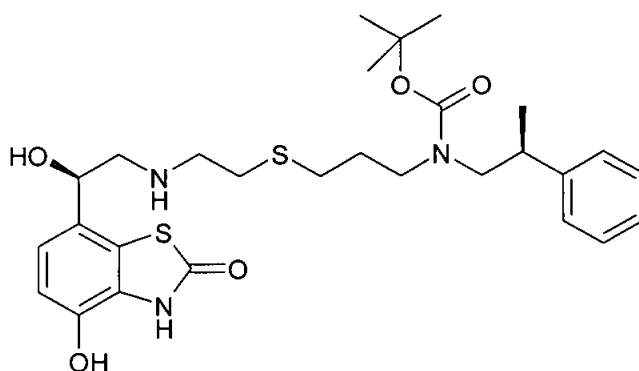
El compuesto del título se preparó a partir de (R)-(+)-*tert*-butil [2-(fenil)propil]{3-
 [(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}
 etil]tio]propil}carbamato (Ejemplo 45d), 63 mg) disolviéndolo en dioxano (2 ml) y
 tratando la solución con HCl 4M en dioxano (0.8 ml) con agitación a temperatura
 ambiente durante 18 horas. El precipitado resultante se recolectó mediante
 filtración para dar el compuesto del título (25 mg).

m/e 462 (M+H⁺, 100%)

RMN ¹H δ (DMSO-d₆) 11.69 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.92 (1H,s), 8.76
 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.37-7.31 (m, 3H), 7.29-7.25 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 6.78 (d,
 1H), 6.45 (s, 1H), 4.96 (d, 1H), 3.39-3.22 (m, 1H), 3.10 (4H, t), 3.05 (s, 2H), 2.95
 (quinteto, 2H), 2.83 (q, 2H), 2.62 (t, 2H), 1.90 (quinteto, 2H) 1.28 (d, 3H)

Ejemplo 47

**(S)-(-)-*tert*-Butil [2-(fenil)propil]{3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-
 dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil]tio]propil}carbamato**



a) (S)-(-)-*tert*-Butil alil[2-(fenil)propil]carbamato

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de (S)-(-)-*tert*-butil [2-(fenil)
 propil]carbamato (4.8 g) de acuerdo con el método del Ejemplo 13a). El producto
 crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con
 5% de acetato de etilo en isohexano para dar el compuesto del subtítulo (4.2 g).

RMN ¹H δ (DMSO-d₆) 7.29 (t, 3H), 7.20 (d, 2H), 5.72-5.62 (m, 1H), 5.06 (d, 2H),
 3.70 (s, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.23 (s, 2H), 3.06-3.03 (m, 1H), 1.33 (m, 9H), 1.15, (d,
 3H)

b) (S)-(-)-*tert*-Butil [2-(2-fenil)propil]{3-[(2-hidroxipropil)tio]propil}carbamato

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de (S)-(-)-*tert*-butil alil[2-(fenil)
 propil]carbamato (Ejemplo 47a), 4.2 g) de acuerdo con el método del Ejemplo
 10a). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de

sílice, eluyendo con 50% de acetato de etilo in isohexano para dar el compuesto del subtítulo (3.4 g).

RMN ^1H δ (DMSO- d_6) 7.30-7.26 (d, 2H), 7.21-7.16 (m, 3H), 4.74 (t, 1H), 3.50 (q, 2H), 3.30 (s, 4H), 3.08 (t, 2H), 2.99-2.94 (m, 1H), 2.53 (t, 2H), 2.39 (t, 2H), 1.32 (s, 9H), 1.16 (s, 3H)

c) (S)-(-)-*tert*-Butil [2-(fenil)propil]{3-[(2-oxoetil)tio]propil}carbamato

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de (S)-(-)-*tert*-butil [2-(fenil)propil]{3-[(2-hidroxietil)tio]propil}carbamato (Ejemplo 47b), 500 mg) de acuerdo con el método del Ejemplo 17c). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con 20% de acetato de etilo en isohexano para dar el compuesto del subtítulo (350 mg).

m/e 252 ((M-BOC)+H $^+$, 100%)

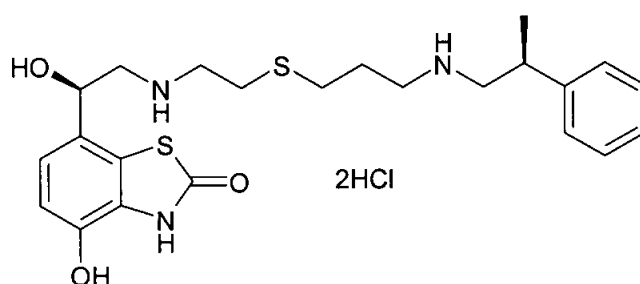
d) (S)-(-)-*tert*-Butil [2-(fenil)propil]{3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro -1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)tio]propil}carbamato

El compuesto del título se preparó a partir de clorhidrato de 7-[(1*R*)-2-Amino-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona (Ejemplo 4b), 150 mg) y (S)-(-)-*tert*-butil [2-(fenil)propil]{3-[(2-oxoetil)tio]propil}carbamato (Ejemplo 47c), 250 mg) de acuerdo con el método del Ejemplo 5e). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con 1% de amoniaco acuoso concentrado y 10% de metanol en diclorometano, posteriormente se recristalizó desde acetonitrilo para dar el compuesto del título (65 mg).

m/e 562 (M+H $^+$, 100%)

Ejemplo 48

30 Diclorhidrato de (S)-(-)-7-[(1*R*)-2-({2-[(3-[(2-(fenil)propil]amino}propil)tio]etil}amino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona



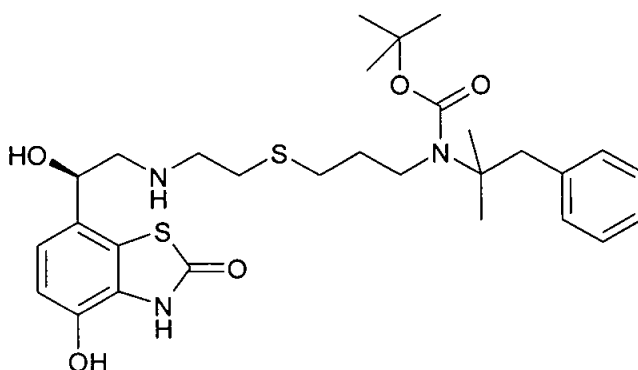
El compuesto del título se preparó a partir de (S)-(-)-*tert*-butil [2-(fenil)propil]{3-[(2-
 5 [[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil
 tio]propil}carbamato (Ejemplo 47d), 84 mg) disolviéndolo en dioxano (2.5 ml) y
 tratando la solución con HCl 4M en dioxano (1.0 ml) con agitación a temperatura
 ambiente durante 18 horas. El precipitado resultante se recolectó mediante
 filtración para dar el compuesto del título (47 mg).

m/e 462 (M+H⁺, 100%)

RMN ¹H δ (DMSO-d₆) 11.69 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.92 (1H,s), 8.76
 10 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.37-7.31 (m, 3H), 7.29-7.25 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 6.78 (d,
 1H), 6.45 (s, 1H), 4.96 (d, 1H), 3.39-3.22 (m, 1H), 3.10 (4H, t), 3.05 (s, 2H), 2.95
 (quinteto, 2H), 2.83 (q, 2H), 2.62 (t, 2H), 1.90 (quinteto, 2H) 1.28 (d, 3H)

Ejemplo 49

15 ***tert*-Butil [2-metil-2-(fenil)propil]{3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-
 dihidro -1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)tio]propil}carbamato**



a) *tert*-Butil alil[2-metil-2-(fenil)propil]carbamato

El compuesto del subtítulo se preparó disolviendo *tert*-butil [2-metil-2-
 20 (fenil)propil]carbamato (3.5 g) en DMF (15 ml). Se lavó hidruro de sodio 60% en
 aceite (0.68g) con isohexano y posteriormente se adicionó a la solución y se
 calentó a 50°C durante 2 horas para dar una suspensión café rojiza. Una vez frío,
 se adicionó bromuro de alilo (1.9 ml) y la mezcla se calentó durante 2 horas
 adicionales para completar la reacción. Una vez fría, la mezcla se detuvo con
 25 salmuera y se extrajo con acetato de etilo (x 3) secando los extractos combinados
 con sulfato de sodio hasta concentrado para dar un aceite café. Este producto
 crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con
 5% de acetato de etilo en isohexano para dar el compuesto del subtítulo (2.80 g).

30 RMN ¹H δ (DMSO-d₆) 7.27 (t, 2H), 7.21 (t, 1H), 7.10 (d, 2H), 5.54-5.47 (m, 1H),
 4.94-4.87 (m, 2H), 3.45 (d, 2H), 3.07 (s, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.36 (s, 6H)

b) *tert*-Butil [2-metil-2-(2-fenil)propil]{3-[(2-hidroxi)propil]tio}propil}carbamato

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de *tert*-butil alil[2-metil-2-(fenil)propil]carbamato (Ejemplo 49a), 2.80 g) de acuerdo con el método del Ejemplo 10a). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con 50% de acetato de etilo en isohexano para dar el compuesto del subtítulo (1.9 g).

RMN ¹H δ (DMSO-d₆) 7.28 (t, 2H), 7.20 (t, 1H), 7.10 (d, 2H), 4.71 (t, 1H), 3.49-3.42 (m, 2H), 3.07 (t, 2H), 2.88 (t, 2H), 2.44 (t, 2H), 2.26 (t, 2H), 1.67 (s, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.30 (s, 6H)

c) *tert*-Butil [2-metil-2-(fenil)propil]{3-[(2-oxoetil)tio]propil}carbamato

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de *tert*-butil [2-metil-2-(fenil)propil]{3-[(2-hidroxi)etil]tio}propil}carbamato (Ejemplo 49b), 600 mg) de acuerdo con el método del Ejemplo 17c). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con 20% de acetato de etilo en isohexano para dar el compuesto del subtítulo (300 mg).

m/e 266 ((M-BOC)+H⁺, 100%)

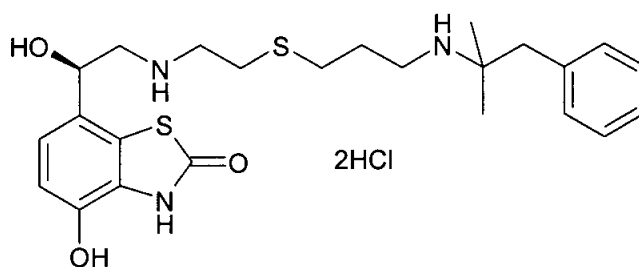
d) *tert*-Butil [2-metil-2-(fenil)propil]{3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro -1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)tio]propil}carbamato

El compuesto del título se preparó a partir de clorhidrato de 7-[(1*R*)-2-Amino-1-hidroxi)etil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona (Ejemplo 4b), 150 mg) y *tert*-butil [2-metil-2-(fenil)propil]{3-[(2-oxoetil)tio]propil}carbamato (Ejemplo 49c), 300 mg) de acuerdo con el método del Ejemplo 5e). El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con 1% de amoniaco acuoso concentrado y 10% de metanol en diclorometano, posteriormente se recristalizó desde acetonitrilo para dar el compuesto del título (60 mg).

m/e 576 (M+H⁺, 100%)

Ejemplo 50

Diclorhidrato de 7-[(1*R*)-2-({2-[(3-[(2-metil-2-(fenil)propil]amino}propil)tio]etil}amino)-1-hidroxi)etil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona



El compuesto del título se preparó a partir de *tert*-butil [2-metil-2-(fenil)propil]{3-
 [(2-{{[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}
 etil)tio]propil}carbamato (Ejemplo 49d), 60 mg) disolviéndolo en dioxano (2 ml) y
 5 tratando la solución con HCl 4M en dioxano (0.8 ml) con agitación a temperatura
 ambiente durante 18 horas. El precipitado resultante se recolectó mediante
 filtración para dar el compuesto del título (15 mg)

m/e 476 (M+H⁺, 100%)

10 RMN ¹H δ (DMSO-d₆) 11.69 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.92 (1H,s), 8.76
 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.20-7.15 (m, 4H), 6.86 (d, 1H), 6.68 (s, 1H),
 4.56 (s, 1H), 3.39-3.22 (m, 6H), 2.54 (s, 6H) 1.62 (s, 2H), 0.95 (s, 6H).

Ensayo Biológico

15 Procedimientos experimentales

Preparación de células

Se cultivaron células H292 en medio RPMI (Roswell Park Memorial Institute) que
 contenía, 10% (v/v) de FBS (suero fetal bovino) y L-glutamina 2 mM. Las células
 20 se cultivaron en recipientes de 225cm² que contenían 25 mL de medio en un
 incubador humidificado a 37°C, 5% de CO₂. Las células se colectaron desde el
 recipiente y se hicieron pases a una dilución 1 en 10 una vez por semana.

Método Experimental

25 Se removió el medio de los recipientes que contenían las células H292, se lavó
 con 10 mL de PBS (amortiguador de fosfato salino) y se reemplazó con 10 mL de
 solución de separación celular AccutaseTM. Los recipientes se incubaron durante
 15 minutos en un incubador humidificado a 37°C, 5% CO₂. Se hizo el conteo de
 la suspensión de células y las células se resuspendieron en medio RPMI (que
 30 contenía 10% (v/v) de FBS y L-glutamina 2 mM) a 0.05 x 10⁶ células por mL. Se
 adicionaron 5000 células en 100 µL a cada pozo de una caja de 96 pozos tratada
 para cultivo de tejidos y las células se incubaron durante toda la noche en un
 incubador humidificado a 37°C, 5% CO₂. Se removió el medio de cultivo, se lavó

dos veces con 100 μL de amortiguador de ensayo y se reemplazó con 50 μL de amortiguador de ensayo. Se permitió que las células permanecieran en reposo a temperatura ambiente durante 20 minutos tras lo cual se adicionaron 25 μL de rolipram (1.2 mM preparada en amortiguador de ensayo que contenía 2.4% (v/v) de dimetilsulfóxido). Las células se incubaron con rolipram durante 10 minutos tras lo cual se adicionaron los compuestos de prueba (preparados como soluciones stock concentradas x4 en amortiguador de ensayo que contenía 4% (v/v) de dimetilsulfóxido) y las células se incubaron durante 10 minutos a temperatura ambiente. La concentración final de rolipram en el ensayo era 300 μM y la concentración final de vehículo era 1.6% (v/v) de dimetilsulfóxido. La reacción se detuvo removiendo los sobrenadantes, lavando una vez con 100 μL de amortiguador de ensayo y reemplazándolo con 50 μL de amortiguador de lisis. La monocapa de células se congeló a -80°C durante 30 minutos (o durante toda la noche).

Detección de cAMP con AlphaScreen™

Se determinó la concentración de cAMP (adenosinmonofosfato cíclico) en el lisado de células usando la metodología AlphaScreen™. La caja de células congeladas se descongeló durante 20 minutos en un agitador de cajas, posteriormente se transfirieron 10 μL del lisado de células a una caja blanca de 96 pozos. Se adicionaron 40 μL de las gotas mixtas de detección AlphaScreen™ (que contenían volúmenes iguales de gotas donoras (pre-incubadas con cAMP biotinilado en la oscuridad durante 30 minutos) y gotas aceptoras) a cada pozo y la caja se incubó a temperatura ambiente durante 10 horas en la oscuridad. La señal de AlphaScreen™ se midió usando un espectrofotómetro EnVision (Perkin-Elmer Inc.) con los ajustes recomendados por el fabricante. Las concentraciones de cAMP se determinaron por referencia a una curva de calibración determinada en el mismo experimento usando concentraciones estándar de cAMP (preparadas en amortiguador de lisis en una caja de 96 pozos tratada para cultivo de tejidos y se congelaron/descongelaron junto con las muestras de prueba) y se detectaron usando el mismo protocolo. Se construyeron curvas de respuesta de concentración para agonistas para determinar tanto Actividad Intrínseca como pEC_{50} . La Actividad Intrínseca se expresó como una fracción con respecto a la máxima actividad 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 abajo.

Tabla 1

Compuesto del	pEC ₅₀	Actividad Intrínseca
Ejemplo 2	9.8	1.0
Ejemplo 4	10.0	0.9
Ejemplo 5	10.2	0.7
Ejemplo 8	10.0	1.0
Ejemplo 12	8.3	0.8

Producción alternativa de cAMP mediada por β2 adrenérgico

5

Preparación de células

Se cultivaron células H292 en un incubador de recipientes de 225cm² a 37°C, 5% CO₂ en medio RPMI que contenía 10% (v/v) de FBS (suero fetal bovino) y L-glutamina 2 mM.

10

Método Experimental

Se removieron las células adherentes H292 de los recipientes de cultivo de tejidos mediante tratamiento con solución de separación celular AccutaseTM durante 15 minutos. Los recipientes se incubaron durante 15 minutos en un incubador humidificado a 37°C, 5% CO₂. Las células separadas se resuspendieron en medio RPMI (que contenía 10% (v/v) de FBS y L-glutamina 2 mM) a 0.05 x 10⁶ células por mL. Se adicionaron 5000 células en 100 µL a cada pozo de una caja de 96 pozos tratada para cultivo de tejidos y las células se incubaron durante toda la noche en un incubador humidificado a 37°C, 5% CO₂. Se removió el medio de cultivo y las células se lavaron dos veces con 100 µL del amortiguador de ensayo y se reemplazaron con 50 µL del amortiguador de ensayo (solución de HBSS que contenía HEPES 10mM pH 7.4 y glucosa 5 mM). Se permitió que las células permanecieran en reposo a temperatura ambiente durante 20 minutos tras lo cual se adicionaron 25 µL de rolipram (1.2 mM preparado en amortiguador de ensayo que contenía 2.4% (v/v) de dimetilsulfóxido). Las células se incubaron con rolipram durante 10 minutos tras lo cual se adicionaron los compuestos de prueba y las células se incubaron durante 60 minutos a temperatura ambiente. La concentración final de rolipram en el ensayo era 300 µM y la concentración final de vehículo era 1.6% (v/v) de dimetilsulfóxido. La reacción se detuvo removiendo los sobrenadantes, lavando una vez con 100 µL de amortiguador de ensayo y

136

remplazando con 50 μL de amortiguador de lisis. La monocapa de células se congeló a -80°C durante 30 minutos (o durante toda la noche).

Detección de cAMP con AlphaScreen™

- 5 Se determinó la concentración de cAMP (adenosinmonofosfato cíclico) en el lisado de células usando la metodología AlphaScreen™. La caja de células congeladas se descongeló durante 20 minutos en un agitador de cajas, posteriormente se transfirieron 10 μL del lisado de células a una caja blanca de 96 pozos. Se adicionaron 40 μL de gotas mixtas de detección AlphaScreen™
- 10 preincubadas con cAMP biotinilado a cada pozo y la caja se incubó a temperatura ambiente durante 10 horas en la oscuridad. La señal de AlphaScreen™ se midió usando un espectrofotómetro EnVision (Perkin-Elmer Inc.) con los ajustes recomendados por el fabricante. Las concentraciones de cAMP se determinaron por referencia a una curva de calibración determinada en el mismo experimento
- 15 usando concentraciones estándar de cAMP. Se construyeron curvas de respuesta de concentración para agonistas y los datos se ajustaron a una ecuación logística de cuatro parámetros para determinar tanto Actividad Intrínseca como pEC_{50} . La Actividad Intrínseca se expresó como una fracción con respecto a la actividad máxima determinada para formoterol en cada experimento. Los
- 20 resultados para los compuestos de la invención se encuentran en la Tabla 2.

Ensayos de Selectividad

$\alpha_1\text{D}$ Adrenérgico

25 Preparación de las Membranas

- Las membranas se prepararon a partir de células embrionarias de riñón humano 293 (HEK293) que expresaban un receptor $\alpha_1\text{D}$ humano recombinante. Estas se diluyeron en el amortiguador de ensayo (HEPES 50mM, EDTA 1mM, gelatina 0.1%, pH 7.4) para dar una concentración final de membranas que dieran una
- 30 ventana clara entre la unión específica máxima y mínima.

Método Experimental

- Los ensayos se realizaron en cajas de polipropileno de 96 pozos de fondo en U. A cada pozo de prueba se adicionaron 10 μL de [^3H]-prazosina (concentración
- 35 final 0.3 nM) y 10 μL del compuesto de prueba (concentración final 10x). Para cada caja de ensayo se obtuvieron 8 réplicas para unión de [^3H]-prazosina en presencia de 10 μL de vehículo (10% (v/v) de DMSO en amortiguador de ensayo;

definiendo la unión máxima) o 10 μ L de BMY7378 (concentración final 10 μ M; definiendo unión no específica (NSB)). Posteriormente, se adicionaron las membranas para lograr un volumen final de 100 μ L. Las cajas se incubaron durante 2 horas a temperatura ambiente y posteriormente se filtraron sobre cajas de filtro GF/B recubiertas con PEI, pre-remojadas durante 1 hora en amortiguador de ensayo, usando un colector de células de cajas de 96 pozos Tomtec. Se realizaron cinco lavados a 4°C con 250 μ L de amortiguador de lavado (HEPES 50mM, EDTA 1mM, pH 7.4) para remover la radioactividad no enlazada. Las cajas se secaron y se sellaron en la parte inferior usando selladores de cajas Packard y se adicionó MicroScint-O (50 μ L) a cada pozo. Las cajas se sellaron (TopSeal A) y se midió la radioactividad enlazada al filtro con un contador de centelleo (TopCount, Packard BioScience) usando un protocolo de conteo de 3 minutos.

La unión específica total (B_0) se determinó restando la NSB promedio de la unión máxima promedio. Los valores de NSB también se restaron de los valores de todos los otros pozos. Estos datos se expresaron como porcentaje de B_0 . Las curvas de efecto de la concentración de compuesto (inhibición de la unión de [^{3} H]-prazosina) se determinaron usando diluciones seriales típicamente en el rango de 0.1 nM a 10 μ M. Los datos se ajustaron a una ecuación logística de cuatro parámetros para determinar la potencia del compuesto, la cual se expresó como pIC50 (logaritmo negativo de la concentración molar que induce un 50% de inhibición de la unión de [^{3} H]-prazosina). Los resultados se muestran en la Tabla 2 a continuación.

β 1 Adrenérgico

Preparación de las Membranas

Las membranas que contenían receptores adrenérgicos beta 1 humanos recombinantes se obtuvieron de Euroscreen. Éstas se diluyeron en amortiguador de ensayo (HEPES 50mM, EDTA 1mM, NaCl 120mM, gelatina 0.1%, pH 7.4) para dar una concentración final de membranas que dieran una ventana clara entre la unión específica máxima y mínima.

Método Experimental

Los ensayos se realizaron en cajas de polipropileno de 96 pozos de fondo en U. Se adicionaron 10 μ L de [^{125} I]-yodocianopindolol (concentración final 0.036 nM) y 10 μ L del compuesto de prueba (concentración final 10x) a cada pozo de prueba. Para cada caja de ensayo se obtuvieron 8 replicas para unión de [^{125} I]-

yodocianopindolol en presencia de 10 μL de vehículo (10% (v/v) de DMSO en amortiguador de ensayo; definiendo la unión máxima) o 10 μL de Propranolol (concentración final 10 μM ; definiendo la unión no específica (NSB)). Posteriormente, se adicionaron las membranas para alcanzar un volumen final de 100 μL . Las cajas se incubaron durante 2 horas a temperatura ambiente y posteriormente se filtraron en cajas de filtro GF/B recubiertas con PEI, pre-remojadas durante 1 hora en amortiguador de ensayo usando un colector de células de cajas de 96 pozos Tomtec. Se realizaron cinco lavados a 4°C con 250 μL de amortiguador de lavado (HEPES 50mM, EDTA 1mM, NaCl 120mM, pH 7.4) para remover la radioactividad no enlazada. Las cajas se secaron y posteriormente se sellaron en la parte inferior usando selladores de cajas Packard y se adicionó MicroScint-O (50 μL) a cada pozo. Las cajas se sellaron (TopSeal A) y la radioactividad enlazada al filtro se midió con un contador de centelleo (TopCount, Packard BioScience) usando un protocolo de conteo de 3 minutos.

La unión específica total (B_0) se determinó restando la NSB promedio de la unión máxima promedio. Los valores de NSB también se restaron de los valores de todos los otros pozos. Estos datos se expresaron como porcentaje de B_0 . Las curvas de efecto de concentración de compuesto (inhibición de unión de [^{125}I]-yodocianopindolol) se determinaron 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, la cual se expresó como pIC_{50} (logaritmo negativo de la concentración molar que induce un 50% de inhibición de unión de [^{125}I]-yodocianopindolol). Los resultados se muestran en la Tabla 2 más abajo.

Dopamina D2

Preparación de las Membranas

Las membranas que contenían receptores humanos de Dopamina de Subtipo D2s se obtuvieron de Perkin Elmer. Éstas se diluyeron en amortiguador de ensayo (HEPES 50mM, EDTA 1mM, NaCl 120mM, gelatina 0.1%, pH 7.4) para dar una concentración final de membranas que dieran una ventana clara entre la unión específica máxima y mínima.

Método Experimental

Los ensayos se realizaron en cajas de polipropileno de 96 pozos con fondo en U. A cada pozo de prueba se adicionaron 30 μ L de [^{3} H]-espiperona (concentración final 0.16 nM) y 30 μ L del compuesto de prueba (concentración final 10x). Para cada caja de ensayo se obtuvieron 8 réplicas de unión de [^{3} H]-espiperona en presencia de 30 μ L de vehículo (10% (v/v) de DMSO en amortiguador de ensayo; definiendo la unión máxima) o 30 μ L de Haloperidol (concentración final 10 μ M; definiendo unión no específica (NSB)). Posteriormente se adicionaron las membranas para alcanzar un volumen final de 300 μ L. Las cajas se incubaron durante 2 horas a temperatura ambiente y posteriormente se filtraron en cajas de filtro GF/B recubiertas con PEI, pre-remojadas durante 1 hora en amortiguador de ensayo, usando un colector de células de cajas de 96 pozos Tomtec. Se realizaron cinco lavados a 4°C con 250 μ L de amortiguador de lavado (HEPES 50mM, EDTA 1mM, NaCl 120mM, pH 7.4) para remover la radioactividad no enlazada. Las cajas se secaron, posteriormente se sellaron en la parte de abajo usando selladores de cajas Packard y se adicionó MicroScint-O (50 μ L) a cada pozo. Las cajas se sellaron (TopSeal A) y se midió la radioactividad enlazada al filtro con un contador de centelleo (TopCount, Packard BioScience) usando un protocolo de conteo de 3 minutos.

Se determinó la unión específica total (B_0) restando la NSB promedio de la unión máxima promedio. Los valores de NSB también se restaron de los valores de todos los otros pozos. Estos datos se expresaron como porcentaje de B_0 . Las curvas de efecto de la concentración del compuesto (inhibición de unión de [^{3} H]-espiperona) se determinaron usando diluciones seriales típicamente en el rango de 0.1 nM a 10 μ M. Los datos se ajustaron a una ecuación logística de cuatro parámetros para determinar la potencia del compuesto, la cual se expresó como pIC_{50} (logaritmo negativo de la concentración molar que induce un 50% de inhibición de unión de [^{3} H]-espiperona).

Los resultados obtenidos para una selección representativa de los compuestos de los Ejemplos se muestran en la Tabla 2 más adelante.

Ensayo de Inicio

Los conejillos de indias Dunkin-Hartley (entre 200 g y 300 g de peso al nacer) fueron suministrados por un establecimiento de cría designado. Los conejillos de indias se sacrificaron mediante dislocación cervical y se removió la tráquea. El

140

tejido conectivo adherente se removió y cada tráquea se cortó en cuatro anillos. Posteriormente los anillos de tejido se unieron a un transductor isométrico. Los tejidos se lavaron y se aplicó una fuerza de 1 g a cada anillo. En todos los experimentos se usó un diseño de curva pareada. Se aplicó una dosis inicial de metacolina 1 μM a los tejidos. Posteriormente se lavaron los tejidos (tres veces, un minuto entre lavados), se aplicó nuevamente la tensión de reposo de 1g y se permitió que los tejidos permanecieran en reposo durante 1 hora para equilibrar. Posteriormente se contrajeron los tejidos con metacolina 1 μM y una vez se obtuvo una respuesta estable, se construyó una curva de respuesta acumulativa de concentración para isoprenalina ($10^{-9} \text{ M} - 10^{-5} \text{ M}$). Posteriormente se lavaron los tejidos (tres veces, un minuto entre lavados) y se permitió que permanecieran en reposo durante una hora. Al finalizar el período de reposo, se contrajeron los tejidos con metacolina 1 μM y se adicionó una concentración $p[A]_{50}$ del compuesto de prueba. Una vez el tejido alcanzó la máxima relajación, se adicionó una concentración $30 \times p[A]_{50}$ del compuesto de prueba. Una vez la respuesta del tejido alcanzó una meseta, se adicionó sotalol 10 μM al baño para confirmar que la relajación era mediada por β_2 .

Los datos se recolectaron usando el software chart4forwindows de ADInstruments, que midió la máxima tensión generada a cada concentración de agonista.

Para cada concentración de la curva de concentración acumulativa de isoprenalina, se calculó la respuesta como % de relajación de la contracción inducida por metacolina. Se trazó una curva de $\log_{10}[\text{agonista}]$ (M) versus porcentaje de inhibición de la contracción inducida por metacolina. Posteriormente, se ajustaron estos datos a un ajuste de curva de regresión no lineal. Para cada experimento, se ajustaron los datos de la curva $E/[A]$ 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 asíntota, línea base, ubicación y pendiente, respectivamente. Se determinaron el $p[A]_{50}$ y la AI de cada curva de

isoprenalina a partir de este ajuste, para determinar si el tejido era viable para generar un tiempo de inicio 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 trazaron en una curva como % de relajación contra tiempo y se calculó y se registró el tiempo que tomaba alcanzar un valor de relajación de 90%.

La adición de una concentración de $30 \times p[A]_{50}$ permitió la determinación del máximo efecto del compuesto en el tejido individual. Por lo tanto, se calculó y se registró el % del máximo efecto del compuesto a la concentración $p[A]_{50}$.

Farmacocinética en 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 evaluó diluyendo una alícuota a una concentración nominal de $50\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ y calibrando contra inyecciones duplicadas de una solución estándar y una QC estándar a esta concentración. Los compuestos se administraron de manera intravenosa 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, se le suministró la dosis a un grupo separado de 2 o 3 animales mediante sonda oral ($3\text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$). Las dosis suministradas se estimaron mediante pérdidas de peso. De manera usual, no se le retiró la comida a los animales de manera previa a la dosificación, aunque de ser necesario se investigó este efecto.

Se tomaron muestras de sangre (0.25ml) en jeringas de 1ml a partir de la vena caudal, se transfirieron a tubos con EDTA y se preparó el plasma mediante centrifugación (5 min a 13000 rpm) rápidamente después de recolectar las muestras, antes de almacenar a -20°C . Los tiempos de muestreo típicos eran 2, 4, 8, 15, 30, 60, 120, 180, 240, 300 (min) o hasta que se describiera el $t_{1/2}$ terminal de manera precisa.

La concentración de el (los) analito(s) se determinó en plasma mediante espectrometría de masas cuantitativa. Las soluciones stock estándar y de control de calidad se prepararon a una concentración de 1mg/ml en metanol. Se adicionó un rango de soluciones stock estándar y QC producidas mediante dilución serial a plasma de rata control (50 μl). El rango de concentraciones cubría el rango de

niveles de analito presente en las muestras de rata. Los estándares, QCs y muestras se sometieron a extracción líquida usando 50µl de solvente orgánico y 100µl de solvente orgánico que contenía un estándar interno, seleccionado para asemejar el analito. Posteriormente se mezclaron las muestras mediante inversión repetida, se almacenaron a -20°C durante al menos 1 h, y se centrifugaron a 3500 rpm en una centrifuga durante 20 minutos. Las alícuotas (120 µl) de cada muestra se transfirieron para el análisis usando CL-EMEM. Las muestras estándar y de control de calidad que cubrían el rango de concentraciones encontradas en las muestras de ensayo se encontraban dentro del 25 % de la concentración nominal.

El análisis de los datos farmacocinéticos se logró usando WinNonlin. Se usó un análisis no compartimental estándar para estimar los parámetros tales como Tmax, Cmax, Lambda_z, t1/2_Lambda_z, AUCall, AUCINF(observado), Cl(observado), Vss(observado).

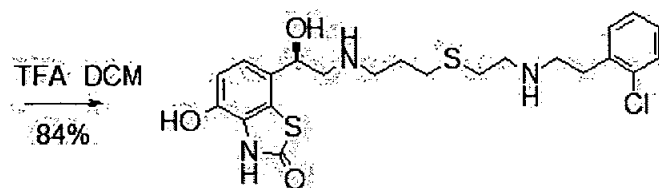
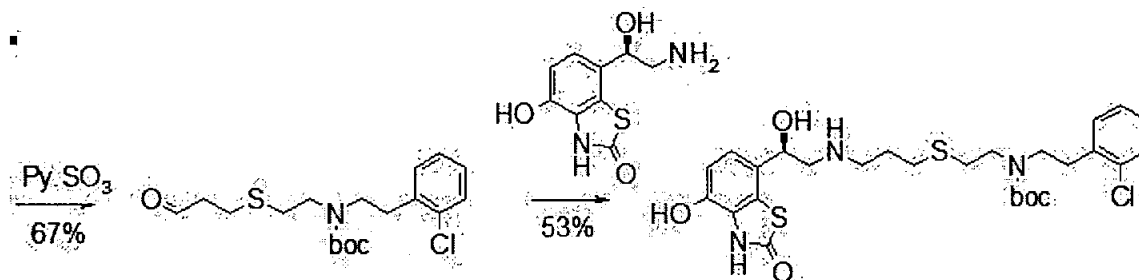
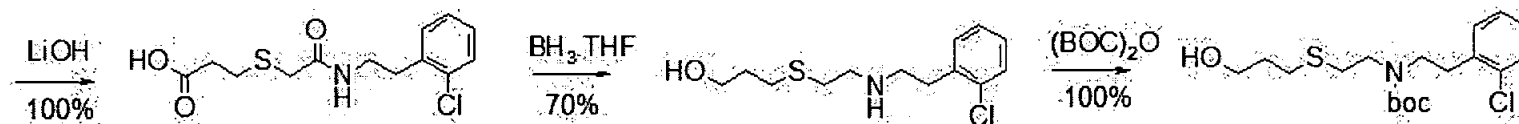
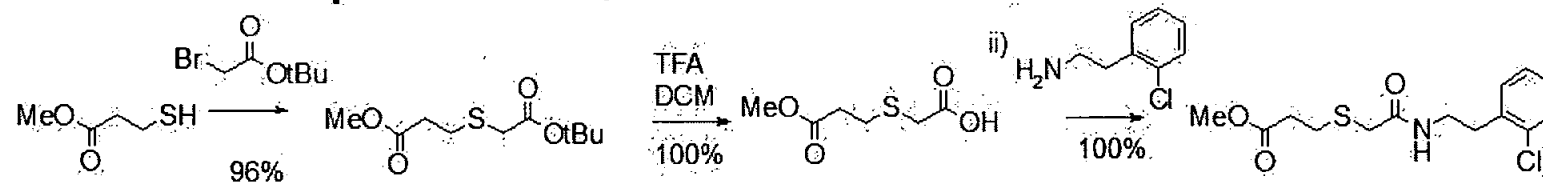
Tabla 2

Ej No.	β2 pEC50	β2 Act Int	α1 unión pIC50	β1 unión pIC50	D2 unión pIC50
1	10	1		8.1	6.7
2	9.8	1	6	7.8	
3	9.9	0.9		8.4	6.1
4	10	0.9	6.7	6.9	6.1
5	10.3	0.9			
6	10.1	0.9		8.4	6.2
7	9.9	1.1	6.2	8.5	6
8	10.2	1		8.1	6
9	10.1	1		8.1	6
11	9.1	0.9	6.9	6.6	5.4
12	8.5	1			
14	8.4	0.9	7	7.3	5.6
16	7.9	0.7	5.8	6.9	5.4
18	8.5	0.8	6.6	7	6.3
20	9.2	0.8	7.6	6.9	5.8
24	9.4	0.8	6.8	7.1	6.2
27	9	1	6.9	7.2	6
29	9.5	0.9	7	7.6	5.4
31	9.4	0.8	7.9	7.4	5.8

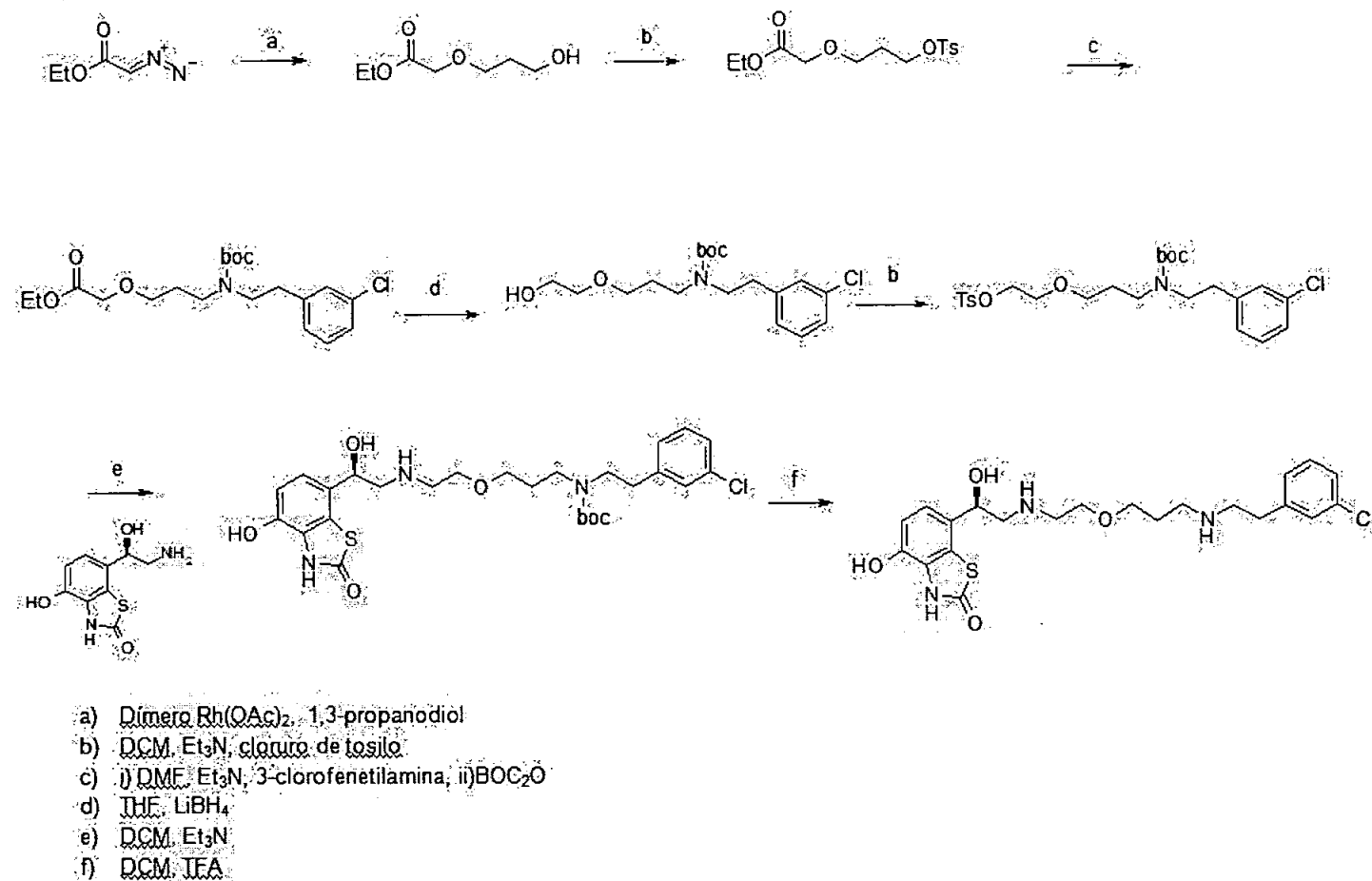
143

33	8.9	1.1	7.4	6.9	6
35	8.8	1	6.9	7.1	
36	9.3	1	7.3	7	5.5
38	8.8	0.9	6.8	7.1	6.4
40	9	0.8	7.1	6.8	6.1
42	9.2	1	6.9	6.1	5
44	9.2	0.8	6.4	7.1	4.9
46	9.2	0.8	6.6	7.1	5.9
48	8.9	0.9	5.8	6.8	5.4
50	8.9	0.6	6.4	6.1	5.5

Ruta Posible para A= Compuestos de azufre i) cloruro de oxalilo DMF



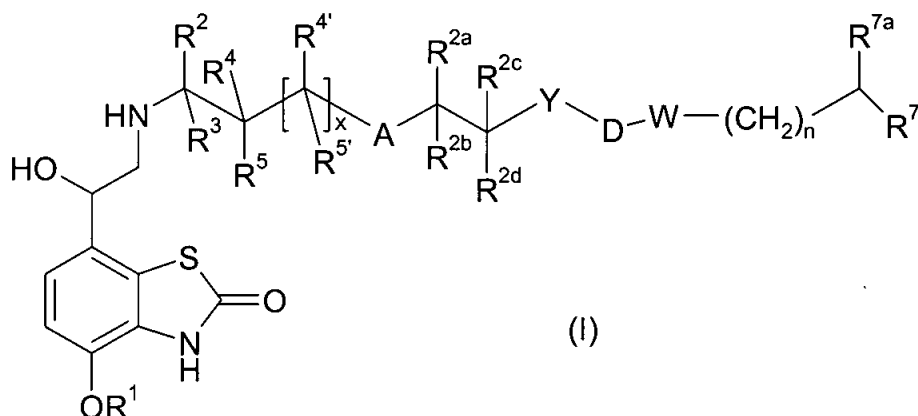
Ruta Posible para A= Compuestos de O



146

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



5 en donde

R¹ representa hidrógeno;

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

x es 0 o 1;

10 A representa oxígeno, azufre, S(O) o S(O)₂;

D representa oxígeno, azufre o NR⁶;

W es un enlace o CR⁶ᵃR⁶ᵇ;

n es un entero de 0 a 2;

R⁶ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxicarbonilo C₁-C₆ o aril-alquilo C₁-C₆;

15 Y es un enlace, CR²ᵉR²ᶠ o CR²ᵍR²ʰCR²ᵏR²ᵐ;

R²ᵃ, R²ᵇ, R²ᶜ, R²ᵈ, R²ᵉ, R²ᶠ, R²ᵍ, R²ʰ, R²ᵏ, R²ᵐ, R⁶ᵃ y R⁶ᵇ son, independientemente, hidrógeno, o alquilo C₁-C₆;

R⁷ᵃ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o NHR⁷ᵇ;

20 R⁷ᵇ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxicarbonilo C₁-C₆ o aril-alquilo C₁-C₆;

R⁷ representa un sistema de anillo aromático o heteroaromático de 5- a 14- miembros opcionalmente sustituido con halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, carboxilo, alquilo C₁-C₆ (opcionalmente sustituido con -NR¹⁰R¹¹), alcoxi C₁-C₆ (opcionalmente sustituido con -NR¹²R¹³), alcoxicarbonilo C₁-C₆, -NR¹⁴R¹⁵, alquilcarbonilamino C₁-C₆, alquilsulfonilamino C₁-C₆, fenilsulfonilamino, -C(O)NHR¹⁶, -SO₂NHR¹⁷, alquilo C₀-C₆ -R¹⁸, o un fenilo o anillo heteroaromático de 5- a 6-miembros (cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o -NR²¹R²²);

R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} representan cada uno independientemente hidrógeno, o alquilo C_1-C_6 ;

R^{16} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , fenil- alquilo C_0-C_6 o alquilenos $C_2-C_6-NR^{19}R^{20}$;

5

R^{19} y R^{20} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , o R^{19} y R^{20} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4- a 6-miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional de anillo seleccionado de nitrógeno y oxígeno;

10

R^{17} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , fenil- alquilo C_0-C_6 o alquilenos $C_2-C_6-NR^{23}R^{24}$;

15

R^{23} y R^{24} representan cada uno independientemente hidrógeno, o alquilo C_1-C_6 , o R^{23} y R^{24} junto con el átomo de nitrógeno al que 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;

20

R^{18} representa un anillo saturado, de 5- o 6-miembros que contiene nitrógeno; y,

R^{21} y R^{22} representan cada uno independientemente hidrógeno, o alquilo C_1-C_6 ;

25

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 en donde cada uno de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y, si están presentes, $R^{4'}$ y $R^{5'}$ representa hidrógeno.

30

3. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 o 2 en donde A representa oxígeno, azufre o $S(O)_2$.

4. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, 2 o 3 en donde D representa oxígeno, o NR^6 .

35

5. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, 2, 3 ó 4 en donde D representa NR^6 .
- 5 6. Un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde D es NR^6 y A es azufre.
7. Un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde R^6 representa hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o alcóxicarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_4$.
- 10 8. Un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde x es 0.
9. Un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde Y es un enlace o $\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f}$, y n es 0.
- 15 10. Un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde R^7 representa un sistema de anillo aromático o heteroaromático de 6- a 10-miembros opcionalmente sustituido con halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, carboxilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ (opcionalmente sustituido con $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$), alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ (opcionalmente sustituido con $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$), alcóxicarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, alquilcarbonilamino $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquilsulfonilamino $\text{C}_1\text{-C}_4$, fenilsulfonilamino, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{16}$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^{17}$, alquilo $\text{C}_0\text{-C}_4$ $-\text{R}^{18}$, fenilo o un anillo heteroaromático de 5- a 6-miembros.
- 20 11. Un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o 10 en donde n es 1 ó 2, y W es $\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b}$, en donde R^{6a} y R^{6b} son, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-4} .
- 25 12. Un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde R^{7a} es NHR^{7b} , en donde R^{7b} es hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o alcóxicarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$.
- 30 13. Un compuesto de fórmula (I) en donde: x es 0 o 1; A representa oxígeno, azufre o $\text{S}(\text{O})_2$; D representa oxígeno, o NR^6 ; Y es un enlace o CH_2 ; W es $\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b}$; n es 0; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , $\text{R}^{4'}$, $\text{R}^{5'}$, R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} son todos hidrógeno; R^6 representa hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o alcóxicarbonilo C_4 ; R^{6a} y
- 35

R^{6b} son, independientemente, hidrógeno, o alquilo C₁-C₄; R⁷ representa un sistema de anillo aromático de 6- a 10-miembros opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o CF₃; y, R^{7a} es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, NH(alcoxicarbonilo C₄) o NH₂; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es:

4-Hidroxi-7-((1R)-1-hidroxi-2-([3-([2-([1-naftil)etoxi]etil)tio)propil]amino)etil)-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,

4-Hidroxi-7-((1R)-1-hidroxi-2-([3-([2-([1-naftil)etoxi]etil)sulfonil]propil]amino)etil)-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,

4-Hidroxi-7-([1R)-1-hidroxi-2-([3-([2-([2-feniletexi]etoxi]propil]amino)etil]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,

4-Hidroxi-7-((1R)-1-hidroxi-2-([3-([2-([2-([1-naftil)etoxi]etil)tio)etil]amino)etil)-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,

7-((1R)-2-([3-([3-([2-([4-Bromofenil)etoxi]propil]tio)propil]amino)-1-hidroxi)etil)-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,

4-Hidroxi-7-((1R)-1-hidroxi-2-([3-([3-([2-feniletexi]propil]tio)propil]amino)etil)-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,

4-Hidroxi-7-((1R)-1-hidroxi-2-([3-([2-([2-([1-naftil)etoxi]etoxi]propil]amino)etil]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,

4-Hidroxi-7-((1R)-1-hidroxi-2-([2-([3-([2-feniletexi]propil]tio)etil]amino)etil)-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,

4-Hidroxi-7-((1R)-1-hidroxi-2-([3-([2-([2-feniletexi]etil]tio)propil]amino)etil)-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,

tert-Butil {3-([2-([[(2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro -1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil]tio]propil}(2-feniletel)carbamato,

4-Hidroxi-7-((1R)-1-hidroxi-2-([2-([3-([2-feniletel]amino)propil]tio)etil]amino)etil)-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,

4-Hidroxi-7-((1R)-1-hidroxi-2-([2-([3-[metil(2-feniletel)amino]propil]-tio)etil]amino)etil)-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,

tert-Butil [2-(4-etilfenil)etil]{3-([2-([[(2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro -1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil]tio]propil]carbamato,

7-([1R)-2-([2-([3-([2-(4-Etilfenil)etil]amino)propil]tio)etil]amino)-1-hidroxi)etil)-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,

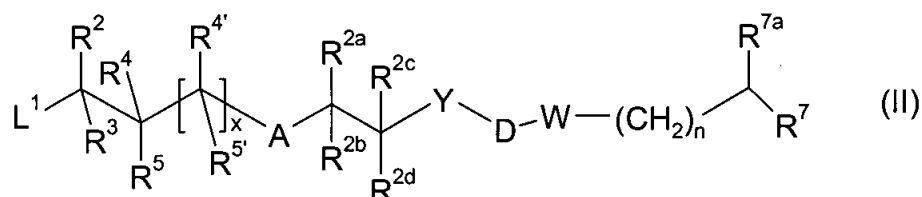
tert-Butil [2-(4-etoxifenil)etil]{3-([2-([[(2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil]tio]propil]carbamato,

- 7-[(1*R*)-2-({2-[(3-[(2-(4-Etoxfenil)etil]amino)propil]tio)etil]amino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,
- tert*-Butil {3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro -1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil]tio)propil}{2-[3-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato,
- 5 4-Hidroxi-7-[(1*R*)-1-hidroxi-2-[(2-[(3-[(2-[(3-(trifluorometil)fenil]etil]amino)propil]tio)etil]amino)etil]-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,
- tert*-Butil [2-(2-clorofenil)etil]{3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro -1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil]tio)propil}carbamato,
- 7-[(1*R*)-2-({2-[(3-[(2-(2-Clorofenil)etil]amino)propil]tio)etil]amino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,
- 10 *tert*-Butil ((1*S*)-2-{3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro -1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil]tio)propoxi}-1-feniletil)carbamato,
- 7-[(1*R*)-2-[(2-[(3-[(2*S*)-2-Amino-2-feniletoxi]propil]tio)etil]amino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,
- 15 *tert*-Butil ((1*R*)-2-{3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro -1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)etil]tio)propoxi}-1-feniletil)carbamato,
- 7-[(1*R*)-2-[(2-[(3-[(2*R*)-2-Amino-2-feniletoxi]propil]tio)etil]amino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,
- 7-[(1*R*)-2-({2-[(3-[(2-(2-Clorofenil)etil]amino)propil]tio)etil]amino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,
- 20 *tert*-Butil {2-[(3-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro -1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)propil]tio)etil}{(2*R*)-2-fenilpropil}carbamato,
- 4-Hidroxi-7-[(1*R*)-1-hidroxi-2-[(3-[(2-[(2*R*)-2-fenilpropil]amino)etil]tio)propil]amino)etil]-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,
- 25 *tert*-Butil {2-[(3-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro -1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)propil]tio)etil}{(2*S*)-2-fenilpropil}carbamato,
- 4-Hidroxi-7-[(1*R*)-1-hidroxi-2-[(3-[(2-[(2*S*)-2-fenilpropil]amino)etil]tio)propil]amino)etil]-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,
- tert*-Butil [2-(2-clorofenil)etil]{2-[(3-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro -1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)propil]tio)etil}carbamato,
- 30 7-[(1*R*)-2-({3-[(2-[(2-(2-Clorofenil)etil]amino)etil]tio)propil]amino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,
- tert*-Butil [2-(3-clorofenil)etil]{2-[(3-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro -1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)propil]tio)etil}carbamato,
- 35 7-[(1*R*)-2-({3-[(2-[(2-(3-Clorofenil)etil]amino)etil]tio)propil]amino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,

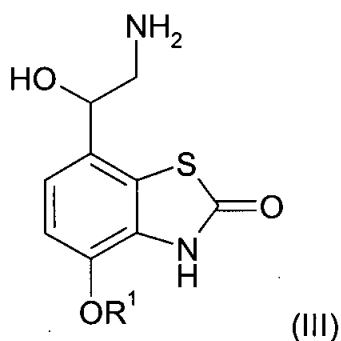
- tert*-Butil [2-(2,3-diclorofenil)etil]{2-[(3-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro -1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}propil)tio]etil}carbamato,
 7-[(1*R*)-2-({2-[(3-[(2-(2,3-Diclorofenil)etil]amino}propil)tio]etil}amino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,
- 5 7-[(1*R*)-2-({2-(3-[(2-(3-Clorofenil)etil]amino}propoxi)etil]amino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,
- tert*-Butil [2-(2,3-diclorofenil)etil]{3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro -1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)tio]propil}carbamato,
 7-[(1*R*)-2-({2-[(3-[(2-(2,3-Diclorofenil)etil]amino}propil)tio]etil}amino)-1-hidroxietil]-
- 10 4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,
- tert*-Butil [2-(3-clorofenil)etil]{3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro -1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)tio]propil}carbamato,
 7-[(1*R*)-2-({2-[(3-[(2-(3-Clorofenil)etil]amino}propil)tio]etil}amino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,
- 15 *tert*-Butil [2-(3-clorofenil)etil]{3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro -1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)sulfonil]propil}carbamato,
 7-[(1*R*)-2-({2-[(3-[(2-(3-Clorofenil)etil]amino}propil)sulfonil]etil}amino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,
- (+/-)-*tert*-Butil [2-(fenil)propil]{3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro -1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)tio]propil}carbamato,
- 20 (+/-)-7-[(1*R*)-2-({2-[(3-[(2-(fenil)propil]amino}propil)tio]etil}amino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,
- (*R*)-(+)-*tert*-Butil [2-(fenil)propil]{3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro -1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)tio]propil}carbamato,
- 25 (*R*)-(+)-7-[(1*R*)-2-({2-[(3-[(2-(fenil)propil]amino}propil)tio]etil}amino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,
- (*S*)-(-)-*tert*-Butil [2-(fenil)propil]{3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro -1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)tio]propil}carbamato,
- (*S*)-(-)-7-[(1*R*)-2-({2-[(3-[(2-(fenil)propil]amino}propil)tio]etil}amino)-1-hidroxietil]-
- 30 4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,
- tert*-Butil [2-metil-2-(fenil)propil]{3-[(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro -1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)tio]propil}carbamato, o
- 7-[(1*R*)-2-({2-[(3-[(2-metil-2-(fenil)propil]amino}propil)tio]etil}amino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona,
- 35 o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos.

15. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió en la reivindicación 1 que comprende,

- 5 (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)

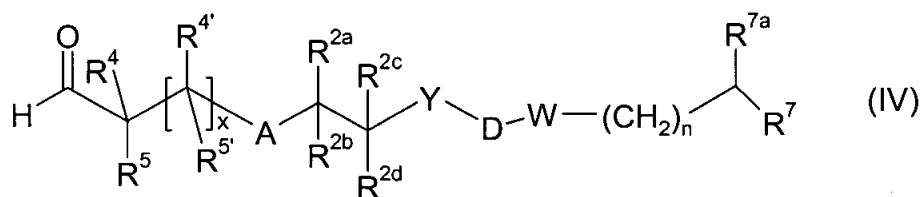


en donde L^1 representa un grupo saliente y las otras variables como se definió en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (III) o una sal adecuada del mismo



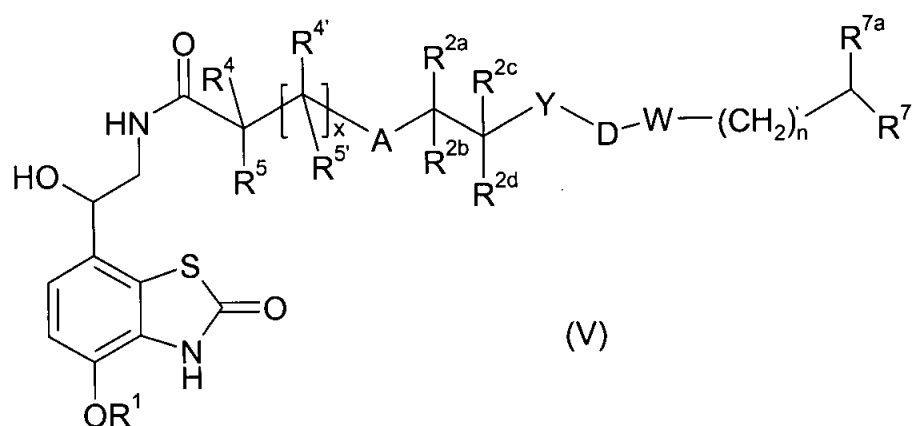
- 10 en donde R^1 es como se definió en la fórmula (I), en presencia de una base; o

(b) cuando R^2 y R^3 representan cada uno hidrógeno, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



- 15 en donde las variables son como se definió en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (III) o una sal adecuada del mismo como se definió anteriormente en (a), en presencia de un agente reductor adecuado; o

- 20 (c) cuando R^2 y R^3 representan cada uno hidrógeno, poner en contacto un compuesto de fórmula (V)

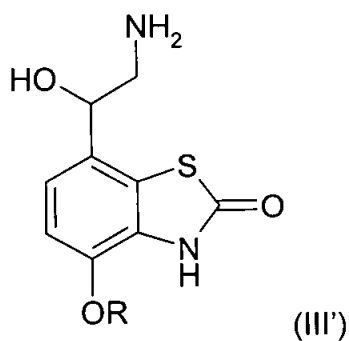


en donde las variables son como se definió en la fórmula (I) con un agente reductor adecuado;

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

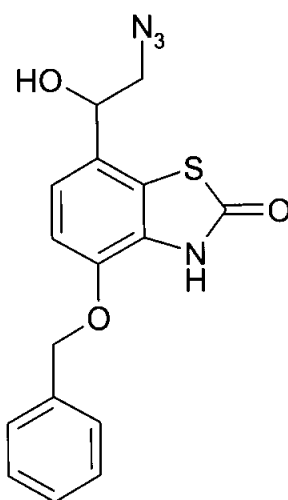
- Convertir el compuesto obtenido en un compuesto adicional de la invención
- Formar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

10 16. Un compuesto de fórmula



en donde R representa hidrógeno, o bencilo.

17. Un compuesto de fórmula:



18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 en asociación con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

5

19. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 18 que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

10

20. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para su uso en terapia.

15

21. El uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o condiciones humanas en las cuales es benéfica la modulación de la actividad del adrenoreceptor β_2 .

20

22. El uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 en la fabricación de un medicamento para su uso para tratar el síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA), enfisema pulmonar, bronquitis, bronquiectasis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma o rinitis.

25

23. Un método para tratar, o reducir el riesgo de, una enfermedad o condición en la cual es benéfica la modulación de la actividad del adrenoreceptor β_2 que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

30

24. 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 fórmula (I) o una sal

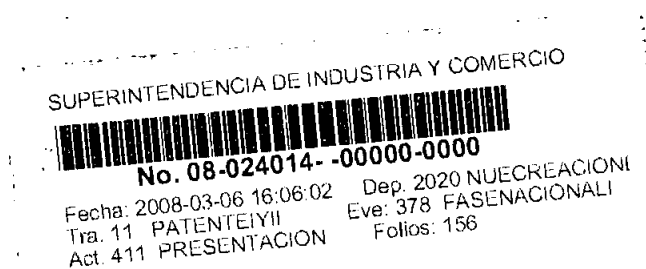
35

farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

25. Un método de acuerdo con la reivindicación 23 o la reivindicación 24, en
5 donde la enfermedad o condición es síndrome de distres respiratorio del adulto (SDRA), enfisema pulmonar, bronquitis, bronquiectasis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma o rinitis.

26. Una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal
10 farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes activos seleccionados de la lista que comprende:

- un inhibidor de PDE4 incluyendo un inhibidor de la isoforma PDE4D;
- un agonista del receptor de glucocorticoides;
- un antagonista del receptor muscarínico;
- 15 • un modulador de la función del receptor de quimoquinas; o,
- un inhibidor de la función de la quinasa p38.



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

06 MAR. 2008

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